

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/28.02.2023.Tib.158.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ЯКУБОВ АБДУЛАЗИЗ АБДУЖАББАРОВИЧ

**Генетик, иммунобиокимёвий ва морфологик тадқиқотлар асосида
розацеани даволаш усулини ишлаб чиқиш**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундаржаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

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

Якубов Абдулазиз Абдужаббарович

Генетик, иммунобиокимёвий ва морфологик тадқиқотлар асосида розацеани даволаш усулини ишлаб чиқиш.....3

Якубов Абдулазиз Абдужаббарович

Разработка метода лечения розацеа на основе генетических, иммунобиохимических и морфологических исследований.....27

Yakubov Abdulaziz Abdujabbarovich

Development of a method for treating rosacea based on genetic, immunobiochemical and morphological studies.....51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works57

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/28.02.2023.Tib.158.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ЯКУБОВ АБДУЛАЗИЗ АБДУЖАББАРОВИЧ

**Генетик, иммунобиокимёвий ва морфологик тадқиқотлар асосида
розацеани даволаш усулини ишлаб чиқиш**

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 ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2. DSc/Tib 562 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Сабилов Улугбек Юсупханович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Пакирдинов Адхам Бегишевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Азизов Баходир Садикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат Тиббиёт Университети

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даража берувчи DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 3 уй. Тел./факс: (+998) 78-147-02-06; e-mail: niidiv@mail.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 3 уй. Тел./факс: (+998) 78-147-02-06.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ кунлари тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Б. Рахматов
илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Н.Б. Ходжаева
илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш илмий котиби, тиббиёт
фанлари доктори

А.Ш. Иноятов
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раис ўринбосари,
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда дерматокосметологик муаммолар орасида розацеа энг кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади ва сўнгги йилларда бу касаллик билан оғриганлар сони тобора ортиб бормоқда. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан берилган маълумотларга кўра «...розацеа барча дерматозларнинг 5-10% ини ташкил этади ва тери касалликлари орасида еттинчи ўринни эгаллайди»¹. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра «...розацеа барча этник гуруҳ вакиллари орасида учрайди, энг юқори кўрсаткич оч тери рангига эга инсонларда кузатилади, ўртача 30–50 ёшдаги шахслар ва асосан аёлларда кўпроқ қайд этилади. 50% гача беморларда оилавий розацеа ва 5% ҳолатда кўзнинг зарарланиши – офтальморозацеа учрайди»². Популяцияда учраш частотаси юқорилиги, касалланиш даражасининг, айниқса, меҳнатга лаёқатли шахслар орасида ўсиши, тез-тез қайталаниши, этиопатогенетик механизмлари ўрганилмаганлиги, даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқилмаганлиги розацеа муаммосини ўрганишнинг долзарб аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

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

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикаси борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни тақдим этиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»³ га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида турли тери касаликлари тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш усуллари такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини камайитириш муҳим аҳамият касб этади.

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

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

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 25 май 2021 йилдаги 5124 -сон ПҚ «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» қарори

Мазкур диссертация тадқиқотни ўрганиш Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатларни изчил давом эттири ва тиббиёт ходиларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида» ги , ПФ–6221-сон 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тарақиёт стратегияси тўғрисида» ги ПФ-60- сон фармонлари, 2021 йил 28 июлдаги «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ – 5199 – сон қарори ҳамда Вазирлар маҳкамасининг 2017 йил 31 июлдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида дерматовенерология хизматини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» 563-сон қарорида берилган вазифаларни ва маълум даражада ушбу фаолият билан боғлиқ бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда бугунги кунда розацеа ривожланиши, диагностикаси ва этиопатогенезини ўрганишга бағишланган кўплаб илмий ишлар мавжуд бўлиб, олинган илмий маълумотлар баъзан қарама-қарши бўлади. Глутатион-S-трансфераза (GST) ферментлари тизимини ўрганиш клиник тиббиёт учун катта қизиқиш уйғатмоқда, чунки уларнинг фаоллиги бир қатор касалликларнинг ривожланиши, кечиши ва прогнози билан чамбарчас боғлиқ. GST эндоген антиоксидант сифатида фақат хужайра цитоплазмасида синтез қилинади ва организмни оксидловчи стрессга қарши ҳимоя қилишда муҳим функцияларни бажаради, кислороднинг фаол шакллари хосил бўлиши ва тўпланишига тўсқинлик қилади ва организмнинг детоксификациясида муҳим рол ўйнайди. GST гени GSTM1 ва GSTT1 полиморфизмларини ўрганишга бағишланган бир қанча ишлари мавжуд. Масалан, Yazıcı A.C., Tamer ҳаммуалифлар GST - GSTM1 ва ёки GSTT1 нол генотиплар орасида розацеа касаллигида боғлиқликни аниқлаган. Бошқа муаллифлар розацеа билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан GSTM1, GSTP1 ва GSTT1 сезиларли даражада ошганлигини аниқладилар (мос равишда $p=0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$). Розацеа гуруҳида GSTT1 экспрессияси GSTP1 ва GSTA1 (мос равишда $p=0,01$, $p<0,001$ (Takci Z, Bilgili S.G. et 2020). Ушбу тадқиқотлардан шуни хулоса қилиш мумкинки, розацеада GST нинг фаоллашуви, нейтрофиллардан эркин радикаллари хосил бўлиши ёки ультрабинафша нурларига нисбатан тасирчанлик натижасида GSTT1, GSTP1 ва GSTM1 экспрессиясининг сезиларли даражада ошиши кузатилади. МДХ мамлакатларида GSTT1 ва GSTM1 генетик полиморфизмлари, розацеада нейтрофилларнинг ҳолати, касалликнинг клиник кечиши ва унинг оғирлик даражаларини ҳисобга олган ҳолда ўрганилмаган.

МДХ мамлакатларида сўнгги йилларда розацеа билан оғриган беморларда IL-17 нинг қон зардобидидаги таркиби ва унинг генетик полиморфизминини

ўрганишга бағишланган ишлар кам, чунки бу интерлейкин нисбатан янги цитокин ҳисобланади (Газданов Р.М. 2019). Шунингдек, розацеа билан оғриган беморларнинг қон зардобиди яллиғланишга қарши цитокинлар (интерлейкин - 8, 17A ва 18) миқдорининг сезиларли даражада ошиши, ҳамда IL-4, IL-10 миқдорининг пасайиши касалликнинг клиник туралари билан боғлиқ ҳолда ўрганилган (Потекаев Н.Н. 2000, Денисенко О. И., Сторожук М.В. 2019).

