

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

АГЗАМХОДЖАЕВА САИДА САИДАМИНОВНА

**РОЗАЦЕА ПАТОГЕНЕЗИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИДА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА ИММУНОБИОЛОГИК
МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy science (DSc)

Агзамходжаева Саида Саидаминовна Розацеа патогенези ва клиник кечишида молекуляр-генетик ва иммунобиологик механизмлари.....	3
Агзамходжаева Саида Саидаминовна Молекулярно-генетические и иммунобиологические механизмы в патогенезе и клиническом течении розацеа.....	29
Agzamxodjayeva Saida Saidaminovna Molecular-genetic and immunobiological mechanisms in the pathogenesis and clinical course of rosacea.....	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	62

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

АГЗАМХОДЖАЕВА САИДА САИДАМИНОВНА

**РОЗАЦЕА ПАТОГЕНЕЗИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИДА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА ИММУНОБИОЛОГИК
МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.37 – Аллергология ва иммунология

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.4.DSc/Tib582 рақам билан рўйхатга олинган.

Фан доктори (DSc) диссертация Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (хулоса)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ((www.immuno.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Хегай Татьяна Рудольфовна
тиббиёт фанлари доктори

Азизов Баходир Садыкович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Исмаилова Гули Аминджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Уразметова Маиса Дмитриевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хайтов Кахрамон Нажмитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2025-й «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2025-йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2025-йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмоилова

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

КИРИШ (фанлар доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда полиэтиологик дерматологик патологиялар тиббиёт соҳасида энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Розацеа этиопатогенезини кўп омилли – иммунологик, метаболик ва генетик омилларнинг ўзаро таъсири билан изоҳлаш мумкин. Мутахассислар маълумотига кўра, «...узоқ муддат давом этган тери касалликлари тизимли иммун ва метаболик бузулишларни келтириб чиқаради»¹. Розацеа тарқалиш даражаси 2–22 % гача ўзгариб, асосан I–II тери турига эгалар ва 30–50 ёшдаги аёлларда учрайди; қора ранги терига эга одамларда эса тахминан 4 % ни ташкил этади. Ўтказилган тадқиқотларга қарамасдан, теридаги яллиғланиш жараёнлари ва метаболик касалликлар ўртасидаги патогенетик муносабатлар тўлиқ аниқланмаган. Иммун яллиғланишнинг ролини инобатга олган ҳолда эрта ташхис қўйиш, даволашни тўғрилаш ва амалиётга жорий этиш усуллари барқарор терапевтик таъсир учун муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида дерматологик касалликларни эрта аниқлаш, олдини олиш ва комплекс даволашга қаратилган илмий-тадқиқот ишларига бўлган қизиқиш ортиб бормоқда. Шу муносабат билан, розацеа патогенезини шакллантирувчи биохимик ва иммуногенетик кўрсаткичларни аниқлаш, иммуногенез маркерларини ўрганиш, барвақт ташхис қўйиш усулларини такомиллаштириш ҳамда шахсийлаштирилган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш устувор йўналишлардан бирига айланмоқда. Шундай қилиб, розацеани барвақт аниқлаш, даволаш ва профилактика қилишга қаратилган инновацион усуллари такомиллаштириш ва амалиётга жорий этиш дерматология ва иммунология соҳасидаги мутахассислар олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари ўртасида соматик касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш, айниқса, болалар учун соғлом муҳит яратиш, шунингдек, дерматологик касалликларни даволаш ва олдини олиш бўйича кўплаб амалий ишлар олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, розацеа билан касалланган беморларда иммун тизим фаолиятини ҳар томонлама ўрганиш ва даволашга янги ёндашувлар ишлаб чиқиш, касалланиш даражасини камайтириш каби учун узоқ муддатли тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

¹ Farshchian M, Daveluy S. Rosacea. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557574>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 18-декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2020-йил 12-ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, 2020-йил 12-ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2017-йил 31-июлдаги 563-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида дерматовенерология хизматини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.³ Розацеа патогенезининг иммунологик механизмлари ва хусусиятларини аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг бир қатор илмий марказлари ва олий ўқув юртларида, жумладан, University of California, San Francisco (АҚШ); University of Oxford (Буюк Британия); Hokkaido University (Япония); Mahidol University (Таиланд); Shiraz University of Medical Sciences (Эрон); Sun Yat-sen University (Хитой); University of São Paulo (Бразилия); Medical University of Graz (Австрия); University of Helsinki (Финляндия); University of Western Australia (Австралия); Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент педиатрия тиббиёт институти ва Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон) каби етикчи тиббиёт марказларида олиб борилмоқда.

Жаҳонда розацеани ташхислаш ва даволашга оид бир қатор илмий натижалар қўлга киритилган, жумладан: розацеа билан касалланган беморлар эпидермисда Toll-сингари рецептор 2 (TLR2) ва антимикроб пептид LL-37 экспрессиясининг кескин ошиши аниқланган бўлиб, бу ҳолат терининг сурункали яллиғланиш жараёнини кучайтириши мумкинлиги қайд этилган (University of California, San Francisco, АҚШ); шунингдек, IL-17 ва TNF- α сингари яллиғланишга ҳос цитокинларнинг ортиқча ишлаб чиқарилиши

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <https://www.ucsf.edu>, <https://www.ox.ac.uk>, <https://www.hokudai.ac.jp>, <https://mahidol.ac.th>, <https://www.sums.ac.ir>, <https://www.sysu.edu.cn>, <https://www.usp.br>, <https://www.medunigraz.at>, <https://www.helsinki.fi>, <http://dermatovenerology.uz>, <http://www.tpmi.uz>, <http://www.immuno.uz> ва бошқа манбалар.

нейтрофиллар инфльтрацияси ва васкуляр ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкинлиги аниқланган (University of Oxford, Буюк Британия; Hokkaido University, Япония); тери микробиомасидаги дисбиоз, хусусан *Demodex folliculorum* ва *Staphylococcus epidermidis* зотларнинг кўпайиши яллиғланиш жараёнларини кучайтириши ҳамда касалликнинг сурункали тус олишига ёрдам бериши кўрсатилган (Mahidol University, Таиланд; Shiraz University of Medical Sciences, Эрон); TLR2 ва HLA-DRB1 генларидаги полиморфизмлар розацеанинг оғир шакллари ривожлантириш хавфи билан боғлиқлиги аниқланган бўлиб, бу эса хавф гуруҳларини генетик скрининг қилиш имконини яратган (Sun Yat-sen University, Хитой; University of São Paulo, Бразилия); касалликнинг фаоллиги ва оғирлигини унинг эрта босқичларида башорат қилиш имконини берадиган каминвазив биокимёвий маркерлар – MMP-9, VEGF ва LL-37нинг қон зардобидеги даражалари аниқланган (Medical University of Graz, Австрия; University of Helsinki, Финляндия; University of Western Australia, Австралия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида розацеани ташхислаш ва даволаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда, хусусан: турли этник ва фототипдаги шахсларда касаллик ривожланиш хавфини аниқлаш; оғир клиник формалар шаклланишига ирсий ва генетик мойилликни баҳолаш; теридаги яллиғланиш ва қон томирлар билан боғлиқ ўзгаришларни кучайтирувчи иммунологик, цитокин ва микробиом омилларини ўрганиш; касалликни барвақт ва аниқ аниқлашга ёрдам берадиган биокимёвий, иммуногенетик ва кам инвазив молекуляр маркерларни аниқлаш; беморнинг индивидуал профилини ҳисобга олган ҳолда оптимал терапевтик алгоритмларни ишлаб чиқиш ва валидация қилиш; аҳоли орасида розацеа тарқалиши ва оғирлигини камайтириш учун профилактик стратегиялар ва таъсирчан чора-тадбирларни такомиллаштириш каби илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, розацеа патогенезида иммунологик ўзгаришлар ҳал қилувчи роль ўйнайди ва сўнгги йилларда олиб борилган бир қатор тадқиқотлар ушбу касалликка чалинган беморларда иммуноглобулинлар IgA ва IgG даражалари сезиларли даражада ошиши ҳамда Т-лимфоцитлар субпопуляциясида ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ нисбати) ўзгаришлар кузатилишини тасдиқламоқда (Smith A. et al., 2021; Chen Y. et al., 2022). Ушбу маълумотлар розацеанинг бошланғич босқичлари аниқ ифодаланган тизимли иммун жавоблари билан кечиши ва бу реакциялар касалликнинг оғирлик даражаси ҳамда беморларнинг этник келиб чиқишига қараб фарқ қилиши мумкинлигидан далолат беради.

Розацеада иммун жавоби ва қон томирлар билан боғлиқ ўзгаришларни боғловчи асосий механизмлардан бири – бу NLRP3-инфламмасоманинг фаоллашуви ва ундан сўнг IL-1 β ва IL-18 цитокинларининг ишлаб чиқилиши бўлиб, бу ҳолат IL-17 ва TNF- α каби яллиғланишга ҳос цитокинлар экспрессиясини кучайтиради (Zhao X. et al., 2022; Müller S. et al., 2023). Ушбу медиаторларнинг кўпайиб ишлаб чиқарилиши нейтрофиллар инфльтрациясига ва теридаги микротомирлар ўтказувчанлигининг ошишига

олиб келади, бу клиник жиҳатдан қизариш ва телеангиэктазиялар кўринишида намоён бўлади.

Розацеа патогенезининг қўшимча бўғини сифатида эпидермиснинг тўсик функциясининг бузилиши ҳамда калликреин-5 фаоллигининг ортиши ва инсоляциядан сўнг D витамини миқдорининг ошиши натижасида антимикроб пептид LL-37 даражасининг бир неча баробар кўтарилиши ҳисобланади (Johnson M. et al., 2021; Lee S. et al., 2022). Бир вақтнинг ўзида тери микробиомасидаги дисбиоз, хусусан *Demodex folliculorum*нинг кўпаяши, яллиғланиш жараёнларини кучайтиришига ва касалликнинг сурункали тус олишига олиб келади.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, мавжуд тадқиқотларнинг аксарияти розацеанинг алоҳида иммунологик ёки микробиом жиҳатларини тавсифлашга қаратилганлигига қарамасдан, бироқ турли популяция вакилларида генетик полиморфизмлар, иммун жавоблари ва тери микробиомаси ўртасидаги ўзаро боғланишларни комплекс ўрганиш етарлича ривожланмаган. Аниқ ташхис белгиларини ҳамда шахсийлаштирилган даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш, жумладан ўзбек популяциясини қамраб олган ҳолда, кўп марказли тадқиқотларни давом эттиришга бўлган эҳтиёж ҳозирги кунда ҳам долзарблигича қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ «Кўп омилли касалликлар учун хавф ёки ҳимоя билан боғлиқ «индивидуал йўналтирилган» биомаркер омилларини комплекс излаш» (2021–2024 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади – розацеа патогенези ва клиник кечишида молекуляр-генетик ва иммунобиологик механизмларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

турли ёш гуруҳларига мансуб розацеа билан касалланган беморларнинг асосий дерматологик белгиларини ажратган ҳолда комплекс клиник тавсифини ўтказиш ва йўлдош соматик патологияларни касалликнинг оғирлиги ва клиник кечишига таъсирини баҳолаш;

яллиғланишли иммунологик биомаркерлар даражаси ва розацеанинг турли клиник шакллари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш асосида уларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш;

қондаги гомоцистеин даражаси билан розацеанинг оғирлик даражаси ўртасидаги ўзаро боғланишни баҳолаган ҳолда касалликнинг потенциал биокимёвий маркерларни аниқлаш;

гемостазнинг тромбоцитар қисм генлари ва фолат цикли генлари полиморфизм аллел вариантлари билан розацеанинг клиник хусусиятлари ўртасидаги боғлиқликларни ўрганиш;

гемостазнинг тромбоцитар қисм генлари ва фолат цикли генларидаги полиморфизмлар ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда розацеа касаллигининг

шаклланиши ва клиник кечишининг иммуногенетик механизмларини ўртнатиш;

генетик, иммунологик ва биокимёвий маркерларнинг интегратив таҳлили асосида розацеанинг оғир шакллари ривожланиш хавфини башорат қилиш имконини берадиган интегратив иммуногенетик ташхис алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019–2022 йиллар давомида Республика клиник тери-таносил шифохонасида даволанган розацеанинг турли клиник шаклларига эга бўлган 18 ёшдан 83 ёшгача бўлган ҳар иккала жинс вакилларида иборат 135 нафар беморлар ҳамда назорат гуруҳи сифатида жалб этилган 40 нафар соғлом шахс олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида розацеа билан касалланган ва амалий соғлом шахслардан биокимёвий, иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун мўлжалланган веноз қони ва қон зардоби намунаси олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, иммунологик, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор розацеа билан касалланган беморларда PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ даражалари ва CD4⁺/CD8⁺ нисбатининг ошиши тизимли яллиғланишнинг кучайганини акс эттириши ва касалликнинг клиник кечиш оғирлигини баҳолашда прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

илк бор розацеа билан касалланган беморларнинг қон зардобида гомоцистеин, фолий кислотаси ва В₁₂ витамини кўрсаткичларида статистик жиҳатдан ишончли фарқлари кўрсатилган бўлиб, ушбу маркерлар касалликнинг оғирлик даражасини башорат қилишда қўшимча мезонлар сифатида хизмат қилиши мумкинлиги исботланган;

илк бор гемостазнинг тромбоцитар бўғини генлари (ITGB3:1565 T>C ва PAI-1 –675 5G>4G) ҳамда фолат алмашинувига оид генлар (MTHFR 677 C/T ва MTHFR 1298 A/C) полиморфизмининг аллел вариантлари розацеанинг оғир шаклларида ривожланириш хавфи билан статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлиги аниқланган;

илк бор розацеанинг хос бўлган биокимёвий, иммунологик ва генетик маркерлардаги (гомоцистеин миқдорининг ортиши, В₁₂ витамини ва фолий кислота дефицити, PLT, PLR, SII, IgG, CD4⁺/CD8⁺ каби системали яллиғланишнинг ошиши ва MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C, ITGB3:1565 T>C, PAI-1 –675 5G>4G каби полиморфизмларнинг мавжудлиги) специфик ўзгаришлар билан тавсифланадиган иммунологик, метаболик ва гематологик бўлган асосий патогенетик компонентлари аниқланган;

илк бор розацеанинг оғирлик даражасини башорат қилиш учун биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва клиник кўрсаткичларни комплекс баҳолашга асосланган, юқори диагностик аниқликка (сезувчанлик – 88%, маҳсуслик – 85%, изоҳланган дисперсия – 71,3%) эга интегратив иммуногенетик усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

розацеанинг оғир шакллари аниқлаш ва прогноз қилишда қон зардобадаги иммун яллиғланиш биомаркерлари (PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) даражаларини аниқлаш зарурлиги исботланган;

розацеа билан касалланган беморларда асоратларни эрта диагностика қилиш учун гомоцистеин, фолий кислотаси ва В₁₂ витамини даражаларининг комплекс таҳлилининг прогностик маркер сифатида қўллаш асосланган;

гемостазнинг тромбоцитар қисм генлари (ITGB3:1565 Т/С ва PAI-1 –675 4G/4G rs1799889) ҳамда фолат алмашинуви (MTHFR 677 С/Т ва MTHFR 1298 А/С) генларининг ёмон оқибатли вариантлари розацеанинг оғир шакллари ривожланиш хавфини баҳолашда прогностик мезонлар сифатида хизмат қилиши исботланган;

розацеа ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлаш ва шахсийлаштирилган даволаш тактикасини шакллантириш имконини берадиган диагностик аниқлиги юқори бўлган интегратив иммуногенетик усулдан фойдаланиш самарадор эканлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, розацеа билан касалланган беморларда системали яллиғланиш индикаторлари (PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ нисбати), метаболик маркерлер ҳамда ITGB3:1565 Т>С, PAI-1 –675 5G>4G, MTHFR 677 С/Т ва MTHFR 1298 А/С полиморфизмлари касаллик оғирлиги билан ишончли боғлиқлиги аниқланлиги, иммунологик, метаболик ва гематологик бўлган асосий патогенетик компонентларнинг микдорий тақсимоти тузилганлиги, ушбу кўрсаткичларни комплекс баҳолашга асосланган, сезувчанлиги 88%, махсуслиги 85% ва изоҳланган дисперсияси 71,3% бўлган интегратив иммуногенетик диагностика алгоритми ишлаб чиқилганлиги, бу эса беморларни устувор патогенезга кўра эрта стратификация қилиш, касаллик оғирлигини башорат қилиш ва персоналлаштирилган яратиши касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти розацеанинг оғир шакллари аниқлаш ва прогноз қилишда қон зардобадаги иммун яллиғланиш биомаркерлари даражаларини аниқлаш зарурлиги исботланганлиги, асоратларни эрта диагностика қилиш учун гомоцистеин, фолий кислотаси ва В₁₂ витамини даражаларининг комплекс таҳлилининг прогностик маркер сифатида қўллаш асосланганлиги, гемостазнинг тромбоцитар қисм генлари (ITGB3:1565 Т/С ва