Ўзбекистонда сўнги йилларда розацеанинг ривожланиш механизмида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар (TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 ва бошқалар), ўсиш омилларининг (VGEF, FGF) роли бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бироқ, натижалар ноаниқ ва қарама-қарши характерга эга (Арифов С.С., 2019, Мавлянова Ш.З., 2022, Гулямова Г.Ш., 2007). Розацеанинг клиник кечиши кўплаб омилларга боғлиқ, масалан, иқлим-географик, юқумли (бактериал, замбуруғли), хусусан Demodex folliculorum, ҳамроҳ касалликлар (Helicobacter pylori) ва бошқалар. Бабажанов О.А ва ҳаммуаллифлар ўз ишларида розацеа билан оғриган беморларнинг 60-80% ида ушбу канани, яни Demodex folliculorum ни аниқлаганлар. Касаллик босқичлари бўйича ўрганилганда, ушбу кана эритематоз-телеангиэктотик босқичда - 15,84%, папуло-пустулёз босқичда - 35,6%, пустулёз-тугунли босқичда - 18,8% ҳолатда аниқланган, бу бошқа ўзбек олимларининг тадқиқотлари билан тасдиқланган. Илк бор ўзбек олимлари томонидан TNF- α гени rs 1800629 функционал нохуш генотиби розацеанинг ривожланиш хавфини 3 баробарга ошириши ва эритематоз-телеангиэктотик босқичи шаклланиши хавфи эса 4,5 баробардан кўпроқга ошиши аниқланган (Бабаджанов О.А. 2019).

Ҳозирги вақтда розацеа патогенезида цитокинлар, антиоксидант ва антимиқроб тизими дерматознинг клиник босқичлари ҳамда унинг давомийлиги билан ўзаро боғлиқлиги ўрганилмаган. Молекуляр-генетик (GSTM1, GSTT1, GSTP1, MDR ва IL-17) механизмларни ўрганиш, шунингдек, уларнинг биокимёвий кўрсаткичлар (кателицидин LL-3) розацеа билан оғриган беморларда унинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда ўрганиш розацеа патогенезининг баъзи ноаниқ механизмларини очиб бериш, касалликнинг оғир шакллари ташхислаш ва олдини олишнинг янги усулларини такомиллаштириш, узоқ муддатли ремиссияга эришиш ва янги даволаш усулларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади организмнинг генетик ва клиник-биокимёвий, микробиологик ва морфологик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда розацеанинг ривожланиши ва клиник кечишини прогнозлаш ва патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

розацеа ривожланишида ва унинг турли клиник шакллариининг ўзига хос хусусиятларида иштирок этувчи омилларни ўрганиш

қон зардобидаги глутатион-S-трансферазалар миқдорини аниқлаш ва розацеа билан оғриган беморларда унинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда GSTM1, GSTT1, GSTP1, MDR ва IL-17 генлари полиморфизмининг учраш частотасини таҳлил қилиш, шунингдек, юқорида кўрсатилган параметрларнинг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

розацеа билан оғриган беморларда унинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда антимиқроб пептиди LL-37 миқдорини ўрганиш;

розацеали беморларда терининг морфологик ва микробиологик кўринишини унинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда ўрганиш;

розацеанинг ривожланишида генетик маркерларнинг микробиологик, морфологик тадқиқотлар ва цитокин ҳолати билан боғлиқлигини аниқлаш;

розацеани даволашнинг патогенетик усулини ишлаб чиқиш, шунингдек биокимёвий, морфологик, микробиологик кўрсаткичлар ва генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2023 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази назоратида бўлган 210 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида иммунологик, биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинган материаллар: веноз қон ва қон зардобы, морфологик ва морфометрик тадқиқотлар учун тери биоптатлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. диссертация ишида умумклиник, молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунологик, микробиологик ва морфологик ҳамда статистик тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

GSTM1 ва GSTT1 генларининг аллел ва генотипик вариантлари частотасининг полиморфизми оксидловчи стресс, организмнинг детоксикацион функциясининг ошиши ва розацеа шаклланишининг патогенетик механизмларига таъсир қилиши исботланган;

Demodex folliculorum каналари аниқланган гуруҳда Demodex folliculorum аниқланмаган беморларга нисбатан IL-17A генининг салбий A/A генотипининг кўпайиш даражаси сезиларли ва статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлиги ($\chi^2=6.0$; $p=0.03$) ва ушбу генотипида розацеанинг оғирроқ кечиш исботланган;

MDR1 гени бир нуклеотидли C3435T полиморфизми мустақил равишда Demodex folliculorum канасига мойилликнинг шаклланишида муҳим роль ўйнамаслиги ва ушбу кана билан розацеа ассоциациясининг генетик хавф омили ҳисобланмаслиги исботланган;

розацеа билан оғриган беморларнинг қон зардобида кателицидин LL-37 нинг миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ошиши ($p<0,001$) ва олинган маълумотлар касалликнинг оғирлик даражаси билан боғлиқ бўлганлиги исботланган;

ўрганилаётган генларнинг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда комплекс даволаш усули ишлаб чиқилди, бу анъанавий даволашга қараганда 1,8 баравар кўпроқ клиник соғайиш, клиник ремиссия давомийлигини ошириш ва

биокимёвий, морфологик кўрсаткичларни камайтириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўрганилган генлар полиморфизмининг молекуляр генетик натижалари касалликнинг клиник кечишини башорат қилиш ва ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳни аниқлаш учун хизмат қилиши асосланган;

Тадқиқотнинг морфометрик ва биокимёвий натижалари асосида ўрганилган генлар полиморфизмининг генотипларини ҳисобга олган ҳолда розацеа билан оғриган беморларни даволаш ва касаллик кечишини башорат қилишнинг самарали усули ишлаб чиқилганлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.

Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунологик, микробиологик, морфологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларни қўллаш олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти розацеани аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш асосида Республикамизда келгусида чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратганлиги билан изоҳланади. Ушбу тадқиқот натижалари пушти ҳуснбузарнинг патогенези ҳақидаги тасаввурларни кенгайтиради. Тадқиқот давомида олинган маълумотлар розацеанинг турли босқичлари бўлган беморларда ишлаб чиқилган давонинг патогенетик асосланганлигини тасдиқлайди. GSTM1 ва GSTT1 генлари полиморфизмининг оксидловчи стресснинг ошиши ва организм детоксикатсиясининг бузилишида иштироки тўғрисида янги маълумотлар аниқланди. IL-17A генининг A/A генотиби розацеанинг ривожланиши ва кечиши билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди ва Demodex folliculorum мавжуд розацеанинг шаклланишида ушбу генотипнинг муҳим аҳамияти аниқланди. Олинган маълумотлар кўплаб дерматологик касалликларнинг, хусусан розацеанинг ривожланиши ва унга мойилликнинг молекуляр-генетик механизмларини тушунишга сезиларли ҳисса қўшади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касалликнинг асосий патогенетик бўғинларига таъсир кўрсатишга асосланган ва розацеани даволашнинг юқори самарали комплекс усулини ишлаб чиқишдан иборат. Даволаш усулида қўлланилган глутаредокс дори воситаси, шунингдек PDL лазери аниқланган бузилишларни нормаллаштиришга, тошма элементларининг эрта регрессиясига, шунингдек, қайталанишнинг олдини олишга имкон беради. Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти республиканинг турли минтақаларида назарий ва амалий маърузалар ўтказиш орқали ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш ва дерматологларни розацеани диагностик

баҳолаш усулларига ўргатишдан иборат. Ушбу диагностик мезонлардан тўғри фойдаланиш розацеа ташхисини тўғри қўйиш ва кечишининг оғирлигини баҳолаш, шунингдек, ушбу дерматозни даволашнинг патогенетик усулини тўғри танлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Организмнинг клиник-биокимёвий кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда розацеа касаллигини янги даволаш усулини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган. «Значение глутатионтрансферазы в формировании розацеа и ее коррекция» ва «Эффективность лазеротерапии розацеа с учетом антимикробного пептида кателицидин LL-37» методик қўлланмалар Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йил 26-декабрдаги 11-сонли баённомаси асосида тасдиқланган. Мазкур услубий тавсиянома розацеа касаллигининг қайталаниш сонини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва беморларнинг даволаниш муддатини қисқартириш имконини берган;

биринчи илмий янгилик: GSTM1 и GSTT1 генларининг аллел ва генотипик вариантлари частотасининг полиморфизми оксидловчи стресс, организмнинг детоксикация функциясининг ошиши ва розацеа шаклланишининг патогенетик механизмларига таъсир қилиши исботланганлиги 2024 йил декабр ойдан 2025 йил май ойигача Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали (26.12.2024 52-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали (27.12.2024 36-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилоят филиали (27.12.2024 100 сонли буйруқ), ҳамда “Natural hair clinic” хусусий клиникасида (28.12.2024 8 сонли буйруқ) амалиётга жорий этиш асос бўлди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида GSTM1 и GSTT1 ген полиморфизмлари гаплотиплари ва розацеа ривожланиши хавфи ўртасида сезиларли синергизм мавжудлигини аниқлаш имконини беради, бу эса касалликнинг дастлабки босқичларида касалликнинг оғир даражалари ривожланишини эрта прогнозлаш ва даво усуларини такомиллаштириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида касалланишни камайтиришга қаратилган аниқ тадбирларни амалга ошириш учун илмий асос яратилган бўлиб, розацеани даволашнинг комплекс усуллари ҳисобига қайталаниш даражаси ҳамда даволаш сарф-харажатларини камайтиришга эришилди ва ҳар бир бемор учун 426 520 сўмни ташкил этди.

иккинчи илмий янгилик: демодекс фолликулорум аниқланган гуруҳда демодекс фолликулорум аниқланмаган беморларга нисбатан IL-17 генининг салбий А/А генотипининг кўпайиш даражаси сезиларли ва статистик жихатдан аҳамиятли эканлиги ($\chi^2=6.0$; $p=0.03$) ва ушбу генотипида розацеанинг оғирроқ кечиши исботланганлиги 2024 йил декабр ойдан 2025 йил май ойигача Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-

амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали (26.12.2024 52-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали (27.12.2024 36-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилоят филиали (27.12.2024 100 сонли буйруқ), ҳамда “Natural hair clinic” хусусий клиникасида (28.12.2024 8 сонли буйруқ) амалиётга жорий этиш асос бўлди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида розацеанинг оғир даражалари ривожланишини хавфини эрта аниқлаш, касалликнинг қайталанишини олдини олиш ва даволаш чора тадбирларига шахсий ёндошувни ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: касалликнинг оғир даражаларида даволаниш қиймати 8 000 000 сўмни ташкил этади, касалликнинг енгил даражасида ушбу сарф харажат 5 000 000 ни ташкил этади. Шунини ҳисобга олган ҳолда касалликнинг оғир даражаларини эрта прогнозлаш орқали даволаниш учун сарф харажатлар битта бемор учун 2 000 000 сўмгача тежаш имконини беради.

учинчи илмий янгилик: MDR1 гени бир нуклеотидли C3435T полиморфизми мустақил равишда Demodex folliculorum канасига мойилликнинг шаклланишида муҳим роль ўйнамаслиги ва ушбу кана билан розацеа ассоциациясининг генетик хавф омили ҳисобланмаслиги исботланган 2024 йил декабр ойдан 2025 йил май ойигача Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали (26.12.2024 52-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали (27.12.2024 36-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилоят филиали (27.12.2024 100 сонли буйруқ), ҳамда “Natural hair clinic” хусусий клиникасида (28.12.2024 8 сонли буйруқ) амалиётга жорий этиш асос бўлди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ушбу тадқиқотлар демодекоз билан боғлиқ розацеа билан оғриган беморларни даволашни шахсийлаштиришга ёрдам берадиган терапияни танлашга табақалаштирилган ёндашув учун асос яратади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Demodex folliculorum канаси билан зарарланишга мойилликка мустақил таъсир кўрсатмасдан, MDR1 генининг C3435T бир нуклеотидли полиморфизминини ушбу паразит билан боғлиқ розацеа ривожланишининг генетик хавф белгиси сифатида кўриб чиқиш мумкин эмаслиги аниқланган. Бу розацеа кечишини тапхислаш ва башоратлашда клиник амалиётда ушбу полиморфизмга мунтазам генетик тест ўтказиш заруратини истисно қилиш имконини беради, бу эса бир беморни даволашнинг бир курси учун 531 500 бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни тежаш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: розацеа билан оғриган беморларнинг қон зардобидида кателицидин LL-37 нинг миқдори, назорат гуруҳи кўрсаткичларига

нисбатан сезиларли даражада ошиши ($p < 0,001$) ва олинган маълумотлар касалликнинг оғирлик даражаси билан боғлиқ бўлганлиги исботланганлиги 2024 йил декабр ойидан 2025 йил май ойигача Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали (26.12.2024 52-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали (27.12.2024 36-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилоят филиали (27.12.2024 100 сонли буйруқ), ҳамда “Natural hair clinic” хусусий клиникасида (28.12.2024 8 сонли буйруқ) амалиётга жорий этиш асос бўлди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида розацеа билан оғриган беморларда кателицидин LL-37 миқдорининг ошганлигини, бундан ташқари ушбу антимиқробли пептиднинг касалликнинг папула-пустулёз босқичида энг юқори даражада бўлиши аниқланди, бу касалликни даволаш бўйича тавсиялар ва даволаш усулларига шахсий ёндошувни ишлаб чиқишга асос бўлди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида розацеа ривожланишида кателицидин LL-37 қондаги миқдори ошиши аниқланганлиги даволаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган ва даволаш тадбирларига шахсий ёндашувни ишлаб чиқишга асос бўлиб хизмат қилади, касалликда яллиғланиш жараёнларини эрта йўқолишига ва даволаш сарф-харажатларини камайтиришга эришилди ва ҳар бир бемор учун 475256 сўмни ташкил этди.

бешинчи илмий янгилик: ўрганилаётган генларнинг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда комплекс даволаш усули ишлаб чиқилди, бу анъанавий даволашга қараганда 1,8 баравар кўпроқ клиник соғайиш, клиник ремиссия давомийлигини ошириш ва биокимёвий, морфологик кўрсаткичларини камайтириши исботланганлиги 2024 йил декабр ойидан 2025 йил май ойигача Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали (26.12.2024 52-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро филиали (27.12.2024 36-сонли буйруқ), Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилоят филиали (27.12.2024 100 сонли буйруқ), ҳамда “Natural hair clinic” хусусий клиникасида (28.12.2024 8 сонли буйруқ) амалиётга жорий этиш асос бўлди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида розацеа ривожланишидаги ген полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда касалликнинг патогенетик механизмларида иштирок этувчи иммунологик, биокимёвий ва морфологик кўрсаткичларни коррекция қилишга қаратилган комплекс даволаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари асосида розацеа ривожланиши ва унинг оғир даражаларини олдини олиш, касалликда яллиғланиш жараёнларини эрта бартараф этиш ва хаёт сифатини яхшилаш

мақсадида ишлаб чиқилган даволаш усули натижасида даволаш сарф-харажатларини камайтиришга эришилди ва хар бир бемор учун 897165 сўмни ташкил қилди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 12 та, жумладан, 4 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 33 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 191 бетни ташкил этади.

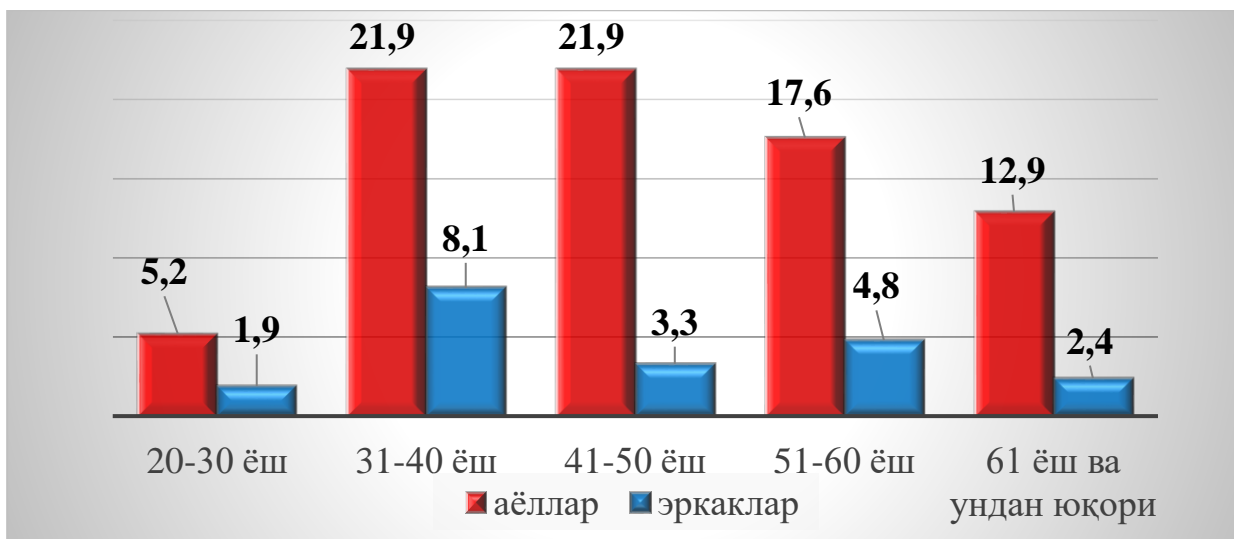
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Розацеа касаллигининг эпидемиология, этиология ва патогенези**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида розацеанинг эпидемиологияси, этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари, касаллик клиник кечиши ва классификацияси ҳақида тўлиқ маълумотлар келтирилган. Шунингдек, қондаги биокимёвий кўрсаткичлар, микробиологик, сорфологик ва морфометрик кўрсаткичлари, ҳамда турли хил генлар ва цитокинларнинг генетик полиморфизми таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Розацеани даволашнинг замонавий методлари изохланиб, мазкур тери касаллигига доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