PAI-1 –675 4G/4G rs1799889) ҳамда фолат алмашинуви (MTHFR 677 C/T ва MTHFR 1298 A/C) генларининг ёмон оқибатли вариантлари розацеанинг оғир шакллари ривожланиш хавфини баҳолашда прогностик мезонлар сифатида хизмат қилиши исботланганлиги ҳамда диагностик аниқлиги юқори бўлган интегратив иммуногенетик усулдан фойдаланиш самарадор эканлиги исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Розацеанинг патогенези ва клиник кечишига оид молекуляр-генетик, иммунологик ва метаболик механизмларни аниқловчи илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор розацеа билан касалланган беморларда PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ даражалари ва CD4⁺/CD8⁺ нисбатининг ошиши тизимли яллиғланишнинг кучайганини акс эттириши ва касалликнинг клиник кечиш оғирлигини баҳолашда прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланганлиги «Розацеани эрта ташхислаш услублари» услубий тавсияномада (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 12-сентябрда 8-р/1462-сонли баённома билан тасдиқланган) келтирилган. Мазкур таклиф Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда «Immunogen Test» илмий-диагностик поликлиникасининг 2023-йил 13-августдаги 53-Т-сонли буйруғи билан билан амалиётган жорий этилган. «Тромбоцитар тизим ва фолат алмашинуви генларининг комплекс таҳлили асосида розацеа ривожланиш хавфини диагностика қилиш» (ТошДСИ Эксперт кенгашида 2024-йил 6-июлида DSc3u-04-з/15-сон хулосаси) услубий тавсияномаси Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда «МОДУС» тиббиёт марказининг 2023-йил 26-июлдаги 12-Т-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 24-декабрдаги 10/81-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* розацеа билан касалланган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратларининг камайиши, даволаш самарадорлигининг ошиши ҳамда даволаниш ва стационарда ётиш муддатларининг қисқариши орқали соғлиқни сақлаш соҳасидаги ижтимоий аҳамиятни оширади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши розацеани эрта аниқлаш ва унинг кечишини назорат қилиш имконини бериб, бу бир нафар бемор учун даволаш харажатларини 624000 сўмга қисқартириши, шунингдек, стационарда ётиш кунлари сонининг камайиши орқали 1765000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорликка эришиш имконини яратади. *Хулоса:* розацеа билан касалланган беморларда PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ даражалари ва CD4⁺/CD8⁺ нисбатининг ошиши тизимли яллиғланишнинг кучайганини ва клиник кечиш оғирлигини баҳолашда прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

иккинчи илмий янгилик: илк бор розацеа билан касалланган беморларнинг қон зардобида гомоцистеин, фоллий кислотаси ва В₁₂ витамини кўрсаткичларида статистик жиҳатдан ишончли фарқлари кўрсатилган бўлиб,

ушбу маркерлар касалликнинг оғирлик даражасини башорат қилишда қўшимча мезонлар сифатида хизмат қилиши мумкинлиги исботланганлиги «Розацеани эрта ташхислаш услублари» услубий тавсияномада (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазиллиги томонидан 2022-йил 9-декабрда 8-р/1462-сонли баённома билан тасдиқланган) келтирилган. Мазкур таклиф Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда «Immunogen Test» илмий-диагностик поликлиникасининг 2023-йил 13-августдаги 53-Т-сонли буйруғи билан билан амалиётган жорий этилган. «Тромбоцитар тизим ва фолат алмашинуви генларининг комплекс таҳлили асосида розацеа ривожланиш хавфини диагностика қилиш» (ТошДСИ Эксперт кенгашида 2024-йил 6-июлида DSc3u-04-з/15-сон хулосаси) услубий тавсияномаси Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда медицинском центре «МОДУС» тиббиёт марказининг 2023-йил 26-июльдаги 12-Т-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 24-декабрдаги 10/81-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: розацеа билан касалланган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратларининг камайиши, даволаш самарадорлигининг ошиши ҳамда даволаниш ва стационарда ётиш муддатларининг қисқариши орқали соғлиқни сақлаш соҳасидаги ижтимоий аҳамиятни оширади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши розацеани эрта аниқлаш ва унинг кечишини назорат қилиш имконини бериб, бу бир нафар бемор учун даволаш харажатларини 624000 сўмга қисқартириши, шунингдек, стационарда ётиш кунлари сонининг камайиши орқали 1765000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорликка эришиш имконини яратади. *Хулоса*: розацеа билан касалланган беморларнинг қон зардобида гомоцистеин, фолий кислотаси ва В₁₂ витамини кўрсаткичларининг чегаравий қийматлари касалликнинг оғирлик даражасини башорат қилишда қўшимча мезонлар сифатида хизмат қилиши мумкинлиги аниқланган;

учинчи илмий янгилик: илк бор гемостазнинг тромбоцитар бўғини генлари (ITGB3:1565 T>C ва PAI-1 -675 5G>4G) ҳамда фолат алмашинувига оид генлар (MTHFR 677 C/T ва MTHFR 1298 A/C) полиморфизмининг аллел вариантлари розацеанинг оғир шакллариининг ривожланириш хавфи билан статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлиги аниқланганлиги «Розацеани эрта ташхислаш услублари» услубий тавсияномада (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазиллиги томонидан 2022-йил 12-сентябрда 8-р/1462-сонли баённома билан тасдиқланган) келтирилган. Мазкур таклиф Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда «Immunogen Test» илмий-диагностик поликлиникасининг 2023-йил 13-августдаги 53-Т-сонли буйруғи билан билан амалиётган жорий этилган. «Тромбоцитар тизим ва фолат алмашинуви генларининг комплекс таҳлили асосида розацеа ривожланиш хавфини диагностика қилиш» (ТошДСИ Эксперт кенгашида 2024-йил 6-июлида DSc3u-04-з/15-сон хулосаси) услубий

тавсияномаси Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда медицинском центре «МОДУС» тиббиёт марказининг 2023-йил 26-июльдаги 12-Т-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 24-декабрдаги 10/81-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* розацеа билан касалланган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратларининг камайиши, даволаш самарадорлигининг ошиши ҳамда даволаниш ва стационарда ётиш муддатларининг қисқариши орқали соғлиқни сақлаш соҳасидаги ижтимоий аҳамиятни оширади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши розацеани эрта аниқлаш ва унинг кечишини назорат қилиш имконини бериб, бу бир нафар бемор учун даволаш харажатларини 624000 сўмга қисқартириши, шунингдек, стационарда ётиш кунлари сонининг камайиши орқали 1765000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорликка эришиш имконини яратади. *Хулоса:* гемостазнинг тромбоцитар бўғини генлари ва фолат алмашинувига оид генлар полиморфизмининг аллел вариантлари розацеанинг оғир шакллариининг ривожланириш хавфи билан статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлиги аниқланган;

тўртинчи илмий янгилик: илк бор розацеанинг хос бўлган биокимёвий, иммунологик ва генетик маркерлардаги (гомоцистеин миқдорининг ортиши, В₁₂ витамини ва фолий кислота дефицити, PLT, PLR, SII, IgG, CD4⁺/CD8⁺ каби системали яллиғланишнинг ошиши ва MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C, ITGB3:1565 T>C, PAI-1 –675 5G>4G каби полиморфизмларнинг мавжудлиги) специфик ўзгаришлар билан тавсифланадиган иммунологик, метаболик ва гематологик бўлган асосий патогенетик компонентлари аниқланганлиги «Розацеани эрта ташхислаш услублари» услубий тавсияномада (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 12-сентябрда 8-р/1462-сонли баённома билан тасдиқланган) келтирилган. Мазкур таклиф Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда «Immunogen Test» илмий-диагностик поликлиникасининг 2023-йил 13-августдаги 53-Т-сонли буйруғи билан билан амалиётга жорий этилган. «Тромбоцитар тизим ва фолат алмашинуви генларининг комплекс таҳлили асосида розацеа ривожланиш хавфини диагностика қилиш» (ТошДСИ Эксперт кенгашида 2024-йил 6-июлида DScЗи-04-з/15-сон хулосаси) услубий тавсияномаси Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда медицинском центре «МОДУС» тиббиёт марказининг 2023-йил 26-июльдаги 12-Т-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 24-декабрдаги 10/81-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* розацеа билан касалланган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратларининг камайиши, даволаш самарадорлигининг ошиши ҳамда даволаниш ва стационарда ётиш

муддатларининг қисқариши орқали соғлиқни сақлаш соҳасидаги ижтимоий аҳамиятни оширади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши розацеани эрта аниқлаш ва унинг кечишини назорат қилиш имконини бериб, бу бир нафар бемор учун даволаш харажатларини 624000 сўмга қисқартириши, шунингдек, стационарда ётиш кунлари сонининг камайиши орқали 1765000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорликка эришиш имконини яратади. *Хулоса*: розацеанинг хос бўлган биокимёвий, иммунологик ва генетик маркерлардаги специфик ўзгаришлар билан тавсифланадиган иммунологик, метаболик ва гематологик бўлган асосий патогенетик компонентлари аниқланган;

бешинчи илмий янгилик: илк бор розацеанинг оғирлик даражасини башорат қилиш учун биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва клиник кўрсаткичларни комплекс баҳолашга асосланган, юқори диагностик аниқликка (сезувчанлик – 88%, маҳсуслик – 85%, изоҳланган дисперсия – 71,3%) эга интегратив иммуногенетик усули ишлаб чиқилганлиги «Розацеани эрта ташхислаш услублари» услубий тавсияномада (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 12-сентябрда 8-р/1462-сонли баённома билан тасдиқланган) келтирилган. Мазкур таклиф Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда «Immunogen Test» илмий-диагностик поликлиникасининг 2023-йил 13-августдаги 53-Т-сонли буйруғи билан билан амалиётган жорий этилган. «Тромбоцитар тизим ва фолат алмашинуви генларининг комплекс таҳлили асосида розацеа ривожланиш хавфини диагностика қилиш» (ТошДСИ Эксперт кенгашида 2024-йил 6-июлида DSc3u-04-з/15-сон хулосаси) услубий тавсияномаси Республика тери-таносил клиник шифохонасининг 2023-йил 4-сентябрдаги 25-Р-сонли буйруғи ҳамда медицинском центре «МОДУС» тиббиёт марказининг 2023-йил 26-июльдаги 12-Т-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 24-декабрдаги 10/81-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: розацеа билан касалланган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратларининг камайиши, даволаш самарадорлигининг ошиши ҳамда даволаниш ва стационарда ётиш муддатларининг қисқариши орқали соғлиқни сақлаш соҳасидаги ижтимоий аҳамиятни оширади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши розацеани эрта аниқлаш ва унинг кечишини назорат қилиш имконини бериб, бу бир нафар бемор учун даволаш харажатларини 624000 сўмга қисқартириши, шунингдек, стационарда ётиш кунлари сонининг камайиши орқали 1765000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорликка эришиш имконини яратади. *Хулоса*: розацеанинг оғирлик даражасини башорат қилиш учун биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва клиник кўрсаткичларни комплекс баҳолашга асосланган, юқори диагностик аниқликка эга интегратив иммуногенетик усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, улардан, 10 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти тавсия боб, хотима, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 216 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, илмий тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Розацеа этиопатогенези, ривожланишининг молекуляр-генетик асосларига замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий нашрларда розацеа эпидемиологияси, этиологияси, ривожланишининг патогенетик жиҳатлари, клиник кечиши бўйича замонавий адабиётлар таҳлили тақдим этилган, муаммони ўрганилганлик даражаси, розацеанинг оғир шаклларини ривожланишида генетик ва иммунологик омилларнинг роли аниқланган. Патогенезининг иммунологик ва молекуляр-генетик механизмлари, шу жумладан иммунорегуляцияда ва розацеа ривожланиш механизмида цитокинларнинг роли кўриб чиқилган. Розацеа ривожланишига ҳисса қўшадиган хавф омиллари таҳлил қилинган. Таҳлилий шарҳ тақдим этилган ишнинг долзарблигини асослаш имконини берган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида розацеа билан касалланган 135 беморнинг умумий тавсифи берилган. Розацеа билан турли подтиплардаги текширилган беморлар ёши 18 ёшдан 83 ёшгача бўлди, ўртача ёши $44,1 \pm 15,5$ ёш. Улардан 58,5 %ни аёллар ва 41,5%ни эркеклар ташкил этган. Барча беморларда ёши, жинси, касалликнинг давомийлиги ва йўлдош патологияни ҳисобга олган ҳолда касалликнинг клиник кечишининг табиати ўрганилди. Беморларнинг ёши бўйича 18 ёшдан 40 ёшгача бўлганлар 45,2%, 41 ёшдан 59 ёшгача бўлганлар - 36,3% ва 60 ва ундан юқори ёшдагилар 18,5% нафардан иборат бўлди. Розацеанинг давомийлиги ҳар хил бўлди ва 3 ойдан 22 йилгача давомийликни ташкил қилди. Розацеанинг

Америка дерматология академиясининг таснифига кўра, эритематоз-телангиэктатик тури 39,2% беморларда аниқланди, папуло-пустулез тури – 55,6%да қайд қилинди, 5,2%да ринофима аниқланди.

Тадқиқотда қуйидаги текширув усуллари ўтказилди:

- клиник тадқиқот усуллари билан розацеа клиник кўринишлари оғирлик даражасини аниқлаш;

- иммунологик - умумий қон таҳлили маълумотларига асосланиб IgA, IgG, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, PLR, NLR и SII индекслари;

- биокимёвий - қон зардобдаги гомоцистеин, фолат кислота ва B12 витамини даражаси аниқланди;

- молекуляр-генетик - реал вақт режимида полимераза занжири реакциясини ўтказиш орқали ўрганилаётган намунадаги фолат алмашуви генларининг ва гемостазнинг тромбоцитар қисми генларининг полиморфизмини генотиплаш.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Pentium-IV шахсий компьютерида Microsoft Оффисе Excel-2010 дастурий пакетидан фойдаланган ҳолда статистик ишловдан ўтказилди, жумладан, ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент мезони ёрдамида баҳоланди ва Пирсона ва Спирмена коэффициентлари ёрдамида ўзгарувчилар ўртасидаги муносабатларни аниқлаш учун корреляцион таҳлил ўтказилди. Олинган маълумотлар SPSS ва R дастурларида тузилган графиклар ёрдамида визуализация қилинди, бу эса тадқиқот натижаларини яхшироқ таҳлил қилиш ва шарҳлаш имконини берди.

Диссертациянинг «Розацеа клиник кечишининг хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида розацеа клиник кечишининг характери тасвирланган. Розацеа клиникаси ва кечишининг хусусиятлари 135 беморда ўрганилди. Беморларнинг ёши 18 ёшдан 83 ёшгача бўлди ва ўртача $44,1 \pm 15,5$ ёшни ташкил қилди, уларнинг катта улушини (45,2%) 18 ёшдан 40 ёшгача бўлган беморлар ташкил қилди. Розацеа билан касалланганлар орасида аёллар устунлик қилди (58,5% га нисбатан 41,5%). Қишлоқ аҳолиси орасида розацеа шаҳар аҳолисига қараганда 1,2 барабар кўп учради (55,6% га нисбатан 44,4%). Касалликнинг давомийлиги бир неча ойдан 22 йилгача бўлди, ва ўртача 6,8 йилни ташкил этди. Касаллик муддати 1 йилдан 5 йилгача бўлган беморлар катта улушни (65,3%) ташкил қилди. Беморларнинг аксарияти уй бекалари, ишчилар ва хизматчилар эди (мос равишда 41,1%, 23,3% ва 23,3%). Клиник жиҳатдан биз кузатаётган беморларнинг аксариятида (55,6%) дерматознинг оғир шакли, яни папуло-пустулез тури ташхисланди. Беморларнинг 39,2%да розацеанинг эритематоз-телангиэктатик тури, 5,2% да ринофима кузатилди. Анамнестик маълумотларни таҳлил қилганда, розацеа билан оғриган 135 бемор орасида 58%да ирсий омил аниқланди.

Касалликнинг бошланиши ёки кучайишига сабаб бўлган асосий омилларни таҳлил қилганда, 135 бемордан 27 (20%) бемор иссиқ ҳаво таъсирини қайд этди, 21 (15,5%) беморлар розацеа бошланиши ёки кучайишини стрессли вазиятлар билан боғлашди, 20 (14,8%) – қуёш нури

таъсири билан, 15 (11,1%) – алиментар фактор билан, 13 (9,6%) – косметик воситаларни ишлатиш билан, 8 (5,9%) – тумов билан боғлашди, 9 (6,7%) бемор дерматознинг бошланиши ёки кучайиши сабабини кўрсата олмади.

Розацеанинг маҳаллий кўринишлари орасида энг кўп учрайдиган эритема (100%) ва телеангиэктазия (85,2%) бўлган. Кейинги кенг тарқалган папулалар (55,6%) ва пустулалар (48,0%) бўлди. 5,2% ҳолларда кузатилган беморларда бурун соҳасидаги инфильтрация кўринишидаги ринофима ташхиси қўйилди (1-жадвал).

1-жадвал

Розацеа клиник кўринишининг хусусиятлари

Белгиси	Тадқиқот гуруҳи (n= 135)	Назорат гуруҳи (n=40)
Розацеа тури: ЭТТ	53 (39,2%)	
ППТ	75 (55,6%)	
Ринофима	7(5,2%)	
Ёши-йил	44,1±15,5	45,2±9,1
Эркак жинси – абс (%)	56 (41,5%)	22 (55%)
Аёл жинси – абс (%)	79 (58,5%)	18 (45%)
St.localis:		
эритема – абс (%)	135 (100%)	-
телеангиэктазия – абс (%)	115 (85,2%)	-
папулалар – абс (%)	75 (55,6%)	-
пустулалар– абс (%)	65 (48,0%)	-
Ринофима – абс (%)	7(5%)	-
Локализацияси:		
ёноқлар – абс (%)	95 (70,4%)	-
пешона – абс (%)	45 (33,3)	-
бурун қанотлари – абс (%)	45 (33,3%)	-
ияги – абс (%)	20 (14,8%)	-
Шикоятлар:		
қичишиш – абс (%)	135 (100%)	-
юз худудида иссиқлик ва «қизариш» ҳисси – абс (%)	61 (60,4%)	
ёниш – абс (%)	72 (53%)	-
тортилиш ҳисси – абс (%)	67 (66,34%)	-
юқори сезувчанлик – абс (%)	35 (26%)	-

Эритематоз-телеангиэктатик шаклли беморларда клиник кўриниш турли интенсивликдаги - оч пушти рангдан бинафша-цианотик тусгача турғун эритеманинг пайдо бўлиши билан тавсифланди. Эритеманинг тарқалганлиги ҳам сезиларли даражада ўзгариб турди, 46 беморда чекланган худудларни эгаллаган, шу жумладан 38 беморда юзнинг марказий қисмида ва ёноқ соҳасида, 5 беморда ияк соҳасида ва 3 беморда бурун-ёноқ бурмалари

соҳасида. 7 нафар беморда эритема юз терисининг 70 дан 100% гача бўлган катта майдонларини қамраб олган эди. Папуло-пустулёз розацеа билан оғриган 60% беморларда касаллик ўткир кечди, зарарланиш ўчоқлари кенг тарқалган ва пешона терисида, бурун қаншари, бурун, ёноқларда, ияк ва периорбитал худудларда аниқланди. Диффуз қалинлашган тери фониди кўплаб пушти-қизил ёки кўкимтир-қизил папулалар ва 1-5 мм диаметрли қуюқ, сарғиш таркибли пустулалар кузатилди.