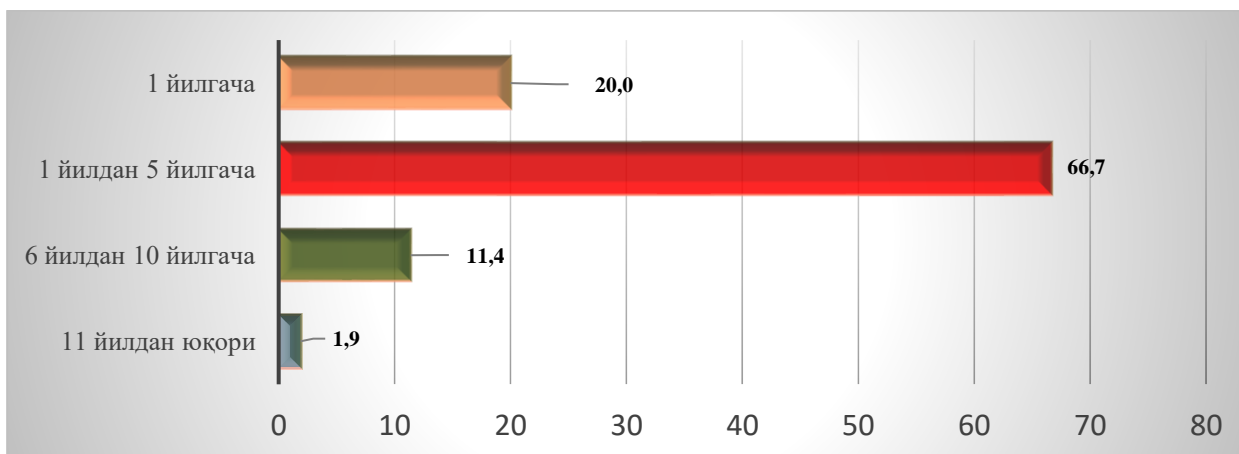
Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг алгоритми, клиник материалнинг умумий тавсифи, розацеа билан оғриган беморларни даволаш самарадорлиги даражалари, шунингдек, тадқиқотнинг молекуляр-генетик, биокимёвий ва микробиологик методлари кўрсатилган.

Клиник кузатувлар остига розацеа билан оғриган 20 ёшдан 85 ёшгача бўлган жами 210 нафар бемор олинди. Беморларнинг 167 нафари аёллар (79,5%) ва 43 нафари эркаклар (20,5%) бўлиб, ўртача ёш $46,54 \pm 0,87$ ёшни ташкил этди (1-расм).



1-расм. Розацеали беморларнинг ёшига бўйича тақсимланиши (%)

Уларнинг 85 нафари стационар шароитда, 125 нафари амбулатор даволанган. 210 та бемордан 92 таси шаҳар (43,8%), 118 (56,2%) таси қишлоқ аҳолиси. Розацеанинг давомийлик муддати беморларнинг 42 (20,0%) нафарида – 3 ойдан 1 йилгача, 140 (66,7%) нафарида – 1 йилдан 5 йилгача, 24 нафар (11,4%) ида – 6 йилдан 10 йилгача ва 4 (1,9%) нафарида 11 йилдан кўп эканлиги аниқланди (2-расм).



2-расм. Розацеали беморларнинг касаллик давомийлиги бўйича тақсимланиши (%)

IL-17, GSTM1, GSTT1, GSTP1, MDR1 генларининг генетик маркёрларини ўрганиш учун розацеа билан оғриган беморларнинг периферик қон лимфоцитларидан ажратилган ДНКнинг 102 та намунаси ва ўзбек миллатига мансуб бўлган, қариндош бўлмаган шартли соғлом донорларнинг (назорат гуруҳи) периферик қон лимфоцитларидан ажратилган ДНКнинг 95 та намунаси бўйича тадқиқот ўтказилди. Розацеа билан оғриган беморлар ва шартли соғлом донорларнинг периферик қонидан ДНК Маниатис Т. ва бошқалар (1984) қўлланмасида тавсифланган услуб ҳамда ишлаб чиқарувчи

йўриқномасига мувофиқ «РибоСорб» (Амплисенс, Россия) тижорат тўпламидан фойдаланилган ҳолда ажратиб олинди.

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

Антимикроб пептиди кателицидин LL-37 қон зардобидида 78 нафар бемор ва 15 нафар шартли соғлом шахслар гуруҳида иммунофермент таҳлил (ИФА) усули ёрдамида аниқланган. LL-37 САМП таркиби ўрганилди. Тадқиқот Elisa kit тўпламида ўтказилди.

Глутатион-S-трансфераза фаоллиги GSH ва 1-хлор-2,4 динитробензол (ХДНБ) ўртасида глутатион-S-конъюгатлар ҳосил бўлиш тезлиги бўйича аниқланди.

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

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

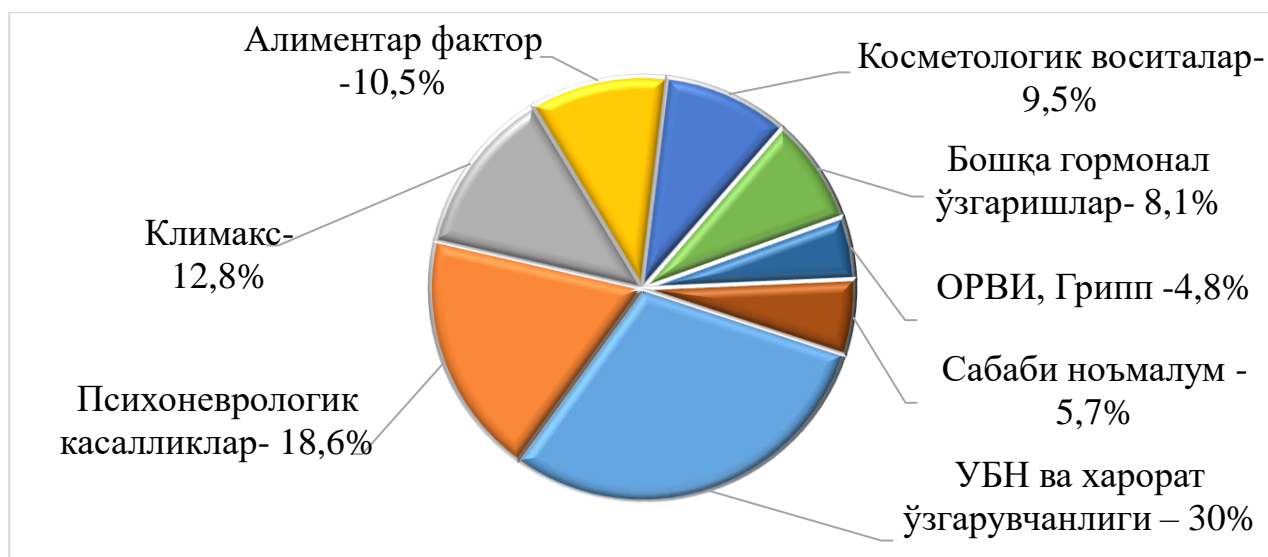
Морфометрик тадқиқот учун даводан олдин ва даволанган гуруҳлардаги розацеа билан оғриган беморларнинг терисидан биопсия олиниб, материаллар микротасвирлар орқали ўрганилди.