Субъектив сезгиларни таҳлил қилганда, 61 (45,2%) беморда юз соҳасида иссиқлик ва «қизариш» ҳисси кузатилган, терининг тортилиш ҳисси - 67 (49,6%), қичишиш - 135 (100%) ва ёниш ҳисси – 72 (53%) беморда, сезувчанлик ортиши 32 (26%) беморда кузатилди. Касалликнинг субъектив белгилари бўлмаган бирон бир бемор бўлмади.

Йўлдош касалликлар ва розацеа турли хил кичик турлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш шуни кўрсатдики, розацеа билан текширилган беморларнинг 82,2% да клиник шаклидан қатъи назар йўлдош касалликлар кузатилди (2-жадвал).

2-жадвал

Розацеа шаклларига боғлиқ ҳолда йўлдош касалликлар ва уларнинг комбинацияси учраши

Йўлдош касалликлар	ЭТШ (n = 53)		ППШ (n = 75)		Ринофима (n = 7)	
	абс.	%	абс.	%	абс	%
ошқозон-ичак тракти касалликлари	9	17,0%	21	28,0%	1	14,3%
ошқозон-ичак тракти касалликлари + қандли диабет	1	1,9%	3	4,0%	1	14,3%
ошқозон-ичак тракти касалликлари ва қалқонсимон без касалликлари	5	9,4%	8	10,7%	2	28,6%
ошқозон-ичак тракти касалликлари + темир дефицитли анемия + қандли диабет	1	1,9%	1	1,3%	1	14,3%
ошқозон-ичак тракти касалликлари + темир дефицитли анемия	0	0,0%	2	2,7%	2	28,6%
қалқонсимон без касалликлари	5	9,4%	9	12,0%	3	42,9%
қандли диабет	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
темир дефицитли анемия	2	3,8%	5	6,7%	0	0,0%

Энг кўп учраган ошқозон-ичак тракти ва жигар патологияси бўлиб, 31 (23%) беморда мустақил касаллик сифатида ва 27 (20%) беморларда бошқа касалликлар билан биргаликда аниқланган. 29 (21,5%) беморда астено-невротик ҳолат аниқланган Темир танқислиги анемияси - 4 (3%) беморда мустақил касаллик сифатида ва 6 (4,4%) беморда бошқа касалликлар билан

биргаликда аниқланди, қалқонсимон без касалликлари - 15 (11,1%) беморда бошқа касалликлар билан биргаликда ва 17 (12,6%) беморда мустақил касаллик сифатида аниқланган.

Энг кўп қўшма патологиялар (28,6-42,9%) ринофимада кузатилди. ППШ билан оғриган беморларда йўлдош касалликларнинг ўртача частотаси кузатилди, ЭТШ да эса бу патологияларнинг нисбатан камроқ кузатилади. Аниқланган фарқлар йўлдош тизимли касалликларнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда розацеа билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволашда дифференциал ёндашув зарурлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг «**Розацеа ривожланишида яллиғланиш маркерлари ва гомоцистеиннинг ролини таҳлил қилиш**» деб номланган тўртинчи бобнинг «Розацеа бўлган беморларининг қонида яллиғланиш маркерлари кўрсаткичларининг прогностик ролини ўрганиш» кичик бобида яллиғланиш биомаркерлари таҳлил қилинди: тромбоцитлар даражаси (PLT), нейтрофил ва лимфоцитлар нисбати (NLR), тромбоцитлар ва лимфоцитлар нисбати (PLR), розацеада тизимли иммун яллиғланиш индекси (SII), шунингдек, IgA, IgG, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ кўрсаткичлари. Ушбу кўрсаткичларни умумий ва гуруҳ ичидаги қиёсий ўрганиш касалликнинг турли шакллари учун ўтказилди. Қон кўрсаткичларини ўрганиш қуйидаги кўрсаткичларда статистик жиҳатдан муҳим фарқларни ($p < 0,05$) кўрсатди: таққослаш гуруҳидаги тромбоцитларнинг умумий сони (PLT) назорат гуруҳидаги $250,3 \cdot 10^9/L$ га қараганда юқори бўлди ва $297,7 \cdot 10^9/l$ ни ташкил этди. PLR индекси таққослаш гуруҳида 169,4ни ва назорат гуруҳида 117,5ни ташкил этди, NLR индекси эса таққослаш гуруҳида 2,92 ва назорат гуруҳида 1,9 бўлди. Тизимли иммун яллиғланиш индекси (SII) асосий гуруҳда – 925,6 ни, назорат гуруҳида эса 724,1 ни ташкил қилди, бу текширилаётган гуруҳда юқори тизимли яллиғланиш мавжудлигини кўрсатади. Шундай қилиб, розацеа билан оғриган беморларда ҳамма ўрганилган кўрсаткичлари соғлом одамлар гуруҳига қараганда анча юқори эди.

Иммуноглобулинларнинг ўлчанган концентрацияси ҳам статистик жиҳатдан муҳим фарқларни кўрсатади: IgA таққослаш гуруҳида 2,43 г/л ни ташкил қилди ва 1,7 г/л ни назорат гуруҳида ($p < 0,05$), IgG эса 11,84 ва 10,23 г/л ($p < 0,05$) ташкил қилди. Тадқиқот ва назорат гуруҳларидаги беморларнинг лимфоцитар иммун профилини ўрганишда лимфоцитлар даражасида сезиларли фарқлар аниқланди, яъни тадқиқот гуруҳида CD3+ миқдори 50,99% ни ташкил этди ва назорат гуруҳига қараганда кам бўлди - 59,5%. CD 4+ миқдори ҳам назорат гуруҳига қараганда - 36,5%, тадқиқот гуруҳида худди шундай паст эди - 29,42% ($p < 0,05$). CD8+ миқдори, аксинча, тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига (22%) нисбатан юқори (24,32%) бўлди. CD4+/CD8+ тадқиқот гуруҳида 1,24 бўлиб, назорат гуруҳидаги - 1,75 га нисбатан паст бўлди ($p < 0,05$).

Иккита кичик гуруҳларни – ЭТТ билан ППТ- таққослаш натижасида қуйидаги кўрсаткичларда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди: PLT, NLR, PLR ва SII статистик жиҳатдан муҳим фарқларга эга бўлган

($p < 0,05$) (3-жадвал). Розацеанинг ЭТТга (2,59 г/л) караганда IgA таркиби папуло-пустулез турида ишончли тарзда юқори бўлди (3,61 г/л). IgG таркиби эса ППТда (11,4 г/л) ва ЭТТда (11,8 г/л) статистик жиҳатдан фарқ қилмади ($p > 0,05$). ППТ бўлган беморларда CD4+/CD8+ нисбатида (1,33) ЭТТ бўлган беморларга караганда (1,19) статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ кузатилди ($p < 0,05$). Икки асосий гуруҳни таҳлил қилиш тизимли яллиғланиш белгиларининг сезиларли даражада ошишини кўрсатди, бу касалликнинг яллиғланишли табиатини тасдиқлайди ($p < 0,05$). Ушбу кўрсаткичларни турли гуруҳ ичидаги солиштиришда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар фақат PLT, NLR, PLR, SII, IgA, CD4+/CD8+ даражасида аниқланди ($p < 0,05$).

3 -жадвал

Розацеа турли хил турлари бўлган беморларда яллиғланиш маркерларини қиёсий таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	ППТ	ЭТТ	р-кўрсаткич
PLT ($10^9/L$)	321	274	<0,05
PLR	184	153	<0,05
NLR	3,64	2,52	<0,05
IgA (г/л)	3,61	2,59	<0,05
IgG (г/л)	11,4	11,8	>0,05
SII	1189	726	<0,05
NEUT-RI	42,3	42,9	>0,05
Re-LYMPH%	0,387	0,765	<0,05
CD4+/CD8+	1,33	1,19	<0,05
IG%	0,333	0,315	>0,05
BASO%	0,322	0,329	>0,05

«Гомоцистеин даражаси ва розацеа оғирлик даражаси ўртасидаги боғлиқлик» номли иккинчи кичик бобда қон зардобиди Hcy, витамин B12 ва фолат кислотаси даражасини таҳлили, шунингдек, ушбу даражаларни розацеанинг кечиши оғирлик даражаси билан боғлиқлиги келтирилган. Розацеа билан беморларда қон зардобиди Hcy даражаси $12,4 \pm 6,8$, ни ташкил қилди, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $6,14 \pm 1,04$ $\mu\text{моль/л}$ га тенг бўлди. Бироқ, қон зардобиди B12 витамини ва фолат кислота даражаси розацеа билан оғриган беморларда назорат гуруҳидаги соғлом кишиларга караганда сезиларли даражада паст эди. Розацеа билан оғриган беморларда B12 витамини даражаси $150,3 \pm 22,5$ пг/мл ни, назорат гуруҳида эса – $198 \pm 11,4$ пг/мл ни ташкил қилди ($p = 0,011$). Розацеа билан оғриган беморларда фолат кислота миқдори $11,1 \pm 2,4$ нмоль/л , соғлом кишиларда эса – $13,4 \pm 2,1$ нмоль/л ни ташкил қилди ($p = 0,017$) (4-жадвал).

Розацеа билан оғриган беморларда Hcy даражаси розацеа оғирлик даражасига қараб сезиларли даражада фарқ қилмади ($p = 0,05$). Қон зардобидан B12 витамини ва фолат кислотаси даражаси ҳам розацеа оғирлик даражаси билан боғлиқ бўлмади ($p > 0,001$). Бундан ташқари, қон зардобиди Hcy

даражаси қон зардобда фолат кислотаси ($r = -0,53$, $p < 0,001$) ва В12 витамини даражаларига ($r = -0,51$; $p < 0,001$) тескари пропорционал бўлди.

4-жадвал

Розацеа билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳининг бошланғич характеристикаси

Кўрсаткичлар	Розацеали беморлар ($n = 135$)	Соғлом назорат гуруҳидагилар ($n = 40$)	p - кўрсаткич
Гомоцистеин	$12,4 \pm 6,8$	$6,14 \pm 1,04$	0,001
В12 витамини	$150,3 \pm 22,5$	$198 \pm 11,4$	0,011
Фолат кислота	$11,1 \pm 2,4$	$13,4 \pm 2,1$	0,0173

Шундай қилиб, олинган маълумотлар розацеа патогенезида тизимли яллиғланиш белгилари ва гомосистеин, шунингдек, витамин В12 ва фолат кислота ролини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «Розацеанинг молекуляр-генетик жиҳатлари» деб номланган бешинчи бобида гемостазнинг тромбоцитлар звеноси генлари ва фолат алмашинуви генлари ролини молекуляр-генетик тадқиқотларининг натижалари келтирилган. «Тромбоцитлар гемостази генлари полиморфизмининг розацеа ривожланиши билан боғлиқлигини таҳлил қилиш» кичик бобида қон ивиш тизимининг 8 та генининг полиморфизмларини ўрганишда, яъни розацеа билан оғриган беморларда F2:20210 G>A, F5:1691 G>A, F7:10976 G>A, F13A1:103 G>T, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G юзасидан олинган маълумотлари 5-жадвалда келтирилган (5-жадвал).

Ўрганилган беморларда гемостазнинг плазма звеносини ўрганишда асосан қулай генотиплар аниқланди. Текширилаётганларнинг кичик бир қисмида гетерозигот ва гомозигот ноқулай ген вариантлари топилди. Шу билан бирга, текширилганларнинг муҳим қисмида қон томир-тромбоцитлар звеносида ҳам гомозигот, ҳам гетерозигот ҳолатларида ноқулай ген вариантлари топилди. ITGB3: 1565 T>C гени бўйича тадқиқот гуруҳини назорат гуруҳи билан солиштирганда T/C генотипидаги сезиларли фарқлар аниқланди ($p < 0,05$). ITGA2: 807 C> T генини ўрганиш ва назорат гуруҳи билан таққослаш натижасида олинган маълумотлар аҳамиятли бўлмади, аммо назорат гуруҳи билан солиштирганда фарқлар мавжудлиги тенденцияси кузатилди ($p = 0,07$).

Ўрганилган беморларда PAI-1: -675 5G>4G генининг 4G/4G гомозигот вариантыда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқлар аниқланди ($p < 0,05$), бу беморларда плазма фибринолитик фаоллигининг пасайишини тахмин қилиш имконини беради.

Шундай қилиб, гемостаз тизимининг, хусусан, тромбоцитлар звеносининг генларини ноқулай вариантлари ITGB3: 1565 T/C rs5918 ($p = 0,04$; OR=9,1;

RR=1,3) и PAI-1: -675 4G/4G rs1799889 (p=0,03; OR=7,5; RR=1,3) ҳисобланади.

5-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида гемостаз тизими генлари генотиплари тарқалиш частотасида фарқлар

Ген полиморфизми	Генотиплар тарқалиш частотаси					p	OR	RR
	Генотип	Таққослаш гуруҳи		Назорат гуруҳи				
		n	%	n	%			
F2:20210 G>A rs1799963	G/G	135	100	40	100	1,0	3,4	1,5
	G/A	0	0,0	0	0	-	-	-
	A/A	0	0,0	0	0	-	-	-
F5:1691 G>A rs6025	G/G	130	96,3	40	100	0,9	0,6	0,9
	G/A	5	3,7	0	0	0,9	1,5	1,1
	A/A	0	0,0	0	0	-	-	-
F7:10976 G>A rs6046	G/G	90	66,7	14	35	0,03	3,7	1,4
	G/A	45	33,3	24	60	0,07	0,3	0,8
	A/A	0	0,0	2	5	0,24	0,1	0,4
F13A1:103 G>T rs5985	G/G	105	77,8	26	65	0,3	1,9	1,2
	G/T	25	18,5	14	35	0,2	0,4	0,8
	T/T	5	3,7	0	0	0,24	1,5	1,1
FGB:-455 G>A rs1800790	G/G	90	66,7	30	75	0,6	0,7	0,9
	G/A	40	29,6	10	25	0,7	1,3	1,0
	A/A	5	3,7	0	0	0,24	1,5	1,1
ITGA2: 807 C>T rs1126643	C/C	65	48,2	34	85	0,25	0,2	0,7
	C/T	50	37,0	4	10	0,6	5,3	1,3
	T/T	20	14,8	2	5	0,07	3,3	1,2
ITGB3: 1565 T>C rs5918	T/T	110	81,5	40	100	0,04	0,4	0,7
	T/C	25	18,5	0	0	0,04	9,1	1,3
	C/C	0	0,0	0	0	-	-	-
PAI-1: -675 5G>4G rs1799889	5G/5G	40	29,6	26	65	0,02	0,2	0,6
	5G/4G	55	40,8	12	30	0,4	1,6	1,1
	4G/4G	40	29,6	2	5	0,03	7,5	1,3

«Розацеа ривожланишида фолат кислотаси цикли генларининг ролини таҳлил қилиш» кичик бобида фолат кислота цикли генларининг полиморфизмларини ўрганиш натижаларини тақдим этилган. MTHFR(1298 A>C), MTHFR(677 C>T), MTR (2756 A>G) и MTRR (66 A>G) генлар полиморфизми кўриб чиқилди. Тадқиқот давомида MTHFR:1298 rs1801131 ва MTHFR:677rs1801133 генларининг гетерозиготли генотипларини тақсимлашда статистик жиҳатдан муҳим фарқи (p<0,05) аниқланди (6-жадвал).

Фолат метаболизми генларининг полиморфик аллелларининг пайдо бўлиш частотаси.

Ген	генотип тарқалишининг частотаси					p	OR	RR
	Генотип	таққослаш гуруҳи		назорат гуруҳи				
		n	%	n	%			
MTHFR: 1298 A>C rs1801131	A/A	80	0,3	0,7	85	0,05	0,3	0,7
	A/C	40	14	2,9	5	0,003	14	2,9
	C/C	15	1,2	1,0	10	0,6	1,2	1,0
MTHFR: 677C>T rs1801133	C/C	65	0,2	0,7	80	0,05	0,2	0,7
	C/T	45	9,5	1,9	5	0,001	9,5	1,9
	T/T	25	1,3	1,0	15	0,5	1,3	1,0
MTR: 2756 A>G rs1805087	A/A	85	1,1	1,0	60	0,4	1,1	1,0
	A/G	45	0,7	0,9	40	0,6	0,7	0,9
	G/G	5	1,5	1,1	0	0,7	1,5	1,1
MTRR: 66 A>G rs1801394	A/A	45	1,5	1,1	25	0,1	1,5	1,1
	A/G	55	0,5	0,8	60	0,2	0,5	0,8
	G/G	35	2	1,1	15	0,1	2	1,1

MTHFR 1298 A>C (rs1801131) генининг генотиплари полиморфизмининг пайдо бўлиш частотаси ўрганилаётганда, назорат гуруҳи билан таққослаш гуруҳининг кичик гуруҳлари (ЭТТ ва ППТ) қиёсий таҳлили ўтказилди. Олинган маълумотларга кўра, ППТ гуруҳида қулай А/А гомозигот генотипи назорат гуруҳига караганда сезиларли даражада камроқ учрайди. Ушбу маълумотлар ушбу генотип касалликнинг ривожланишига нисбатан нисбий қаршилиқнинг генетик омили эканлигини исботлайди (OR=0,5; RR=0,7; 95% CI=0,23-1,08). А/С генотипи умуман таққослаш гуруҳида ҳам (p<0,05; OR=8; RR=5,9), назорат гуруҳи билан солиштирганда ППТ гуруҳида ҳам (p<0,05; OR=14; RR=2,9) сезиларли даражада кўп кузатилади. С/С генотипини ўрганишда иккала асосий гуруҳни солиштирганда ҳам, розацеа турли кичик турларини солиштирганда ҳам сезиларли фарқлар топилмади. MTHFR (rs1801131) генининг 1298 A>C полиморфизмининг таҳлили А/С гетерозигот генотипи мавжудлиги касалликнинг ривожланиш хавфи ортади деб хулоса чиқариш имконини беради, яъни ушбу полиморфизм розацеа ривожланиш хавфининг ортишининг генетик маркеридир, А/А генотипи эса химоя функциясини бажаришга қодир.