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

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

Таҳлил давомида 94,3% беморларда розацеанинг бошланиши ёки кўзишини келтириб чиқарувчи омиллар аниқланди. Беморларнинг кўпчилиги (63 нафари, 30,0%) ўзларининг касаллигини атроф-муҳитнинг юқори инсоляция ва ҳароратнинг ўзгариши билан, 39 нафари (18,6%) – неврологик касалликлар (стресс, ҳиссий стресс), 27 нафари (12,8%) – ҳайз циклининг бузилиши билан изоҳлади, 17 нафар беморда (8,1%) гормонал ўзгаришлар, 12 нафари (5,7%) касалликни келтириб чиқарадиган ва кўзитадиган бирон-бир омилни кўрсата олмади (3-расм). Розацеанинг бошланиши ва унинг клиник кечиши кўп жиҳатдан ўтказилган касалликлар билан боғлиқдир. Бизнинг кузатувимизда бўлган 172 (81,9%) беморда ўтказилган касалликларни аниқлай олдик, 38 (18,1%) бемор эса аниқланмади. Ўтказилган касалликлар таҳлили натижаси шуни кўрсатдики, 91 (43,3%) нафарида – ошқозон-ичак тракти касалликлари, 51 та ҳолатда (24,3%) гинекологик касалликлар, 19 нафарида (9,0%) – нафас олиш патологияси, 6 нафарида (2,9%) – асаб тизими, 5 нафарида

(2,4%) – юрак-қон томир патологиялари касалликлари аниқланди, 38 нафар бемор эса ўтказилган касалликни кўрсата олмади.



3-расм. Касалликни келтириб чиқувчи ва кўзгатувчи омиллар

Ёндош касалликлардан ошқозон-ичак тракти (38,6%), гинекологик касалликлар (15,2%) қайд этилди, асаб тизими (2,9%), юрак-қон томир тизими касалликлари (5,7%) аниқланди. Сийдик-таносил тизими патологияси ташхиси 210 нафар беморнинг 9 нафарида (4,3%) кузатилди.

1-жадвал

Розацеали беморларни касалликнинг клиник босқичлари бўйича тақсимланиши

Босқичлари	Аёллар		Эркаклар		Жаъми	
	Сони	%	Сони	%	Сони	%
Эритематоз-телеангиэктатик	36	17,1	10	4,8	46	21,9
Папуло-пустулез	88	41,9	18	8,6	106	50,5
Пустулез-тугунли	31	14,8	9	4,3	40	19,1
<i>Розацеанинг бошқа клиник турлари:</i>						
Ринофима	-	-	6	2,8	6	2,8
Стероид	12	5,7	-	-	12	5,7
Жаъми	167	79,5	43	20,5	210	100

Фицпатрик бўйича тери тури ўрганилганда 7 нафар (3,3%) беморда терининг I фототиби, 30 нафарида (14,3%) – II фототиби, 125 нафарида (59,5%) – III фототиби ва 47 нафарида (22,4%) IV тури бўлганлиги аниқланди. Касалликнинг клиник босқичига кўра терининг фототиби таҳлил қилинганда ҳеч қандай фарқ аниқланмади.

Розацеанинг клиник босқичларини ўрганиш учун G.Plewig, T.Jansen, A.Kligman (2000) томонидан тавсия этилган таснифдан фойдаланилди. Ушбу таснифга кўра беморларнинг 46 нафари (21,9%) розацеанинг эритематоз-телеангиэктатик босқичи, 106 нафари (50,5%) папуло-пустулез босқичи, 40

нафари (19,1%) пустулёз-тугунли босқичи, 5 нафари (2,8%) ринофима ва 12 нафари (5,7%) стероид розацеа билан касалланганлиги аниқланди (1-жадвал). Розацеанинг барча клиник босқичларида аёллар устунлик қилишди. Аёллар (17,1%) эркакларга нисбатан (4,8%) эритематоз-телангиэктатик босқич билан 3,6 баравар, папуло-пустулёз босқич билан 4,8 баравар, пустулёз-тугунли босқич билан 3,4 баравар кўпроқ касалланганлиги қайд этилди.

Шундай қилиб, розацеанинг этиологик омиллари орасида инсоляция, ҳароратнинг ўзгариши (30,0%) аниқланди, папуло-пустулёз босқичда бўлган беморларда (50,5%) кўпроқ кузатилди, эркакларнинг 2,8%ида ринофима белгилари ва аёлларда эса 5,7 % да стероид розацеа аниқланди.

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқотлар натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида 102 нафар бемордаги IL-17 (G197A), GSTT1 (0/0), GSTM1 (0/0) ва GSTP (Ile/Val), MDR1(ABCB1) генлари полиморфизмининг молекуляр-генетик таҳлил натижалари, шунингдек, 78 нафар беморда кателицидин LL-37нинг, ҳамда глутатион -S-трансферазани 91 нафар беморларининг қон зардобиди миқдори баён этилган. Розацеа касаллиги бўлган беморларда морфометрик ўзгаришлар касалликнинг босқичлари кесимида ўрганилиб, таҳлил қилинди.