MTHFR (rs1801131) генининг 677C>T полиморфизмини ўрганишда таққослаш гуруҳидаги C/C генотиби назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада камроқ учрайди ($p < 0,05$). Таққослаш гуруҳида C/T генотиби назорат гуруҳига қараганда анча кенг тарқалган ($p < 0,05$; RR=1,9; OR=9,5, 95% CI 2,2-41,2).

MTR (rs1805087) генининг 2756 A>G полиморфизмини ва MTRR rs1801394 генининг 66 A>G полиморфизмини ўрганишда сезиларли фарқлар топилмаган.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, MTHFR 1298 A>C (rs 1801131) гени ва MTHFR 677C>T (rs 1801133) гени аллелларининг ҳамда розацеа турлари тарқалиши ўртасида боғлиқлик мавжуд. Ушбу натижалар касалликнинг янада оғир кечишига мойилликни башорат қилиш, профилактика чораларини ўз вақтида белгилаш ва розацеани даволашда шахсий ёндашувни ишлаб чиқиш учун генетик предикторларни чуқурроқ ўрганиш истиқболлари тўғрисида ўйлантиради.

Диссертациянинг «**Факторлар таҳлили: розацеа кечиши оғирлигини асосий кўрсаткичлари ва прогностик моделини аниқлаш**» деб номланган олтинчи бобида розацеа прогностик маркерларининг комплекс таҳлили тасвирланган. «Розацеа касалигида прогноз маркерларини комплекс таҳлили» кичик бобида турли хил биомаркерларнинг башоратли қийматини баҳолаш учун ROC-таҳлилини ўтказилди. Бу бир қатор кўрсаткичлар, жумладан, PLT, NLR, PLR, SII, Ig A, CD4/CD8+, фолат кислота цикли (MTHFR677 C/T ва MTHFR 1298 A/C) генлари ва гемостаза звеноси (PAI-1 -675 4G/4G ва ITGB3 1565 T/C) генлари юқори диагностик қийматини кўрсатди.

Энг юқори диагностик қийматини PLT маркер (тромбоцитлар кўрсаткичи) кўрсатди, AUC 0,9 га тенг бўлди. Иккинчи муҳим маркер PLR бўлди, AUC = 0,91, бу уни юқори диагностик қийматини тасдиқлайди. Бошқа маркерлар, жумладан, NLR ва SII таҳлили ҳам яхши натижаларни курсатди. NLR учун AUC = 0,74, SII учун AUC = 0,84 ни ташкил қилди. Ig A ва CD4/CD8+ ўртача аниқликни кўрсатди, мос равишда AUC=0,75 ва AUC=0,7. Шундай қилиб, PLT, PLR ва SII розацеада яллиғланишининг ва қон томир ўзгаришларининг оғирлигини ақс эттирувчи истиқболли биомаркерлар ҳисобланади.

Гомоцистеин даражаси ўртача аниқликни намойиш этди - AUC 0,75 ни ташкил қилди, беморларни таснифлашда B12 витамини даражасининг диагностик қобилияти AUC=0,8 эканлигини кўрсатди, фолат кислотасининг AUC 0,70 га тенг бўлди. Ушбу қийматлар B12 витамини ва фолат кислотасининг гипергомоцистеинемия билан боғлиқ маркерлар сифатида муҳимлигини кўрсатади, бу ташхис қўйиш учун муҳим.

MTHFR 677 C/T ва MTHFR 1298 A/C генетик маркерлар ўртача диагностик аниқлигини намойиш этди, AUC мос равишда 0,76 ва 0,711 га тенг бўлди. Мультиген модел ёки логистик регрессия ёрдамида иккита маркер маълумотларни бирлаштириш диагностик аниқликни ошириши мумкин

(кутилаётган $AUC > 0,8$). PAI-1 ва ITGB3 генларининг полиморфизмлари AUC мос равишда 0,74 ва 0,75 га тенг кўрсатди.

«Факторли таҳлил» кичик бобида ўтказилган фактор таҳлили натижалари келтирилган. Касалликнинг клиник кўринишларида ўзгарувчанликнинг муҳим қисмини тушунтирувчи учта асосий компонент аниқланди. Биринчи компонент метаболик ва генетик бузилишлар билан боғлиқ, масалан, гомоцистеин даражасининг ошиши, B12 витамини ва фолат кислотаси етишмовчилиги, шунингдек, MTHFR полиморфизми. Энг аниқ юклама гомоцистеинда кузатилади (коэффициент 0,88). B12 витамини коэффициенти 0,80ни ва фолат кислотаси коэффициенти 0,82ни ташкил этди. MTHFR1298 A/C (коэффициенти 0,7) ва MTHFR677 C/T (коэффициенти 0,79) генлари полиморфизми билан ифодаланган генетик компонент метаболик бузилишларни кучайтиради, чунки бу генетик вариантнинг мавжудлиги метилентетрагидро-фолатредуктаза ферменти фаоллигининг пасайишига олиб келади. Ушбу омил умумий дисперсиянинг 28,4%ни тушунтиради ва касаллик патогенезида фолат кислота цикли ва оксидловчи стресснинг аҳамиятини кўрсатади.

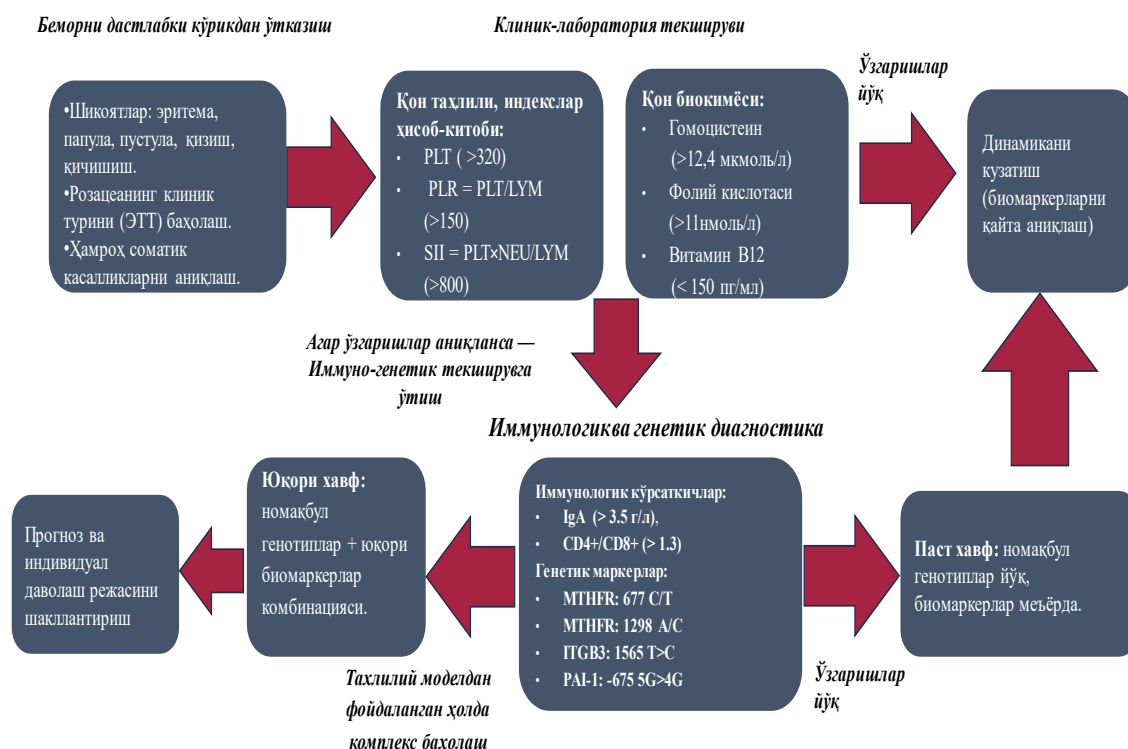
Иккинчи компонент қон ивиш тизимидаги бузилишлар ва яллиғланиш жараёнларининг фаоллашиши билан боғлиқ. Гематологик ва генетик компонентларни бирлаштиришда, PLR (0,9), SPI (0,84), PLT (0,80) кўрсаткичлари, ҳамда PAI-1 (0,76) ва ITGB3 (0,78) генларининг полиморфизмлари билан сезиларли корреляцияларни намойиш этди. Гематологик компонент юқори факторли юклама коэффициентлари билан тавсифланди, бу умумий текширилаётган маълумотлар дисперсиянинг 27,6% ни тушунтиради.

Учинчи компонент - иммунологик компонент - адаптив ва гуморал иммун жавоб хусусиятларини акс эттиради. IgA омили юкланиши 0,72 ни ташкил этди. CD4+/CD8+ омили юкланиши 0,68 ни ташкил этди. Тушунтирилган дисперсиянинг улуши 15,3% ни ташкил этди.

«Розацеанинг оғир шакллари ривожланишини башорат қилиш модели» кичик бобида умумий прогностик модел келтирилган. Ишлаб чиқилган прогностик модел 12та биомаркерлар маълумотларини бирлаштириб, 88% сезгирлик ва 85% спецификлик билан юқори аниқликни намойиш этди. Иммунологик, метаболик ва гематологик компонентлар биргаликда маълумотлардаги умумий дисперсиянинг 71,3% ни тушунтиради, бу эса беморларни касалликнинг оғирлигига қараб табақалаштириш учун ишончли воситага айланади. Бундай кўрсаткичлар унинг розацеа хавфларини самарали табақалаштириш ва даволашда клиник қарорлар қабул қилиш имкониятларини тасдиқлайди.

Олинган маълумотлар розацеа касаллиги кечишини башорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш имконини берди (1-расм). У босқичма-босқич ташхис қўйиш усулларини қўллашга асосланган бўлиб, оддий клиник кўрикдан тортиб чуқур иммуногенетик таҳлилгача бўлган жараённи камраб олади. Бундай ёндашув беморларни хавф даражасига қараб самарали

стратификация қилиш, текширувни оптималлаштириш ва шахсийлаштирилган даволаш режасини тузиш имконини беради. Ушбу алгоритм ташхис стратегиясининг изчил шакли бўлиб, клиник кўринишдан лаборатория таҳлилларига, биокимёвий кўрсаткичлардан молекуляр профиллаштиришгача бўлган йўлни қамраб олади. У терапия усулларини танлаш ва даволаш самарадорлигини кузатиш учун илмий асосланган платформа вазифасини ҳам бажаради (1-расм).



Расм 1. Розацеа ривожланишини ташхислаш алгоритми.

ХУЛОСА:

1. Розацеа билан оғриган беморларнинг комплекс клиник хусусиятларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, папулопустулар пастки тури - 55,6% ни, эритематоз-телангиэктатик тури 39,2% ни ва ринофима - 5,2% ни ташкил қилади. Текширилганлар орасида аёллар (58,5%) эркекларга (41,5%) нисбатан устунлик қилди. Шаҳар аҳолиси розацеа билан қишлоқ аҳолисига қараганда 1,2 баравар кўпроқ азоб чекди (55,6% га нисбатан 44,4%). Беморларнинг ўртача ёши $44,1 \pm 15,5$ ёшни ташкил этди. 58% ҳолларда ирсий омил аниқланган. Йўлдош касалликларнинг розацеа оғирлигига сезиларли таъсири аниқланди. Беморларнинг 82,2% да коморбид ҳолатлар аниқланган.

Ринофимада беморларнинг 85,7% да бир нечта патологияларнинг турли комбинациялари мавжуд эди.

2. Розацеа билан оғриган беморларда PLT, PLR, NLR, SII тизимли яллиғланиш белгиларининг сезиларли даражада ортиши кузатилади ($p < 0,05$). IgA, IgG иммуноглобулинларининг ўлчанган концентрацияси, шунингдек CD3+, CD4+, CD8 даражалари назорат гуруҳи билан статистик жиҳатдан муҳим фарқларни кўрсатади ($p < 0,05$). Розацеа билан оғриган беморларда PLT, PLR, NLR, SII, CD4+/CD8+, IgA яллиғланиш биомаркерларидаги фарқлар гуруҳ ичидаги таққослашларда ҳам статистик аҳамиятга эга эди ($p < 0,05$).

3. Розацеа билан оғриган беморларда қон зардобидаги гомоцистеин даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори эди ($p < 0,05$), аммо унинг қийматлари касалликнинг оғирлигига қараб фарқ қилмади ($p = 0,05$). Назорат гуруҳига қараганда розацеа билан оғриган беморларда B12 витамини ва фолат кислотасининг паст даражалари аниқланди. Корреляция таҳлили гомоцистеин даражаси ва фолат кислотаси ($r = -0,53$, $p < 0,001$) ва витамин B12 ($r = -0,51$; $p < 0,001$) концентрацияси ўртасидаги тесқари муносабатни кўрсатди, бу касаллик ва олтингугурт метаболизмининг бузилиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатиши мумкин.

4. ITGB3: 1565 T>C rs5918 генининг аллел вариантларининг молекуляр генетик тадқиқотлари розацеа билан оғриган беморларда гетерозигот генотип розацеа ривожланиш хавфини оширишнинг муҳим белгиси эканлигини аниқлади ($p < 0,05$). Ушбу генотип мавжуд бўлганда патологияни ривожланиш хавфи деярли 1,7 баробар ортади. гемостаз тизимининг PAI-1: -675 5G>4G rs1799889 генининг ноқулай гомозиготли генотиби ҳам розацеа ривожланиш хавфининг ортишининг муҳим белгисидир ($p < 0,05$).

5. MTHFR (rs1801131)1298 гени полиморфизмининг A/C ноқулай гетерозигот генотиби функционал жиҳатдан частотаси назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда ва IIIТ да сезиларли даражада ошади ($p < 0,05$). Ушбу генотип билан папула ва пустулалар ҳосил бўлиш эҳтимоли 14 баробар ортади ($p < 0,05$; OR=14; RR=2,9). MTHFR 677C>T (rs1801133) ген полиморфизмида C/T генотибида розацеа ривожланиш эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан таққослаш гуруҳида 9,5 баравар юқори (OR=9,5, RR=1,9; $p < 0,05$).

6. Фактор таҳлили розацеа ривожланишида иммунологик ва генетик ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда учта асосий патогенетик компонентни аниқлаш имконини берди: иммунологик, метаболик ва гематологик, улар биргаликда қўлланилганда касалликнинг клиник кўринишидаги ўзгарувчанликнинг 71,3% ни тушунтиради. 10 дан ортиқ биомаркерлар (шу жумладан биокимёвий, гематологик ва генетик кўрсаткичлар) маълумотларини бирлаштирган ишлаб чиқилган прогностика модели 88% сезгирлик ва 85% спецификлик билан юқори аниқликни кўрсатади. Бундай кўрсаткичлар унинг розацеа хавфларини самарали табақалаштириш ва даволашда клиник қарорлар қабул қилиш имкониятларини тасдиқлайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

АГЗАМХОДЖАЕВА САИДА САИДАМИНОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ
РОЗАЦЕА**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2024.4PhD/Tib2955

Диссертация доктора наук (DSc) выполнена в Институте иммунологии и геномики человека. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immuno.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net)

Научный консультанты:	Хегай Татьяна Рудольфовна доктор медицинских наук
	Азизов Баходир Садыкович доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Исмаилова Гули Аминджановна доктор медицинских наук, профессор
	Уразметова Маиса Дмитриевна доктор медицинских наук, профессор
	Хайтов Кахрамон Нажмитдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в «_____» часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2025 года).

Т.У.Арипова
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М.Хатамов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы полиэтиологических дерматологических патологий остаётся одной из актуальных проблем медицины. Патогенез розацеа сложен из-за мультифакторного влияния иммунных, метаболических и генетических факторов на кожу. Согласно мнению специалистов, «...длительно протекающие заболевания кожи провоцируют системные иммунные и метаболические нарушения»¹. Распространённость розацеа колеблется от 2 до 22 %, чаще встречается у лиц с I–II типами кожи и у женщин 30–50 лет, а среди пациентов с тёмной кожей — около 4 %. Несмотря на исследования, взаимосвязи между воспалением кожи и системными нарушениями остаются не выясненными. Учитывая роль иммунного воспаления, важны методы ранней диагностики, коррекции и внедрения в практику для устойчивого лечебного эффекта.

В мире растёт интерес к научно-исследовательским работам, направленным на раннюю диагностику, профилактику и комплексное лечение дерматологических заболеваний. В этом приоритетными остаются исследования, посвящённые определению биохимических и иммуногенетических показателей состояния кожи и механизмов патогенеза розацеа, выявлению маркёров иммуногенеза, оптимизации методов диагностики на ранних стадиях и разработке персонализированных подходов к терапии. Таким образом, совершенствование и внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения и профилактики розацеа становятся ключевыми задачами для специалистов в области дерматологии и иммунологии.

В нашей стране среди разных слоев населения ведётся большая практическая работа по ранней диагностике и лечению соматических заболеваний, особенно по созданию здоровой среды для детей, а также лечению и профилактике дерматологических заболеваний. В этом в соответствии с семьёй приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы, поставлены задачи, направленные на повышение уровня медицинского обслуживания населения, такие как «...улучшение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной службе...»². В этой связи подчёркивается необходимость длительных исследований, призванных вывести качество медицинского обслуживания населения на новый уровень, обеспечить здоровую среду, а главное — всесторонне изучить функционирование иммунной системы у пациентов с розацеа, разработать новые подходы к их лечению и снизить уровень заболеваемости.

¹ Farshchian M, Daveluy S. Rosacea. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557574>

² УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, определённых постановлениями Президента Республики Узбекистан от 18 декабря 2018 года №ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» и от 12 ноября 2020 года №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», Указом Президента Республики Узбекистан от 22 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», постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 31 июля 2017 года №563 «О мерах по дальнейшему развитию дерматовенерологической службы Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на выявление иммунологических механизмов и особенностей патогенеза розацеа, проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений по всему миру, в том числе в таких ведущих медицинских центрах, как: University of California, San Francisco (США); University of Oxford (Великобритания); Hokkaido University (Япония); Mahidol University (Таиланд); Shiraz University of Medical Sciences (Иран); Sun Yat-sen University (Китай); University of São Paulo (Бразилия); Medical University of Graz (Австрия); University of Helsinki (Финляндия); University of Western Australia (Австралия); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт и Институт иммунологии и геномики человека (Узбекистан).

В мире был получен ряд научных результатов о подходах к диагностике и лечению розацеа, в том числе: обнаружено, что при розацеа в эпидермисе пациентов происходит существенное повышение экспрессии Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) и антимикробного пептида LL-37, что запускает хроническое воспаление кожи (University of California, San Francisco, США); выявлено, что избыточная продукция провоспалительных цитокинов IL-17 и TNF- α способствует нейтрофильной инфильтрации и васкулярным изменениям при розацеа (University of Oxford, Великобритания; Hokkaido

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <https://www.ucsf.edu>, <https://www.ox.ac.uk>, <https://www.hokudai.ac.jp>, <https://mahidol.ac.th>, <https://www.sums.ac.ir>, <https://www.sysu.edu.cn>, <https://www.usp.br>, <https://www.medunigraz.at>, <https://www.helsinki.fi>, <http://dermatovenerology.uz>, <http://www.tpmi.uz>, <http://www.immuno.uz> и другие источники

University, Япония); обнаружено, что дисбиоз кожного микробиома с преобладанием *Demodex folliculorum* и *Staphylococcus epidermidis* усугубляет воспалительные процессы и ускоряет хронизацию заболевания (Mahidol University, Таиланд; Shiraz University of Medical Sciences, Иран); показано, что полиморфизмы генов TLR2 и HLA-DRB1 ассоциированы с повышенным риском тяжёлых форм розацеа, открывая путь к генетическому скринингу групп риска (Sun Yat-sen University, Китай; University of São Paulo, Бразилия); идентифицированы неинвазивные биохимические маркёры — сывороточные уровни MMP-9, VEGF и LL-37 — позволяющие прогнозировать активность и тяжесть заболевания на ранних этапах (Medical University of Graz, Австрия; University of Helsinki, Финляндия; University of Western Australia, Австралия).

Сегодня в глобальном масштабе ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям диагностики и лечения розацеа, включая определение факторов риска развития заболевания у различных этно- и фототипов; выявление наследственной и генетической предрасположенности к формированию тяжёлых клинических форм; изучение иммунологических, цитокиновых и микробиомных факторов, влияющих на прогрессирование воспалительных и васкулярных изменений кожи; выявление биохимических, иммуногенетических и неинвазивных молекулярных маркёров, способствующих ранней и точной диагностике; разработку и валидацию оптимальных алгоритмов терапии с учётом индивидуального профиля пациента; совершенствование профилактических стратегий и вмешательств для снижения распространённости и тяжести розацеа в популяции.

Степень изученности проблемы. Известно, что иммунологические изменения играют ключевую роль в патогенезе розацеа, и несколько недавних исследований подтверждают значительное повышение уровней иммуноглобулинов IgA и IgG и изменение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, соотношение CD4⁺/CD8⁺) у пациентов с этим заболеванием (Smith A. et al., 2021; Chen Y. et al., 2022). Эти данные подчёркивают, что ранние стадии розацеа сопровождаются выраженными системными иммунными реакциями, которые варьируют в зависимости от тяжести болезни и этнического фона пациентов.

Одним из основных механизмов, связывающих иммунный ответ и васкулярные изменения при розацеа, является активация NLRP3-инфламмосомы и последующая выработка IL-1 β и IL-18, что усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов IL-17 и TNF- α (Zhao X. et al., 2022; Müller S. et al., 2023). Повышенная продукция этих медиаторов приводит к нейтрофильной инфильтрации и повышенной проницаемости микрососудов кожи, что проявляется клинически в виде покраснения и телеангиэктазий.

Дополнительным звеном патогенеза розацеа является нарушение барьерной функции эпидермиса и многократное увеличение уровня антимикробного пептида LL-37, обусловленное повышенной активностью калликреина-5 и избытком витамина D после инсоляции (Johnson M. et al., 2021; Lee S. et al., 2022). Одновременно дисбиоз кожного микробиома с

преобладанием *Demodex folliculorum* усугубляет воспалительные процессы и способствует хронизации заболевания.

Анализ литературы показывает, что большинство исследований посвящено описанию отдельных иммунологических или микробиомных аспектов розацеа, однако комплексное изучение взаимосвязей между генетическими полиморфизмами, иммунными ответами и микробным сообществом кожи у представителей разных популяций остаётся недостаточно развитым. Остаётся актуальной необходимость дальнейших многоцентровых исследований, включая анализ узбекской популяции, для разработки точных диагностических маркёров и персонализированных терапевтических алгоритмов.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научных исследований Института иммунологии и геномики человека в рамках проекта «Комплексный поиск «индивидуально направленных» факторов биомаркеров риска/защиты многофакторных заболеваний» (2021-2024 гг.).

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические и иммунобиологические механизмы патогенеза и клинического течения розацеа.

Задачи исследования:

провести комплексную клиническую характеристику больных розацеа различных возрастных групп с выделением основных дерматологических признаков и оценкой влияния сопутствующих соматических патологий на тяжесть и клиническое течение заболевания;

исследовать корреляцию между уровнями воспалительных иммунологических биомаркеров и различными клиническими формами розацеа для определения их прогностической значимости;

оценить взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в крови и степенью тяжести течения розацеа, выявляя потенциальные биохимические маркеры заболевания;

изучить ассоциации аллельных вариантов полиморфизма генов тромбоцитарного звена гемостаза и генов фолатного цикла с клиническими особенностями розацеа;

установить иммуногенетические механизмы формирования и клинического течения розацеа с учетом ассоциации полиморфизмов генов тромбоцитарного звена гемостаза и генов фолатного цикла;

разработать интегративный иммуногенетический алгоритм диагностики, позволяющий прогнозировать риск развития тяжелых форм розацеа на основе интегративного анализа генетических, иммунологических и биохимических маркеров.

Объектом исследования явились 135 пациентов обоего пола с различными клиническими формами розацеа в возрасте 18–83 лет, проходивших лечение в Республиканской кожно-венерологической

клинической больнице в 2019–2022 годах, а также контрольная группа из 40 здоровых лиц.

Предметом исследования служили образцы венозной крови и сыворотки пациентов с розацеа и практически здоровых лиц, предназначенные для биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, иммунологические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что у пациентов с розацеа повышение уровней PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺ отражает усиление системного воспаления и является прогностическим показателем тяжести клинического течения заболевания;

впервые установлено, что в сыворотке крови пациентов с розацеа имеются статистически значимые различия в уровнях гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂, доказана их пригодность в качестве дополнительных критериев для прогнозирования степени тяжести заболевания;

впервые установлена статистически значимая ассоциация аллельных вариантов полиморфизмов генов тромбоцитарного компонента гемостаза (ITGB3:1565 T>C и PAI-1 –675 5G>4G) и генов фолатного обмена (MTHFR 677 C/T и MTHFR 1298 A/C) с повышенным риском развития тяжёлых форм розацеа;

впервые выявлено, что при розацеа существуют основные патогенетические компоненты – иммунологический, метаболический и гематологический, характеризующиеся специфическими изменениями биохимических, иммунологических и генетических маркеров (повышение уровня гомоцистеина, дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, увеличение системного воспаления PLT, PLR, SII, IgG, CD4⁺/CD8⁺ и наличие полиморфизмов MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C, ITGB3:1565 T>C, PAI-1 – 675 5G>4G), свойственных данному заболеванию;

впервые разработан интегративный иммуногенетический метод прогноза степени тяжести розацеа, основанный на комплексной оценке биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и клинических показателей и обладающий высокой диагностической точностью (чувствительность – 88%, специфичность – 85%, объяснённая дисперсия – 71,3%).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана необходимость определения уровней иммуновоспалительных биомаркеров сыворотки крови (PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺) для выявления и прогнозирования тяжёлых форм розацеа;

обосновано использование комплексного анализа уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ в качестве прогностического маркера для ранней диагностики осложнений у пациентов с розацеа;

доказано, что неблагоприятные аллельные варианты генов тромбоцитарного компонента гемостаза (ITGB3:1565 T/C и PAI-1 –675 4G/4G, rs1799889) и генов фолатного цикла (MTHFR 677 C/T и MTHFR 1298 A/C) служат прогностическими критериями для оценки риска развития тяжёлых форм розацеа;

доказана эффективность интегративного иммуногенетического метода прогнозирования тяжести розацеа, обладающего высокой диагностической точностью, который обеспечивает раннее выявление пациентов с повышенным риском развития заболевания и формирование персонализированной тактики лечения.

Достоверность полученных результатов обусловлена применёнными подходами и методами, их соответствием современным теоретическим положениям, методологической корректностью проведённых обследований, достаточным числом пациентов, использованием клинико-лабораторных, иммунологических и статистических методов обработки данных, подтверждением выводов компетентными организациями, а также сопоставлением полученных результатов с отечественными и международными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что у пациентов с розацеа выявлена достоверная связь системных воспалительных индикаторов, метаболических маркеров и аллельных вариантов полиморфизмов ITGB3:1565 T>C, PAI-1 –675 5G>4G, MTHFR 677 C/T и MTHFR 1298 A/C с тяжестью заболевания; количественно охарактеризованы основные патогенетические компоненты — иммунологический, метаболический и гематологический; разработан интегративный иммуногенетический диагностический алгоритм, основанный на комплексной оценке указанных показателей и обладающий высокой точностью чувствительности – 88%, специфичности – 85%, объяснённой дисперсии – 71,3%, совокупность этих результатов обеспечивает раннюю стратификацию пациентов по доминирующему патогенетическому механизму, прогнозирование тяжести розацеа и формирование персонализированной тактики лечения, открывая новые аспекты понимания патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что доказана необходимость определения уровней иммуновоспалительных биомаркеров сыворотки крови для выявления и прогнозирования тяжёлых форм розацеа, обосновано применение комплексного анализа гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ как прогностического маркера ранней диагностики осложнений, показано, что неблагоприятные варианты генов тромбоцитарного компонента гемостаза (ITGB3:1565 T/C и PAI-1 –675 4G/4G, rs1799889) и генов фолатного цикла (MTHFR 677 C/T и MTHFR 1298 A/C) служат критериями оценки риска развития тяжёлых форм заболевания, подтверждена высокая эффективность высокоточного интегративного иммуногенетического метода.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, выявляющих молекулярно-генетические, иммунологические и метаболические механизмы патогенеза и клинического течения розацеа:

первая научная новизна: впервые доказано, что у пациентов с розацеа повышение уровней PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺ отражает усиление системного воспаления и является прогностическим показателем тяжести клинического течения заболевания, включено в содержание методической рекомендации «Разработка методов ранней диагностики розацеа» (утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан протоколом № 8-р/1462 от 9 декабря 2022 г). Данное предложение внедрено в практическую деятельность Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом №25-Р от 4 сентября 2023 г. и поликлиники научно-диагностического центра «Immunogen Test» приказом №53-Т от 13 августа 2023 г. «Диагностика риска развития розацеа на основе комплексного анализа генов тромбоцитарного звена и фолатного обмена» (утверждена Экспертным советом ТГСИ заключением № 04-з/15 от 6 июля 2023 г.) внедрена в практику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г., а также в медицинском центре «МОДУС» приказом № 12-Т от 26 июля 2023 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 10/81 от 10 декабря 2024 г.); *социальная эффективность:* использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с розацеа повышает социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности и сокращения сроков лечения и пребывания в стационаре; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения розацеа, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 1765000 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение:* доказано, что у пациентов с розацеа повышение уровней PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺ отражает усиление системного воспаления и является прогностическим показателем тяжести клинического течения заболевания;

вторая научная новизна: впервые установлено, что в сыворотке крови пациентов с розацеа имеются статистически значимые различия в уровнях гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, доказана их пригодность в качестве дополнительных критериев для прогнозирования степени тяжести заболевания, включено в содержание методической рекомендации «Разработка методов ранней диагностики розацеа» (утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан протоколом № 8-р/1462 от 12 сентября 2022 г). Данное предложение внедрено в практическую деятельность Республиканской кожно-венерологической клинической

больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г. и поликлиники научно-диагностического центра «Immunogen Test» приказом № 53-Т от 13 августа 2023 г. «Диагностика риска развития розацеа на основе комплексного анализа генов тромбоцитарного звена и фолатного обмена» (утверждена Экспертным советом ТГСИ заключением № 04-з/15 от 6 июля 2023 г.) внедрена в практику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г., а также в медицинском центре «МОДУС» приказом № 12-Т от 26 июля 2023 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 10/81 от 10 декабря 2024 г.); *социальная эффективность*: использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с розацеа повышает социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности и сокращения сроков лечения и пребывания в стационаре; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения розацеа, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 1765000 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение*: установлено, что пограничные значения уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови пациентов с розацеа могут служить дополнительными критериями для прогнозирования степени тяжести заболевания;

третья научная новизна: впервые установлена статистически значимая ассоциация аллельных вариантов полиморфизмов генов тромбоцитарного компонента гемостаза (ITGB3:1565 T>C и PAI-1 -675 5G>4G) и генов фолатного обмена (MTHFR 677 C/T и MTHFR 1298 A/C) с повышенным риском развития тяжёлых форм розацеа, включено в содержание методической рекомендации «Разработка методов ранней диагностики розацеа» (утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан протоколом № 8-р/1462 от 12 сентября 2022 г). Данное предложение внедрено в практическую деятельность Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г. и поликлиники научно-диагностического центра «Immunogen Test» приказом № 53-Т от 13 августа 2023 г. «Диагностика риска развития розацеа на основе комплексного анализа генов тромбоцитарного звена и фолатного обмена» (утверждена Экспертным советом ТГСИ заключением № 04-з/15 от 6 июля 2023 г.) внедрена в практику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г., а также в медицинском центре «МОДУС» приказом № 12-Т от 26 июля 2023 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 10/81 от 10 декабря 2024 г.); *социальная эффективность*: использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с розацеа повышает социальную

значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности и сокращения сроков лечения и пребывания в стационаре; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения розацеа, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 1765000 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение*: установлена статистически значимая ассоциация аллельных вариантов полиморфизмов генов тромбоцитарного компонента гемостаза и генов фолатного обмена с повышенным риском развития тяжёлых форм розацеа;

четвертая научная новизна: впервые выявлено, что при розацеа существуют основные патогенетические компоненты – иммунологический, метаболический и гематологический, характеризующиеся специфическими изменениями биохимических, иммунологических и генетических маркеров (повышение уровня гомоцистеина, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, увеличение системного воспаления PLT, PLR, SII, IgG, CD4⁺/CD8⁺ и наличие полиморфизмов MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C, ITGB3:1565 T>C, PAI-1 – 675 5G>4G), свойственных данному заболеванию, включено в содержание методической рекомендации «Разработка методов ранней диагностики розацеа» (утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан протоколом № 8-р/1462 от 12 сентября 2022 г). Данное предложение внедрено в практическую деятельность Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г. и поликлиники научно-диагностического центра «ImmunoGen Test» приказом № 53-Т от 13 августа 2023 г. «Диагностика риска развития розацеа на основе комплексного анализа генов тромбоцитарного звена и фолатного обмена» (утверждена Экспертным советом ТГСИ заключением № 04-з/15 от 6 июля 2023 г.) внедрена в практику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г., а также в медицинском центре «МОДУС» приказом № 12-Т от 26 июля 2023 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 10/81 от 10 декабря 2024 г.); *социальная эффективность*: использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с розацеа повышает социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности и сокращения сроков лечения и пребывания в стационаре; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения розацеа, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 1765000 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение*: выявлены основные патогенетические компоненты розацеа - иммунологический, метаболический

и гематологический, характеризующиеся специфическими изменениями биохимических, иммунологических и генетических маркеров, присущих данному заболеванию;

пятая научная новизна: впервые разработан интегративный иммуногенетический метод прогноза степени тяжести розацеа, основанный на комплексной оценке биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и клинических показателей и обладающий высокой диагностической точностью (чувствительность – 88%, специфичность – 85%, объяснённая дисперсия – 71,3%), включено в содержание методической рекомендации «Разработка методов ранней диагностики розацеа» (утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан протоколом № 8-р/1462 от 12 сентября 2022 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г. и поликлиники научно-диагностического центра «Immunogen Test» приказом № 53-Т от 13 августа 2023 г. «Диагностика риска развития розацеа на основе комплексного анализа генов тромбоцитарного звена и фолатного обмена» (утверждена Экспертным советом ТГСИ заключением № 04-з/15 от 6 июля 2023 г.) внедрена в практику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз приказом № 25-Р от 4 сентября 2023 г., а также в медицинском центре «МОДУС» приказом № 12-Т от 26 июля 2023 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 10/81 от 10 декабря 2024 г.); *социальная эффективность:* использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с розацеа повышает социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности и сокращения сроков лечения и пребывания в стационаре; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения розацеа, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 1765000 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение:* разработан интегративный иммуногенетический метод прогноза степени тяжести розацеа, основанный на комплексной оценке биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и клинических показателей и обладающий высокой диагностической точностью.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 6, в том числе 2 международных и 4 национальных научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 28 научных работ, в том числе 16 журнальных статей, из них 10 опубликованы в республиканских журналах и 6 в зарубежных

журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 216 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, представлены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику здравоохранения сведений по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления об этиопатогенезе, молекулярно-генетических основах развития розацеа (обзор литературы)»** диссертации представлен всесторонний анализ современной литературы отечественных и зарубежных изданий об эпидемиологии, этиологии, патогенетических аспектах развития дерматоза, клиническом течении розацеа, определен уровень изученности проблемы, роль генетических и иммунологических факторов в развитии тяжелых форм розацеа. Рассмотрены нейрососудистые изменения, иммунологические и молекулярно-генетические механизмы патогенеза, включая роль цитокинов в иммунорегуляции и механизме развития розацеа. Проанализированы факторы риска, способствующие развитию розацеа. Аналитический обзор позволил обосновать актуальность представляемой работы.