Розацеали беморларда IL17A гена G197A полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлар частотасидаги ўзгаришлар шуни кўрсатдики, беморларда салбий А аллели 40,2% частота билан назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баравар кўпроқ аниқланди - 27,9% ($\chi^2=6.6$; $p=0.03$), ижобий G аллели эса соғлом шахслар орасида 72,1% частота билан сезиларли даражада устунлик қилди, бу беморлар гуруҳига қараганда 1,7 баравар кўпроқ - 59,8% ($\chi^2=6.6$; $p=0.03$) ни ташкил қилади.

2-жадвал

Розацеа ва назорат гуруҳида IL17A гени G197A полиморфизмини аллел ва генотипларини бўйича учрашини тақсимланиши

N	Гуруҳлар	Аллеллар				Генотиплар					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳ (n=102)	122	59,8	82	40,2	38	37,2	46	45,1	18	17,6
2	1-босқич, (n=26)	32	61,5	20	38,5	10	38,5	12	46,1	4	15,4
3	2-босқич (n=56)	70	62,5	42	37,5	23	41,1	24	42,9	9	16,1
4	3-босқич (n=20)	20	50,0	20	50,0	5	25,0	10	50,0	5	25,0
5	Назорат гуруҳи (n=95)	137	72,1	53	27,9	51	53,7	35	36,8	9	9,5

IL17A генининг G197A полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши бўйича олинган маълумотларга асосланиб, розацеа ривожланиш хавфи минор А аллелини ташувчиларда ортади (95%СИ:1,14 - 2,65 да ОР=1.7). G аллелининг мавжудлиги, аксинча, розацеа ривожланиш хавфининг пасайиши билан боғлиқ (95%СИ да ОР=0,6: 0,38 - 0,88).

Ўрганилган генлар аллелларининг тарқалиш частотасини ва полиморфизм генотипларини ўрганиш учун, розацеанинг клиник кечишига кўра беморлар учта гуруҳга бўлинди: эритематоз-телеангиэктатик босқичи (А-кичик гуруҳ) 26 та бемор, папуло-пустулёз босқичи (Б-кичик гуруҳ) 56 та бемор ва пустулёз-тугунли босқичи (В-кичик гуруҳ) 20 та бемор ташкил этди.

Генотиплаш натижаларига кўра, розацеанинг 1-босқичи (эритематоз-телеангиэктатик) (38,5%) ва 2-босқичи (папуло-пустулёз) (37,5%) беморларида А нохуш аллел вариантынинг частотаси назорат гуруҳига (27,9%) нисбатан кўпайиш тенденцияси кузатилди. Ушбу аллел ташувчиларда розацеанинг 1 ва 2-босқичлари ривожланиш хавфи 1,6 мартадан кўпроқ ошади ($\chi^2=2.2$; $p=0.2$; $OR=1,6$; $95\%CI:0,85 - 3,06$ ва $\chi^2=3.0$; $p=0.1$; $OR=1,6$; $95\%CI:0,95-2,55$, мос равишда).

Розацеали беморларининг эритематоз-телеангиэктотик ва папуло-пустулёз босқичларида ушбу полиморфизм генотиплари частоталарининг тақсимланишини таҳлил қилганда, назорат гуруҳига (36,8% ва 9,5%) нисбатан мос равишда G/A ва A/A (46,1% ва 15,4%) ва (42,9% ва 16,1%) салбий генотиплари ташувчилари улушининг сезиларсиз ўсиши қайд этилди. Шу билан биргаликда, ушбу кичик гуруҳларда G/A ва A/A генотипларини аниқлаш имкониятлари нисбати $OR=1.3$ ва 1.5 (1-босқич) ва $OR=1.3$ ва 1.5 (2-босқич) ни ташкил этди (2-жадвал).

Яллиғланишга қарши цитокини IL17A (G197A) генининг салбий генотиплари ташувчи ва розацеанинг ривожланиши ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик қайд этилган, бу розацеа касаллигининг ривожланиши ва клиник кечишида аутоиммун яллиғланиш (жараён)нинг муҳим аҳамиятини тасдиқлайди.

3-жадвал

Розацеа ва назорат гуруҳида GSTT1 ва GSTM1 ген полиморфизми генотиплар учрашининг тақсимланиши

Локуслар	Аллел ва генотиплар	Генотиплар тақсимланиш частотаси									
		Асосий беморлар гуруҳ (n=102)		1-босқич (n=26)		2-босқич (n=56)		3-босқич (n=20)		Назорат гуруҳи (n=95)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GSTT1	Positive (+)	80	78,4	23	88,5	43	76,8	14	70,0	77	81,0
	null (0/0)	22	21,6	3	11,5	13	23,2	6	30,0	18	18,9
GSTM1	Positive (+)	52	51,0	12	46,2	33	58,9	7	35,0	58	61,0
	null (0/0)	50	49,0	14	53,8	23	41,1	13	65,0	37	38,9

Розацеа билан оғриган беморлар гуруҳида ва назорат намунасида GSTM1, GSTT1 генларининг "ноль генотиплари" частоталарини алоҳида ва биргаликда таҳлил қилдик (3-жадвал). Бунга кўра, GSTT1 (21,6%) ва GSTM1 (49,0%) генларининг ноль генотиплари розацеа билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади (мос равишда

18,9% ва 38,9%).

Кейинги босқичда Pe/Pe, Pe/Val ва Val/Val генотипик вариантларининг учраш частотаси розацеали беморларда ўрганилди. Беморлар гуруҳида мос равишда 59,8%, 32,4% ва 7,8% ни ва назорат гуруҳида эса 64,4%, 29,5% ва 3,2% ни ташкил этди. Кўришиб турибдики, салбий Val/Val генотипи учун OR қиймати >2 (OR =2.6) дан юқори бўлган. Бирок, ушбу минор генотип ташувчисида розацеанинг ривожланиш эҳтимоли 2,5 мартадан кўпроқ бўлишига қарамай, 95% ишонч оралиғига қийматларнинг юқориги чегараси $\chi^2=2.0$ ва $p=0.2$ да <1 (95%СИ: 0,7 - 9,71) дан кам бўлди, яъни фарқ тенденция даражасида бўлди. Бинобарин, GSTP генининг Pe/Val полиморфизмининг Val/Val мутант генотипининг ташувчиси мустақил равишда розацеа ривожланиш хавфини келтириб чиқара олмайди. Ушбу геннинг генотипик вариантларинг касалликнинг босқичларида ўрганилганда 1-босқич учун Pe/Pe- 65,4%, Pe/Val-26,9% ва Val/Val- 7,7% ни , 2-босқич учун 57,1%, 35,7% ва 7,1%, 3-босқич учун 60,0%, 30,0% ва 10,0% ни ташкил этди ва назорат гуруҳидан ва ўзаро фарқ қилмади (4-жадвал).