Во второй главе **«Общая характеристика и используемые методы обследования больных»** диссертации дана общая характеристика 135 больных розацеа. Обследованные больные с диагнозом розацеа с различными подтипами были в возрасте от 18 до 83 лет, средний возраст составил $44,1 \pm 15,5$ года. Из них женщины составили 58,5%, мужчины – 41,5%. У всех больных изучался характер клинического течения заболевания с учетом возраста, пола, давности заболевания и сопутствующей патологии. По возрасту больных от 18 до 40 лет было 45,2%, в возрасте от 41 до 59 лет – 36,3% и в возрасте от 60 лет и выше – 18,5% больных. Длительность заболевания розацеа была разная и составила от 3 месяцев до 22 лет. Согласно классификации розацеа Американской академии дерматологии, эритематозно-телеангиэктатический подтип регистрировался у 39,2% больных, папуло-пустулезный подтип у 55,6%, у 5,2% была диагностирована ринофима.

В работе проводились следующие методы исследования:

- клинические методы исследования, включавшие осмотр смежных специалистов;

– иммунологические - были рассчитаны уровни IgA, IgG, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, индексы PLT, PLR, NLR и SII на основании данных общего анализа крови;

- биохимические - определение уровня гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови;

- молекулярно-генетические – генотипирование полиморфизма генов фолатного обмена и генов тромбоцитарного звена гемостаза в исследуемом образце с помощью постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2010, включая использование встроенных функций статистической обработки. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия Стьюдента, а корреляционный анализ проводился для определения взаимосвязей между переменными с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена. Полученные данные визуализировались с помощью графиков, построенных в программном обеспечении SPSS и R, что позволило лучше проанализировать и интерпретировать результаты исследования.

В третьей главе **«Особенности клинического течения розацеа в Узбекистане»** диссертации представлено описание характера клинического течения розацеа. Особенности клиники и течения розацеа изучали у 135 больных. Возраст больных колебался от 18 до 83 лет и в среднем равнялся $44,1 \pm 15,5$ годам, больший процент (45,2%) составили больные возрастной группы от 18 до 40 лет. Среди больных розацеа преобладали женщины (58,5% против 41,5%). Среди сельских жителей розацеа встречалась в 1,2 раза чаще, чем среди городских (55,6% против 44,4%). Давность заболевания в среднем равнялась 6,8 годам. Подавляющее большинство больных составили домохозяйки, рабочие и служащие (41,1%, 23,3% и 23,3% соответственно). Клинически у подавляющего большинства наблюдаемых нами больных (55,6%) была диагностирована более тяжёлая форма дерматоза - папуло-пустулёзная. У 39,4% наблюдалась эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа, у 5% - ринофима. При анализе анамнестических данных выявлено, что среди 135 больных с розацеа наследственный фактор был выявлен у 58% пациентов.

При анализе основных факторов, провоцирующих начало или обострение заболевания из 135 больных 27 (20%) отметили влияние жаркого воздуха, 21 (15,5%) больной начало или обострение розацеа связывали со стрессовыми ситуациями, 20 (14,8%) – действием солнечных лучей, 15 (11,1%) – с алиментарным фактором, 13 (9,6%) – использованием косметических средств, 8 (5,9%) – простудой, 9 (6,7%) пациентов не смогли указать причину начала или обострения дерматоза.

Среди локальных проявлений розацеа наибольшее распространение имели эритема (100%) и телеангиэктазии (85,2%). Далее по встречаемости

были папулы (55,6%) и пустулы (48,0%). В 5,2% случаев у наблюдаемых больных была диагностирована ринофима в виде инфильтрации в области носа (табл.1).

Таблица 1.

Характеристика клинической картины розацеа

Признак	Исследуемая группа (n= 135)	Контрольная группа (n=40)
Подтип розацеа: ЭТП	53 (39,2%)	
ППП	75 (55,6%)	
ринофима	7(5,2%)	
Возраст – лет	44,1±15,5	45,2±9,1
Мужской пол – абс (%)	56 (41,5%)	22 (55%)
Женский пол – абс (%)	79 (58,5%)	18 (45%)
St.localis:		
эритема – абс (%)	135 (100%)	-
телеангиэктазии – абс (%)	115 (85,2%)	-
папулы – абс (%)	75 (55,6%)	-
пустулы – абс (%)	65 (48,0%)	-
ринофима – абс (%)	7(5%)	-
Локализация:		
щеки – абс (%)	95 (70,4%)	-
лоб – абс (%)	45 (33,3)	-
крылья носа – абс (%)	45 (33,3%)	-
подбородок– абс (%)	20 (14,8%)	-
Жалобы:		
зуд – абс (%)	135 (100%)	-
чувство жара и «приливов» в области лица – абс (%)	61 (60,4%)	
жжение – абс (%)	72 (53%)	-
чувство стягивания – абс (%)	67 (66,34%)	-
повышенная чувствительность – абс (%)	35 (26%)	-

У больных эритемато-телеангиэктатическим подтипом клиническая картина характеризовалась появлением стойкой эритемы различной интенсивности - от светло-розового до багрово-синюшного оттенков. Распространенность эритемы также значительно варьировала, у 46 пациентов она занимала ограниченные участки, в том числе у 38 - в центральной части лица и в области щек, у 5 пациентов - в области подбородка, у 3 пациентов - в области нососщечных складок. У 7 пациентов эритема занимала обширные площади от 70 до 100% кожи лица. У 60% больных с папуло-пустулёзной

розацеа заболевание протекало остро, очаги поражения носили распространённый характер и локализовались на коже лба, переносицы, носа, щёк, подбородка и перорбитальных областей. На фоне диффузно утолщённой кожи наблюдались множество папул розово-красного или синюшно-красного цвета, пустул с густым, желтоватым содержанием, диаметром 1-5 мм.

При анализе субъективных ощущений чувство жара и «приливов» в области лица отмечали 61 (45,2%) больной, чувство стягивания кожи – 67 (49,6%), зуд – 135 (100%) и жжение – 72 (53,3%), повышенная чувствительность отмечалась у 32 (23,7%) больных. Не было ни одного больного, у которого отсутствовали бы субъективные симптомы заболевания.

Изучение взаимосвязи сопутствующих заболеваний с различными подтипами розацеа показало, что у 82,2% обследованных больных розацеа независимо от клинической формы наблюдались сопутствующие заболевания. Наиболее распространенной является патология желудочно-кишечного тракта и печени, которая была установлена как самостоятельное заболевание у 31 (23%) больного и в сочетании с другими заболеваниями у 27 (20%) больных. (табл.2).

Таблица 2.

Встречаемость сопутствующих заболеваний и их сочетаний в зависимости от подтипов розацеа.

Сопутствующие заболевания	ЭТП (n = 53)		ППП (n = 75)		Ринофима (n = 7)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
заболевания желудочно-кишечного тракта	9	17,0%	21	28,0%	1	14,3%
заболевания желудочно-кишечного тракта + сахарный диабет	1	1,9%	3	4,0%	1	14,3%
заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы	5	9,4%	8	10,7%	2	28,6%
заболевания желудочно-кишечного тракта + железодефицитная анемия + сахарный диабет	1	1,9%	1	1,3%	1	14,3%
заболевания желудочно-кишечного тракта + железодефицитная анемия	0	0,0%	2	2,7%	2	28,6%
заболевания щитовидной железы	5	9,4%	9	12,0%	3	42,9%
сахарный диабет	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
железодефицитная анемия	2	3,8%	5	6,7%	0	0,0%

Астено-невротическое состояние выявлено у 29 (21,5%) больных. Железодефицитная анемия - у 4(3%) больных выявлена как самостоятельное заболевание и у 6 (4,4%) в сочетании с другими заболеваниями, заболевания щитовидной железы - у 15 (11,1%) больных в сочетании с другими заболеваниями и у 17(12,6%) как самостоятельное заболевание.

Анализ сопутствующей патологии в зависимости от подтипов розацеа показал, что наибольшее количество сочетаний различных патологий (28,6–42,9%) наблюдается при ринофиме. У пациентов с ППП наблюдается умеренная частота сопутствующих заболеваний, а для ЭТП характерна наименьшая встречаемость этих патологий. Выявленные различия подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к диагностике и лечению пациентов с розацеа, учитывающего особенности сопутствующих системных заболеваний.

В четвертой главе «**Анализ роли маркеров воспаления и гомоцистеина в развитии розацеа**» диссертации в подглаве «Изучение прогностической роли параметров маркеров воспаления в крови у больных розацеа» были проанализированы биомаркеры воспаления: уровень тромбоцитов (PLT), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), индекс системного иммунного воспаления (SII) при розацеа, а также уровни IgA, IgG и показатели Т-клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+). Проводилось как общее, так и внутригрупповое сравнительное исследование этих показателей при разных подтипах заболевания. Исследование показало статистически значимые различия ($p < 0,05$) по следующим показателям: общее количество тромбоцитов (PLT) в группе сравнения было выше, чем в группе контроля, и составило $297,7 \cdot 10^9/L$ против $250,3 \cdot 10^9/L$. Индексы PLR составили 169,4 в группе сравнения и 117,5 в группе контроля, индекс NLR - 2,92 в группе сравнения и 1,9 в группе контроля. Индекс системного иммунного воспаления (SII) составил – 925,6 в основной группе и 724,1 в группе контроля, что подтверждает наличие выраженного системного воспаления в исследуемой группе. Таким образом, все изученные параметры в группе пациентов с розацеа были достоверно выше, чем в группе здоровых людей.

Измеренные концентрации иммуноглобулинов также демонстрируют статистически значимые различия: показатели IgA составили 2,43 г/л в группе сравнения и 1,7 г/л в группе контроля ($p < 0,05$), IgG – 11,84 и 10,23 г/л ($p < 0,05$). При изучении лимфоцитарного иммунного профиля пациентов исследуемой и контрольной групп были выявлены достоверные различия в уровнях лимфоцитов, а именно количество CD3+ в исследуемой группе составило 50,99% и оказалось ниже, чем в контрольной группе- 59,5% ($p < 0,05$). Количество CD4+ аналогично оказалось ниже в исследуемой группе - 29,42%, чем в группе контроля – 36,5% ($p < 0,05$). Количество CD8+ напротив в исследуемой группе оказалось выше (24,32%), чем в группе контроля (22%).

CD4+/CD8+ оказалось ниже в исследуемой группе и составило 1,24 относительно группы контроля- 1,75 ($p<0,05$).

В результате сравнения двух подтипов – ЭТП и ППП- были выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$) по следующим показателям: PLT, NLR, PLR и SII. Содержание IgA также было достоверно выше при папулопустулезном подтипе розацеа (3,61 г/л), чем у пациентов с ЭТП (2,59 г/л) со значением $p<0,05$. Уровень IgG у пациентов с ППП (11,4 г/л) и ЭТП (11,8 г/л) не различался статистически значимо ($p>0,05$). У пациентов с ППП наблюдается статистически значимое различие соотношения CD4+/CD8+ (1,33) по сравнению с пациентами с ЭТП (1,19) ($p<0,05$). Анализ двух основных групп показал значительное повышение уровня системных воспалительных маркеров, что подтверждает воспалительную природу заболевания ($p<0,05$). При внутрigrupповом сравнении этих показателей статистически значимые различия были выявлены только по уровням PLT, NLR, PLR, SII, IgA, CD4+/CD8+ ($p<0,05$) (табл.3).

Таблица 3.

Сравнительный анализ воспалительных маркеров у пациентов с различными подтипами розацеа

Параметр	ППП	ЭТП	p-значение
PLT ($10^9/L$)	321	274	$<0,05$
PLR	184	153	$<0,05$
NLR	3,64	2,52	$<0,05$
IgA (г/л)	3,61	2,59	$<0,05$
IgG (г/л)	11,4	11,8	$>0,05$
SII	1189	726	$<0,05$
NEUT-RI	42,3	42,9	$>0,05$
Re-LYMPH%	0,387	0,765	$<0,05$
CD4+/CD8+	1,33	1,19	$<0,05$
IG%	0,333	0,315	$>0,05$
BASO%	0,322	0,329	$>0,05$

Во второй подглаве «Исучение взаимосвязи уровня гомоцистеина с тяжестью течения розацеа» представлены результаты анализа уровня сывороточного Hcy, витамина B12 и фолиевой кислоты у пациентов с розацеа, а также взаимосвязь этих уровней с тяжестью течения розацеа. Результаты исследования выявили, что уровень сывороточного Hcy у пациентов с розацеа были достоверно выше и составил $12,4\pm 6,8$, в то время как в контрольной группе этот показатель равнялся $6,14\pm 1,04$ $\mu\text{моль/л}$ ($p=0,001$). При этом уровни сывороточного витамина B12 и фолиевой кислоты были значительно ниже у пациентов с розацеа, чем у здоровых лиц контрольной группы. Средние значения уровня витамина B12 у пациентов с розацеа составили $150,3 \pm 22,5$ пг/мл, а в контрольной группе — $198\pm 11,4$ пг/мл ($p=0,011$). Уровень фолиевой кислоты у пациентов с розацеа был равен $11,1\pm 2,4$ нмоль/л, в то время как у здоровых лиц — $13,4\pm 2,1$ нмоль/л ($p=0,017$) (табл.4).

У пациентов с розацеа уровень Нсу не различался значимо в зависимости от тяжести розацеа ($p=0,05$). Уровни сывороточного витамина В12 и фолиевой кислоты также не коррелировали с тяжестью розацеа ($p>0,001$). Кроме того, было обнаружено, что уровни сывороточного Нсу были обратно пропорциональны уровням сывороточной фолиевой кислоты ($r = -0,53$, $p<0,001$) и витамина В12 ($r = - 0.51$; $p< 0,001$).

Таблица 4.

Показатели гомоцистеина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты у пациентов с розацеа и контрольной группы.

Переменные	Больные розацеа ($n = 135$)	Здоровый контроль ($n = 40$)	p - значение
Гомоцистеин	12,4 ± 6,8	6,14 ± 1,04	0,001
Витамин В ₁₂	150,3 ± 22,5	198 ± 11,4	0,011
Фолиевая кислота	11,1 ± 2,4	13,4 ± 2,1	0,0173

Таким образом, полученные данные подтверждают роль системных воспалительных маркеров и гомоцистеина, а также витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в патогенезе розацеа.

В пятой главе «Молекулярно-генетические аспекты розацеа» диссертации представлены результаты молекулярно-генетических исследований роли генов тромбоцитарного звена гемостаза и генов фолатного обмена. В подглаве «Анализ ассоциации полиморфизма генов тромбоцитарного звена системы гемостаза с развитием розацеа» были изучены полиморфизмы 8 генов свертывающей системы крови, а именно F2:20210 G>A, F5:1691 G>A, F7:10976 G>A, F13A1:103 G>T, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G у пациентов с розацеа (табл.5).

При исследовании плазменного звена гемостаза у исследуемых пациентов преимущественно выявлены благоприятные генотипы. Гетерозиготные и неблагоприятные гомозиготные варианты генов встречались у незначительной части обследованных. В сосудисто-тромбоцитарном звене обнаружены неблагоприятные варианты генов как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии у значительной части испытуемых. При сравнении исследуемой группы с контрольной в гене ITGB3: 1565 T>C выявлены значимые различия в генотипе T/C ($p<0,05$). Данные, полученные при изучении гена ITGA2: 807 C>T и сравнении с контрольной группой, оказались не значимы, но прослеживается тенденция наличия различий в сравнении с контрольной группой ($p=0,07$). У исследованных пациентов выявлены значимые различия в гомозиготном варианте 4G/4G гена PAI-1: -675 5G>4G в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$), что позволяет предположить о снижении у этих пациентов фибринолитической активности плазмы.

Таким образом, неблагоприятными вариантами генов системы гемостаза, в частности тромбоцитарного звена являются ITGB3: 1565 T/C rs5918 ($p=0,04$; OR=9,1; RR=1,3) и PAI-1: -675 4G/4G rs1799889 ($p=0,03$; OR=7,5; RR=1,3).

Таблица 5.

Различия в частоте распределения генотипов генов системы гемостаза в основной и контрольной группах

Полиморфизм гена	частота распределения генотипов					p	OR	RR
	Генотип	группа сравнения		группа контроля				
		n	%	n	%			
F2:20210 G>A rs1799963	G/G	135	100	40	100	1,0	3,4	1,5
	G/A	0	0,0	0	0	-	-	-
	A/A	0	0,0	0	0	-	-	-
F5:1691 G>A rs6025	G/G	130	96,3	40	100	0,9	0,6	0,9
	G/A	5	3,7	0	0	0,9	1,5	1,1
	A/A	0	0,0	0	0	-	-	-
F7:10976 G>A rs6046	G/G	90	66,7	14	35	0,03	3,7	1,4
	G/A	45	33,3	24	60	0,07	0,3	0,8
	A/A	0	0,0	2	5	0,24	0,1	0,4
F13A1:103 G>T rs5985	G/G	105	77,8	26	65	0,3	1,9	1,2
	G/T	25	18,5	14	35	0,2	0,4	0,8
	T/T	5	3,7	0	0	0,24	1,5	1,1
FGB:-455 G>A rs1800790	G/G	90	66,7	30	75	0,6	0,7	0,9
	G/A	40	29,6	10	25	0,7	1,3	1,0
	A/A	5	3,7	0	0	0,24	1,5	1,1
ITGA2: 807 C>T rs1126643	C/C	65	48,2	34	85	0,25	0,2	0,7
	C/T	50	37,0	4	10	0,6	5,3	1,3
	T/T	20	14,8	2	5	0,07	3,3	1,2
ITGB3: 1565 T>C rs5918	T/T	110	81,5	40	100	0,04	0,4	0,7
	T/C	25	18,5	0	0	0,04	9,1	1,3
	C/C	0	0,0	0	0	-	-	-
PAI-1: -675 5G>4G rs1799889	5G/5G	40	29,6	26	65	0,02	0,2	0,6
	5G/4G	55	40,8	12	30	0,4	1,6	1,1
	4G/4G	40	29,6	2	5	0,03	7,5	1,3

В подглаве «Анализ роли генов фолатного цикла в развитии розацеа» представлены результаты изучения полиморфизмов генов фолатного цикла. Рассматривались полиморфизмы генов MTHFR 1298 A>C, MTHFR 677 C>T, MTR 2756 A>G и MTRR 66 A>G. В ходе исследования была выявлена статистически значимая разница ($p<0,05$) в распределении гетерозиготных генотипов генов MTHFR: 1298 rs1801131 и MTHFR: 677 rs1801133 (табл.6).

При изучении частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена MTHFR 1298 A>C (rs1801131) был проведен сравнительный анализ подгрупп (ЭТП и ППП) группы сравнения с контрольной группой. Согласно полученным данным благоприятный гомозиготный генотип А/А в группе ППП встречается достоверно реже, чем в контрольной группе. Эти данные доказывают, что данный генотип является генетическим фактором относительной устойчивости к развитию заболевания (OR=0,1; RR=0,36; 95% CI=0,23-1,08). Генотип А/С достоверно чаще встречается как в группе сравнения в целом (p<0,05; OR=8; RR=5,9), так и в группе ППП, при сравнении с контрольной группой (p<0,05; OR=14; RR=2,9). При изучении генотипа С/С не было выявлено достоверно значимых различий ни при сравнении двух основных групп, ни при сравнении различных подтипов розацеа. Анализ полиморфизма гена MTHFR 1298 A>C (rs1801131), позволяет сделать вывод, что при наличии гетерозиготного генотипа А/С риск развития болезни возрастает, т.е. данный полиморфизм является генетическим маркером повышенного риска развития розацеа, тогда как генотип А/А способен выполнять протективную функцию.

Таблица 6.

Частота встречаемости полиморфных аллелей генов метаболизма фолатов.

Ген	частота распределения генотипов					P	OR	RR
	Генотип	группа сравнения		группа контроля				
		n	%	n	%			
MTHFR: 1298 A>C rs1801131	A/A	80	59,3	34	85	0,05	0,3	0,7
	A/C	40	29,6	2	5	0,003	14	2,9
	C/C	15	11,1	4	10	0,6	1,2	1,0
MTHFR: 677C>T rs1801133	C/C	65	48,1	32	80	0,05	0,2	0,7
	C/T	45	33,3	2	5	0,001	9,5	1,9
	T/T	25	18,6	6	15	0,5	1,3	1,0
MTR: 2756 A>G rs1805087	A/A	85	63,0	24	60	0,4	1,1	1,0
	A/G	45	33,3	16	40	0,6	0,7	0,9
	G/G	5	3,7	0	0	0,7	1,5	1,1
MTRR: 66 A>G rs1801394	A/A	45	33,3	10	25	0,1	1,5	1,1
	A/G	55	40,7	24	60	0,2	0,5	0,8
	G/G	35	26,0	6	15	0,1	2	1,1

При изучении полиморфизма гена MTHFR677C>T (rs1801133) различия между группами были статистически достоверны для генотипов “С/С” и “С/Т” ($p<0,05$). Согласно полученным данным генотип С/С в группе сравнения встречается достоверно реже, чем в контрольной группе. Генотип С/Т достоверно чаще встречается в группе сравнения, чем в контрольной группе ($p<0,05$; RR=1,9; OR = 9,5; 95% CI 2,2-41,2).

При изучении полиморфизмов генов MTR 2756 A>G (rs1805087) и MTRR 66 A>G rs1801394 не были выявлены значимые различия между группами.

В заключение, можно сделать вывод, что существует взаимосвязь между распределением аллелей гена MTHFR 1298 A>C (rs1801131) и гена MTHFR 677C>T (rs1801133) и подтипами розацеа. Данные результаты заставляют задуматься о перспективах более углубленного изучения генетических предикторов с целью прогнозирования предрасположенности к развитию более тяжелого течения болезни, своевременного назначения профилактических мер и разработки персонализированного подхода к лечению розацеа.

В шестой главе **«Факторный анализ: выявление ключевых параметров и прогностической модели тяжести течения розацеа»** диссертации описан комплексный анализ прогностических маркеров розацеа. В подглаве «Комплексный анализ прогностических маркеров розацеа» описан ROC-анализ для оценки прогностической ценности биомаркеров, продемонстрировавших значимые различия в показателях как с группой контроля, так и при внутригрупповом сравнении. Анализ показал высокую диагностическую ценность показателей PLT, NLR, PLR, SII, IgA, CD4/CD8+, генов фолатного цикла (MTHFR 677 C/T и MTHFR1298 A/C) и генов звена гемостаза (PAI-1 -675 4G/4G и ITGB3 1565 T/C).

Наибольшую диагностическую ценность продемонстрировал маркер PLT (показатель тромбоцитов), который имел AUC равную 0,9. Вторым важным маркером стал PLR с AUC = 0,91, что подтверждает его высокую диагностическую ценность. Анализ других маркеров, таких как NLR и SII, также показал хорошие результаты. Для NLR AUC = 0,74, для SII AUC = 0,84. IgA и CD4/CD8+ продемонстрировали умеренную точность с AUC=0,75 и AUC=0,7. Таким образом, PLT, PLR и SII являются перспективными биомаркерами, которые отражают тяжесть воспаления и сосудистых изменений при розацеа.

Уровень гомоцистеина продемонстрировал умеренную точность - AUC составил 0,75, диагностическая способность уровня витамина B12 в классификации пациентов составила AUC = 0,8, AUC уровня фолиевой кислоты составляет 0,70. Эти значения свидетельствуют о значимости фолиевой кислоты, витамина B12 и фолиевой кислоты как маркеров, связанных с гипергомоцистеинемией, что важно для диагностики.

Генетические маркеры MTHFR 677 C/T и MTHFR 1298 A/C продемонстрировали умеренную диагностическую точность с AUC, равными

0,76 и 0,711 соответственно. Объединение данных двух маркеров с использованием мультигенной модели или логистической регрессии может повысить диагностическую точность (ожидаемое значение $AUC > 0,8$). Полиморфизмы генов PAI-1 и ITGB3 продемонстрировали AUC равный 0,74 и 0,75 соответственно.

В подглаве «Факторный анализ» приведены результаты проведенного факторного анализа. Было выделено три основных компонента, которые объясняют значительную часть вариативности клинических проявлений заболевания. Первый компонент связан с метаболическими и генетическими нарушениями, такими как повышение уровня гомоцистеина, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, а также полиморфизм генов MTHFR677 C/T и MTHFR1298 A/C. Наиболее выраженная нагрузка наблюдается у гомоцистеина (коэффициент 0,88). Витамин B12 имел коэффициент факторной нагрузки 0,80, фолиевая кислота - коэффициент 0,82. Генетическая составляющая, представляемая полиморфизмами генов MTHFR1298 A/C и MTHFR677 C/T с коэффициентом 0,7 и 0,79, усугубляет метаболические нарушения, так как наличие данного генетического варианта приводит к снижению активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Этот компонент объясняет 28,4% общей дисперсии и указывает на важность фолатного цикла и оксидативного стресса в патогенезе заболевания.

Второй компонент связан с нарушениями в системе свертывания крови и активацией воспалительных процессов. Объединяя гематологические и генетические компоненты, демонстрирует значимые корреляции с параметрами PLR (0,9), SP (0,84), PLT (0,80) и полиморфизмами генов PAI-1 (0,76) и ITGB3 (0,78). Гематологический компонент характеризуется высокими коэффициентами факторных нагрузок, что в совокупности объясняет 27,6% дисперсии исследуемых данных.

Третий компонент – иммунологический компонент - отражает особенности адаптивного и гуморального иммунного ответа. Факторная нагрузка IgA составила 0,72. Факторной нагрузкой CD4+/CD8+ составила 0,68. Доля объяснённой дисперсии данного компонента составила 15,3%.

В подглаве «Прогностическая модель развития тяжелых форм розацеа» приведена общая прогностическая модель. Разработанная прогностическая модель, интегрирующая данные 12 биомаркеров, демонстрирует высокую точность с чувствительностью 88% и специфичностью 85%. В совокупности иммунологический, метаболический и гематологический компоненты объясняют 71,3% общей дисперсии данных, что делает её надёжным инструментом для стратификации пациентов по степени тяжести заболевания. Такие показатели подтверждают её потенциал для эффективной стратификации риска и принятия клинических решений в лечении розацеа.

Полученные данные позволили разработать алгоритм прогнозирования течения розацеа, основанный на постепенной эскалации диагностических методов — от базового клинического осмотра к углублённому иммуногенетическому анализу. Такой подход позволяет эффективно

стратифицировать пациентов по степени риска, оптимизировать обследование и построить индивидуальный план лечения. Данный алгоритм представляет собой поступательную диагностическую стратегию, выстроенную от клиники — к лабораторным тестам, от биохимии — к молекулярному профилированию. Он обеспечивает научно обоснованную основу для выбора терапии и мониторинга в динамике (рис. 1).

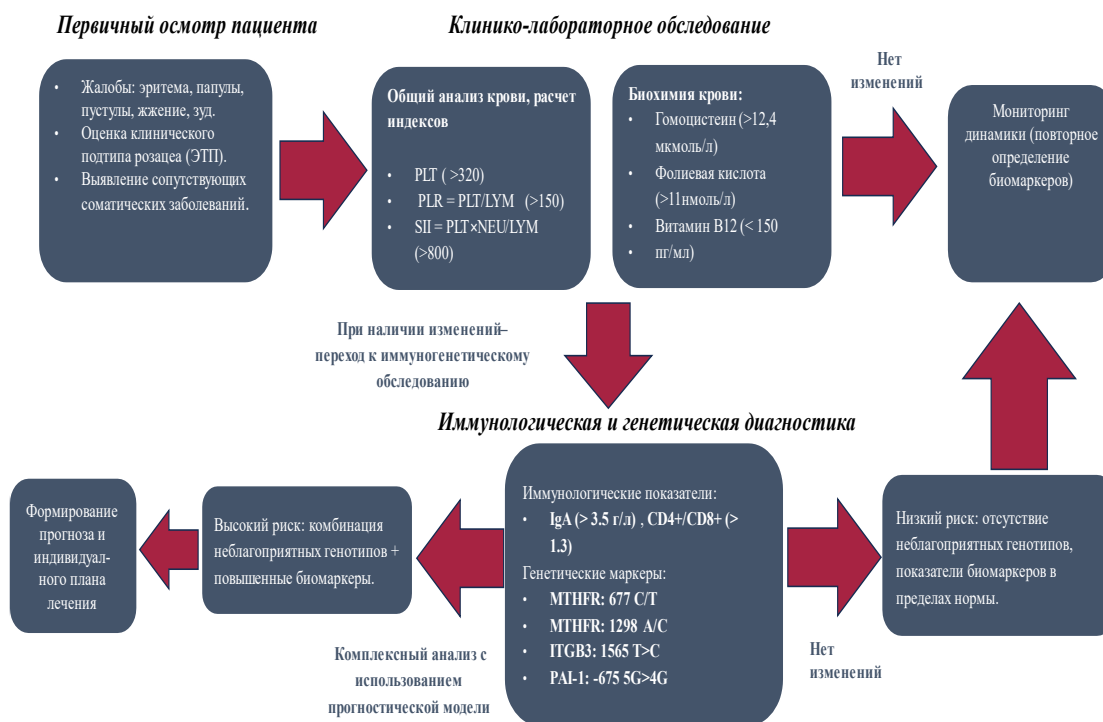


Рис. 1. Алгоритм прогнозирования течения розацеа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Анализ комплексной клинической характеристики больных розацеа показал, что папуло-пустулезный подтип составил – 55,6%, эритемато-телеангиэктатический подтип составил 39,2%, ринофима – 5,2%. Среди обследованных преобладали женщины (58,5%) по сравнению с мужчинами (41,5%). Городское население страдало розацеа в 1,2 раза чаще сельского (55,6% против 44,4%). Средний возраст пациентов составил 44,1±15,5 года. Наследственный фактор был выявлен в 58% случаев. Установлено значительное влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения розацеа. У 82,2% пациентов выявлены коморбидные состояния. При ринофиме 85,7% больных имели различные сочетания нескольких патологий.

2. У пациентов с розацеа наблюдается достоверно значимое повышение уровней системных воспалительных маркеров PLT, PLR, NLR, SII ($p<0,05$). Измеренные концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG, а также уровни

CD3+, CD4+, CD8 демонстрируют статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой контроля. Различия в воспалительных биомаркерах PLT, PLR, NLR, SII, CD4+/CD8+, IgA у пациентов с розацеа были также статистически значимыми при внутригрупповом сравнении ($p < 0,05$).

3. Уровень сывороточного гомоцистеина у пациентов с розацеа был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), однако его значения не отличались в зависимости от тяжести заболевания ($p = 0,05$). Выявлены более низкие уровни витамина B12 и фолиевой кислоты у пациентов с розацеа относительно контрольной группы. Корреляционный анализ показал обратную зависимость уровня гомоцистеина от концентрации фолиевой кислоты ($r = -0,53$, $p < 0,001$) и витамина B12 ($r = -0,51$; $p < 0,001$), что может свидетельствовать о связи заболевания с нарушением обмена серосодержащих аминокислот и на недостаточность метаболической поддержки кожи.

4. Молекулярно-генетические исследования аллельных вариантов гена ITGB3: 1565 T>C rs5918 выявили, что у больных розацеа гетерозиготный генотип является значимым маркером повышенного риска развития розацеа ($p < 0,05$). Риск развития патологии при наличии данного генотипа достоверно увеличивается почти в 1,7 раза. Неблагоприятный гомозиготный генотип гена PAI-1: -675 5G>4G rs1799889 системы гемостаза также является значимым маркером повышенного риска развития розацеа ($p < 0,05$).

5. Частота функционально неблагоприятного гетерозиготного генотипа A/C полиморфизма гена MTHFR (rs1801131)1298 достоверно увеличивается как в основной группе, так и при ППП ($p < 0,05$). Показатель OR=1,3 в основной группе в целом и OR=2,9 в группе папуло-пустулезной розацеа, что говорит о том, что у людей, являющихся носителями генотипа A/C гена MTHFR (rs1801131) розацеа встречается в 1,3 раза чаще, чем у людей, имеющих другие варианты данного гена, а риск развития более тяжелого папуло-пустулезного подтипа возрастает в 2,9 раза. Шанс формирования папул и пустул при данном генотипе увеличивается в 14 раз (OR=14; RR=2,9; $p < 0,05$;). Для полиморфизма гена MTHFR 677C>T (rs1801133) вероятность развития розацеа с генотипом C/T была в 9,5 раз выше в группе сравнения по сравнению с контрольной группой (OR=9,5, RR=1,4; $p < 0,05$).

6. Факторный анализ позволил выделить три основных патогенетических компонента в развитии розацеа с учетом иммунологических и генетических изменений: иммунологический, метаболический и гематологический, объясняющие при совместном использовании 71,3% вариативности клинических проявлений заболевания. Разработанная прогностическая модель, интегрирующая данные более чем 10 биомаркеров (включая биохимические, гематологические и генетические показатели), демонстрирует высокую точность с чувствительностью 88% и специфичностью 85%. Такие показатели подтверждают её потенциал для эффективной стратификации риска и принятия клинических решений в лечении розацеа.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

AGZAMXODJAYEVA SAIDA SAIDAMINOVNA

**MOLECULAR-GENETIC AND IMMUNOBIOLOGICAL MECHANISMS
IN THE PATHOGENESIS AND CLINICAL COURSE OF ROSACEA**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.11 – Dermatology and venerology**

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

TASHKENT – 2025

The theme of the Doctor of Science (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.B2024.4 DSc/Tib582.

Doctor of Science (DSc) dissertation has been done at Institute of immunology and human genomics. The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) was posted on the website of Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information–Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Xegay Tatyana Rudolfovna Doctor of Medical Science
	Azizov Bahodir Sadikovich Doctor of Medical Science
Official opponents:	Ismailova Guli Aminjanovna Doctor of Medical Science, Professor
	Urazmetova Maisa Dmitriyevna Doctor of Medical Science, Professor
	Khaitov Kakhramon Najmitdinovich Doctor of Medical Science, Professor
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will be held on “___” _____ 2025 at ___ o’clock at the One-time Scientific Council under the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

The dissertation can be looked though in the Information Resource at the Institute of Immunology and Human Genomics (registered under No.___). Address: 74, Y.Gulyamov str., 100060, Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30.

Abstract of the dissertation was distributed on «___» _____ 2025 y.
(Mailing report number ___ on «___» _____ 2025 y).

T.U.Aripova

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

H.M. Hatamov

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the Doctor of Science (DSc) dissertation)

The aim of the study is to identify the molecular-genetic and immunobiological mechanisms underlying the pathogenesis and clinical course of rosacea.

The object of the study included 135 patients of both sexes, aged 18 to 83 years, with various clinical forms of rosacea who received treatment at the Republican Clinical Hospital of Dermatology and Venereology between 2019 and 2022, as well as a control group consisting of 40 healthy individuals.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, it has been demonstrated that elevated PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ levels and an increased CD4⁺/CD8⁺ ratio in patients with rosacea reflect heightened systemic inflammation and serve as prognostic indicators of disease severity;

for the first time, statistically significant differences in serum homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ levels have been identified in patients with rosacea, and their suitability as additional predictors of disease severity has been confirmed;

for the first time, a statistically significant association has been established between allelic variants of platelet-hemostasis gene polymorphisms (ITGB3 1565 T>C and PAI-1 –675 5G>4G) and folate-metabolism gene polymorphisms (MTHFR 677 C>T and MTHFR 1298 A>C) and an increased risk of developing severe forms of rosacea;

for the first time, rosacea has been shown to comprise three principal pathogenetic components-immunologic, metabolic, and hematologic-each defined by a characteristic constellation of biochemical, immunologic, and genetic alterations: elevated serum homocysteine; deficiencies in vitamin B₁₂ and folic acid; heightened systemic inflammatory indices (increased PLT, PLR, SII, IgG levels and an elevated CD4⁺/CD8⁺ ratio); and the presence of the polymorphisms MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, ITGB3 1565 T>C, and PAI-1 –675 5G>4G, all of which are specifically associated with the disease;

for the first time, an integrative immunogenetic method for predicting rosacea severity has been developed. The model combines biochemical, immunological, molecular-genetic, and clinical variables and demonstrates high diagnostic accuracy (sensitivity – 88 %, specificity – 85 %, explained variance – 71.3 %).

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results that reveal the molecular-genetic, immunological, and metabolic mechanisms of the pathogenesis and clinical course of rosacea:

first scientific novelty: for the first time, it has been demonstrated that elevated PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ levels and an increased CD4⁺/CD8⁺ ratio in patients with rosacea reflect heightened systemic inflammation and serve as prognostic indicators of disease severity. This finding was included in the methodological guideline “Development of Methods for Early Diagnosis of Rosacea” (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No.8-r/1462 dated September 12, 2022), it has been implemented into the clinical practice of the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital under the Ministry of Health of

the Republic of Uzbekistan, order No.25-R dated September 4, 2023 and the outpatient clinic of the Scientific-Diagnostic Center “Immunogen Test”, order No.53-T dated August 13, 2023. The methodological guideline “Risk Assessment of Rosacea Development Based on a Comprehensive Analysis of Platelet Pathway and Folate Cycle Genes” (approved by the Expert Council of Tashkent State Dental Institute, Conclusion No. 04-z/15 dated July 6, 2023) was implemented in the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital, order No.25-R dated September 4, 2023 and in the Medical Center “MODUS”, order No.12-T dated July 26, 2023 (with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, protocol No. 10/81 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: The use of a method for identifying clinical and immunological changes in patients with rosacea enhances social relevance by reducing the number of disease complications, increasing treatment effectiveness, and shortening the duration of therapy and hospital stay; *economic effectiveness*: the implementation of scientific findings into clinical practice ensures early diagnosis and monitoring of rosacea progression, resulting in economic efficiency of 624,000 UZS per patient due to optimized treatment, as well as an additional economic benefit of 1,765,000 UZS per patient through reduced hospitalization duration. *Conclusion*: it has been proven that, in patients with rosacea, elevated levels of PLT, PLR, NLR, SII, IgA, CD8⁺ cells and an increased CD4⁺/CD8⁺ ratio reflect heightened systemic inflammation and serve as prognostic markers of clinical disease severity;

second scientific novelty: for the first time, statistically significant differences in serum homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ levels have been identified in patients with rosacea, and their suitability as additional predictors of disease severity has been confirmed. This finding was included in the methodological guideline “Development of Methods for Early Diagnosis of Rosacea” (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No.8-r/1462 dated September 12, 2022), it has been implemented into the clinical practice of the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, order No.25-R dated September 4, 2023 and the outpatient clinic of the Scientific-Diagnostic Center “Immunogen Test”, order No.53-T dated August 13, 2023. The methodological guideline “Risk Assessment of Rosacea Development Based on a Comprehensive Analysis of Platelet Pathway and Folate Cycle Genes” (approved by the Expert Council of Tashkent State Dental Institute, Conclusion No. 04-z/15 dated July 6, 2023) was implemented in the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital, order No.25-R dated September 4, 2023 and in the Medical Center “MODUS”, order No.12-T dated July 26, 2023 (with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, protocol No. 10/81 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: The use of a method for identifying clinical and immunological changes in patients with rosacea enhances social relevance by reducing the number of disease complications, increasing treatment effectiveness, and shortening the duration of therapy and hospital stay; *economic effectiveness*: the implementation of scientific findings into clinical practice ensures early diagnosis and monitoring of rosacea progression,

resulting in economic efficiency of 624,000 UZS per patient due to optimized treatment, as well as an additional economic benefit of 1,765,000 UZS per patient through reduced hospitalization duration. *Conclusion:* it has been established that borderline serum levels of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ in patients with rosacea can serve as additional criteria for predicting disease severity;

third scientific novelty: for the first time, a statistically significant association has been established between allelic variants of platelet-hemostasis gene polymorphisms (ITGB3 1565 T>C and PAI-1 –675 5G>4G) and folate-metabolism gene polymorphisms (MTHFR 677 C>T and MTHFR 1298 A>C) and an increased risk of developing severe forms of rosacea. This finding was included in the methodological guideline “Development of Methods for Early Diagnosis of Rosacea” (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No.8-r/1462 dated September 12, 2022), it has been implemented into the clinical practice of the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, order No.25-R dated September 4, 2023 and the outpatient clinic of the Scientific-Diagnostic Center “Immunogen Test”, order No.53-T dated August 13, 2023. The methodological guideline “Risk Assessment of Rosacea Development Based on a Comprehensive Analysis of Platelet Pathway and Folate Cycle Genes” (approved by the Expert Council of Tashkent State Dental Institute, Conclusion No. 04-z/15 dated July 6, 2023) was implemented in the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital, order No.25-R dated September 4, 2023 and in the Medical Center “MODUS”, order No.12-T dated July 26, 2023 (with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, protocol No. 10/81 dated December 10, 2024); *social effectiveness:* The use of a method for identifying clinical and immunological changes in patients with rosacea enhances social relevance by reducing the number of disease complications, increasing treatment effectiveness, and shortening the duration of therapy and hospital stay; *economic effectiveness:* the implementation of scientific findings into clinical practice ensures early diagnosis and monitoring of rosacea progression, resulting in economic efficiency of 624,000 UZS per patient due to optimized treatment, as well as an additional economic benefit of 1,765,000 UZS per patient through reduced hospitalization duration. *Conclusion:* a statistically significant association has been established between allelic variants of polymorphisms in platelet hemostasis genes and folate-metabolism genes and an increased risk of developing severe forms of rosacea;

fourth scientific novelty: for the first time, rosacea has been shown to comprise three principal pathogenetic components-immunologic, metabolic, and hematologic-each defined by a characteristic constellation of biochemical, immunologic, and genetic alterations: elevated serum homocysteine; deficiencies in vitamin B₁₂ and folic acid; heightened systemic inflammatory indices (increased PLT, PLR, SII, IgG levels and an elevated CD4⁺/CD8⁺ ratio); and the presence of the polymorphisms MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, ITGB3 1565 T>C, and PAI-1 –675 5G>4G, all of which are specifically associated with the disease. This finding was included in the methodological guideline “Development of Methods for

Early Diagnosis of Rosacea” (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No.8-r/1462 dated September 12, 2022), it has been implemented into the clinical practice of the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, order No.25-R dated September 4, 2023 and the outpatient clinic of the Scientific-Diagnostic Center “Immunogen Test”, order No.53-T dated August 13, 2023. The methodological guideline “Risk Assessment of Rosacea Development Based on a Comprehensive Analysis of Platelet Pathway and Folate Cycle Genes” (approved by the Expert Council of Tashkent State Dental Institute, Conclusion No. 04-z/15 dated July 6, 2023) was implemented in the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital, order No.25-R dated September 4, 2023 and in the Medical Center “MODUS”, order No.12-T dated July 26, 2023 (with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, protocol No. 10/81 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: The use of a method for identifying clinical and immunological changes in patients with rosacea enhances social relevance by reducing the number of disease complications, increasing treatment effectiveness, and shortening the duration of therapy and hospital stay; *economic effectiveness*: the implementation of scientific findings into clinical practice ensures early diagnosis and monitoring of rosacea progression, resulting in economic efficiency of 624,000 UZS per patient due to optimized treatment, as well as an additional economic benefit of 1,765,000 UZS per patient through reduced hospitalization duration. *Conclusion*: the principal pathogenetic components of rosacea-immunological, metabolic, and haematological-have been identified, each distinguished by disease-specific alterations in biochemical, immunological, and genetic markers;

fifth scientific novelty: for the first time, an integrative immunogenetic method for predicting rosacea severity has been developed. The model combines biochemical, immunological, molecular-genetic, and clinical variables and demonstrates high diagnostic accuracy (sensitivity – 88 %, specificity – 85 %, explained variance – 71.3 %). This finding was included in the methodological guideline “Development of Methods for Early Diagnosis of Rosacea” (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No.8-r/1462 dated September 12, 2022), it has been implemented into the clinical practice of the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, order No.25-R dated September 4, 2023 and the outpatient clinic of the Scientific-Diagnostic Center “Immunogen Test”, order No.53-T dated August 13, 2023. The methodological guideline “Risk Assessment of Rosacea Development Based on a Comprehensive Analysis of Platelet Pathway and Folate Cycle Genes” (approved by the Expert Council of Tashkent State Dental Institute, Conclusion No. 04-z/15 dated July 6, 2023) was implemented in the Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital, order No.25-R dated September 4, 2023 and in the Medical Center “MODUS”, order No.12-T dated July 26, 2023 (with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, protocol No. 10/81 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: The use of a method for identifying clinical and immunological changes in patients with rosacea

enhances social relevance by reducing the number of disease complications, increasing treatment effectiveness, and shortening the duration of therapy and hospital stay; *economic effectiveness*: the implementation of scientific findings into clinical practice ensures early diagnosis and monitoring of rosacea progression, resulting in economic efficiency of 624,000 UZS per patient due to optimized treatment, as well as an additional economic benefit of 1,765,000 UZS per patient through reduced hospitalization duration. *Conclusion*: an integrative immunogenetic method for predicting rosacea severity has been developed; it combines biochemical, immunological, molecular-genetic, and clinical parameters and shows high diagnostic accuracy.

The structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 216 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть; I part)

1. Бекмуратова Э.Э., Агзамходжаева С.С., Каримова М.К. Опыт применения секнидокса в комплексной терапии розацеа. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-Ташкент. -2014. -№2. - С.80-84
2. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С. Клиническая оценка эффективности и безопасности применения импульсного света при лечении акне.// «Врачебное дело»- Киев.- 2016.- С.108-111
3. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Салимова И.У. Современный взгляд на проблему угревой болезни.// Medicus, intrnetional medical scientific journal-№2(32)- Volgograd 2020 – С. 21-24
4. Агзамходжаева С.С., Хегай Т.Р., Азизов Б.С., Аюпова Ш.Т. Изучение взаимосвязи параметров маркеров воспаления крови и розацеа.// Медицина и инновации - №2.- Ташкент 2022 – С. 170-182.
5. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Хегай Т.Р., Де К., Раимходжаева Н. Изучение роли полиморфизма генов системы гемостаза в механизмах развития розацеа.// «Дерматовенерология и эстетическая медицина»- №2- Ташкент, 2023 – С. 62-66
6. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С. Оценка воспалительного статуса в крови у больных розацеа. // «Дерматовенерология и эстетическая медицина»- №4.- Ташкент, 2023 – С. 109-113
7. Agzamkhodjaeva S.S., Azizov B.S., Ayupova Sh.T., Khegay T.R., Dyo K.G. Studying the role of hemostasis system gene polymorphism in the mechanisms of rosacea development.// World bulletin of public health (wbph) available online at: <https://www.scholarexpress.net> volume-21, april 2023 P.121-126. (IF 7.635)
8. Agzamkhodzhaeva S.S., Azizov B.S., Ayupova Sh.T., Dyo K.G., Khegay T.R. Analysis of the role of folate cycle genes in the pathogenesis of rosacea.// The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689-1026) VOLUME 05 ISSUE 03 P. 16-22 (IF 7,396)
9. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Хегай Т.Р., Дё К.Г., Раимходжаева Н. Анализ возможного влияния генетических факторов на патогенез розацеа.// Медицина и инновации - №2.(10)- Ташкент 2023 – С. 151-158.
10. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С. Прогностическая роль соотношения тромбоцитов и лимфоцитов у пациентов с розацеа.//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.- Ташкент.- 2023.- №3.- С.61-64
11. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С. Современные аспекты патогенеза и клинического течения розацеа.//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.- Ташкент.- 2023.- №3.- С.70-73
12. Agzamkhodzhaeva S.S., B.Azizov, M.Nishonova, I. Nurmatova, Complex indicators of general blood analysis as markers of inflammation.// RESEARCH

13. Agzamkhodzhaeva S.S., Azizov B.S., Nishanova M.A., Nurmatova I.B. The role of a polymorphic variant of folate cycle genes in the clinical picture of rosacea.// British View (UK) ISSN 2041-3963 Volume 8 - Issue 8- 2023 P.42-47(IF 8.528)

14. Agzamkhodzhaeva S.S., Azizov B.S., Nurmatova I.B., De K., Latipov I.I., Khashimov F.F. Genetic Markers of Rosacea.// Journal of Advanced Zoology- India- Volume 44-Issue S7-2023 -P.771-778ISSN: 0253-7214

15. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Нурматова И.Б., Хегай Т.Р., Дё К.Г., Аюпова Ш.Т. Анализ полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с розацеа.//Клиническая дерматология и венерология. Т. 23- №1 – 2024 - С 94-100.

16. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Саипов Ф.С., Аюпова Ш.Т., Тожимуродов Х.А. Взаимосвязь уровня гомоцистеина, витамина b12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови с тяжестью папуло-пустулезной розацеа.//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.- Ташкент.- 2024.- №4.- С.8-14

Шбўлим (II часть; II part)

17. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Де К.Г. «Разработка методов ранней диагностики розацеа»//Методические рекомендации. – Ташкент. –2022.–21 с.

18. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С. Диагностика риска развития розацеа на основе комплексного анализа генов тромбоцитарного звена и фолатного обмена.//Методические рекомендации. –Ташкент. –2023. –24 с.

19. Бекмуратова Э.Э., Агзамходжаева С.С., Абдувахитова И. Опыт применения секнидокса в комплексной терапии розацеа.//Материалы дерматовенерологии и косметологии в республике Узбекистан». Бухара.- 2014.- С.32

20. Агзамходжаева С.С. Оценка эффективности и безопасности применения импульсного света при лечении акне.//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Материалы Международной научно-практической конференции «Новые технологии и методы терапии в медицине» Ташкент. - №1.- 2017. - С.158-159.

21. Агзамходжаева С.С., Бабаджанов Ж. Оценка эффективности лазеротерапии при лечении розовых угрей. // Проблемы биологии и медицины – 1 (108)-2019-Материалы 73-й научно-практической конференции студентов медиков и молодых ученых с международным участием “Актуальные проблемы современной медицины”, Самарканд 16-17 мая-2019- С.10

22. Агзамходжаева С.С., Бабаджанов Ж. Повышение эффективности лечения розовых угрей с использованием лазерных технологий. //Проблемы биологии и медицины – 1 (108)-2019-Материалы 73-й научно-практической конференции студентов мэдииков и молодых ученых с международным участием “Актуальные проблемы современной мэдицины”, Самарканд-2019- С.10

23. Агзамходжаева С.С., Салимова И.У. Современные аспекты патогенеза и клинического течения розацеа (обзор)// Сборник материалов I-научно-практической конференции «Инновации в здравоохранении: тенденции и перспективы», Ташкент, 2020, С.94-102

24. Агзамходжаева С.С., Хегай Т.Р., Азизов Б.С. Анализ маркеров системного воспаления при розацеа.// Сборник тезисов научно-практической конференции “Дерматовенерология и косметология: достижения науки в практику”- Ташкент, 2022, 28 марта – С.59-60

25. Агзамходжаева С.С. Роль полиморфизма генов фолатного цикла в патогенезе розацеа. // XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов с международным участием Санкт-петербургские дерматологические чтения- Материалы конференции -СПб.- 26-27 октября, 2023. – С.12-13.

26. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Дё К.Г. Изучение роли полиморфизма генов фолатного цикла в патогенезе розацеа.// «Современные проблемы охраны окружающей среды и общественного здоровья» Республиканская научно-практическая конференция- Ташкент- 2023г. Март- С.202

27. Агзамходжаева С.С., Азизов Б.С., Дё К.Г. Изучение роли полиморфизма генов фолатного цикла в патогенезе розацеа. // Сборник тезисов III-ей Международной научно-практической конференции «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» - Фергана- май 2023 г.

28. Agzamkhodzhaeva S.S. The role of homocysteine, vitamin b12, and folic acid levels in blood serum in rosacea. //International Conference on Economics, Finance, Banking and Management Hosted online from Paris, France - 24th February- 2025

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳриридан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Bosishga ruxsat etildi:2025 yil
Bichimi 60x84 1/16 , «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Nashriyot bosma tabog‘i 3.0. Adadi: 100. Buyurtma: № 60
Bahosi kelishuv asosida

QR-код куйиш керак

Nizomiy nomidagi Toshkent davlat pedagogika
universiteti bosmaxonasida chop etildi.
Manzil: Toshkent shahar, Chilonzor tumani,
Bunyodkor ko‘chasi 27-uy.