4-жадвал

Розацеа ва назорат гуруҳида GSTP гени PLE/VAL полиморфизмини аллел ва генотипларини учрашини тақсимланиши

n	Гуруҳлар	Аллеллар				Генотиплар					
		Pe		Val		Pe/Pe		Pe/Val		Val/Val	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳ (n=102)	155	76.0	49	24,0	61	59,8	33	32,3	8	7,8
a	1-босқич (n=26)	41	78,8	11	21,1	17	65,4	7	26,9	2	7,7
б	2-босқич (n=56)	84	75.0	28	25.0	32	57,1	20	35,7	4	7,1
в	3-босқич (n=20)	30	75.0	10	25.0	12	60.0	6	30.0	2	10.0
2	Назорат гуруҳи (n=95)	156	82,1	34	17,9	64	67,4	28	29,5	3	3,2

Кейинги ўринларда розацеа билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳларида ABCB1 генининг rs 1045642 локуси бўйича генотипларнинг учраш частоталарини қиёсий таҳлил қилдик. Беморлар ва назорат гуруҳида ёввойи турдаги С аллелининг частотаси мос равишда 43.7% га қарама-қарши равишда 48.0%, салбий Т аллелининг частотаси 56.3% га 52.0% ни ташкил этди. Ушбу геннинг Т аллели розацеа ривожланиш имкониятлари нисбат кўрсаткичи OR =0.8 (95% ИИ:0,56 - 1,25) ни ташкил этди, аҳамиятлилиқ даражаси эса $p=0.8$ ва $\chi^2=0.4$, бу маълумотлар ушбу аллелнинг розацеа ривожланишига мойил таъсири йўқлигини тахмин қилишга имкон беради (5-жадвал). Аммо ABCB1 генининг rs 1045642 полиморфизми мустақил равишда розацеа ривожланишда аҳамиятсиздир.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида розацеали беморларда Demodex folliculorum (D.foll) мавжуд ва мавжуд бўлмаган кичик гуруҳларида ксенобиотиклар биотрансформациясининг II ва III фазалари (GSTT1, GSTM1,

GSTP ва MDRI) генлари полиморфизмини қиёсий таҳлил қилишдан иборат бўлди. Ушбу тадқиқотимиз натижасига кўра розацеали беморларда GSTP1 генининг Val/Val генотибида D.foll канаси мавжуд бўлган беморларнинг кичик гуруҳида унинг мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан функционал салбий гаплотип улушининг частотаси ошганлиги аниқланди (9,7 га қарши 3,3%). Имкониятлар нисбатининг юқори кўрсаткичи OR=3.1 ни ҳисобга олган ҳолда, статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди ($\chi^2=1.2$; $p=0.3$ ва 95% СИ:0.41 - 24.05) ва ривожланиш хавфи тенденцияларини аниқлашга имкон беради.

5-жадвал

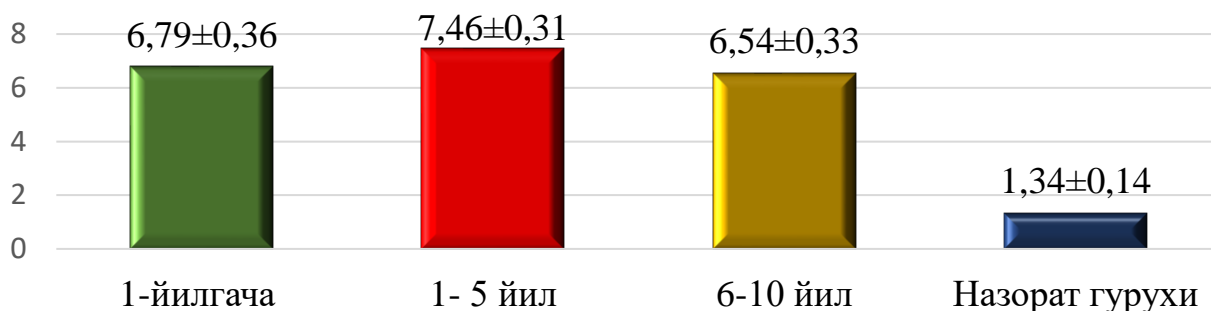
Розацеа ва назорат гуруҳида MDR гени rs1045642 полиморфизмини аллел ва генотипларини учрашини тақсимланиши

n	Гуруҳлар	Аллеллар				Генотиплар					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳ (n=102)	98	48,0	106	52,0	25	24,5	48	47,1	29	28,4
a	1-босқич (n=26)	25	48,1	27	51,9	5	19,2	15	57,7	6	23,1
б	2-босқич (n=56)	57	50,9	55	49,1	17	30,4	23	41,1	16	28,6
в	3-босқич (n=20)	16	40,0	24	60,0	3	15,0	10	50,0	7	35,0
2	Нazorат гуруҳи (n=95)	83	43,7	107	56,3	16	16,8	51	53,7	28	29,5

Демак, хулоса қилиш мумкинки, MDR1 гени C3435T бир нуклеотидли полиморфизми мустақил равишда D.follга мойилликнинг шаклланишида муҳим роль ўйнамайди ва D.foll билан боғлиқ розацеа ривожланишининг генетик хавф омили ҳисобланмайди.

IL17A генининг G-197A полиморфизми генотипларининг D.foll мавжуд ва мавжуд бўлмаган беморлар гуруҳларини таҳлил қилганда, D.foll бўлган беморлар гуруҳида ноқулай A аллели D.foll бўлмаган кичик гуруҳга нисбатан 3,3 баробар кўпроқ учраганлиги қайд этилди. (47.9% қарши 21.7%, мос равишда; $\chi^2=12.1$; $p=0.01$). D.foll мавжуд бўлган беморларда ушбу генотипни аниқлашнинг нисбати 3.3 марттани ташкил этади (OR=3.3; $\chi^2=12.1$; $p=0.01$; 95% CI: 1,69 - 6,54).

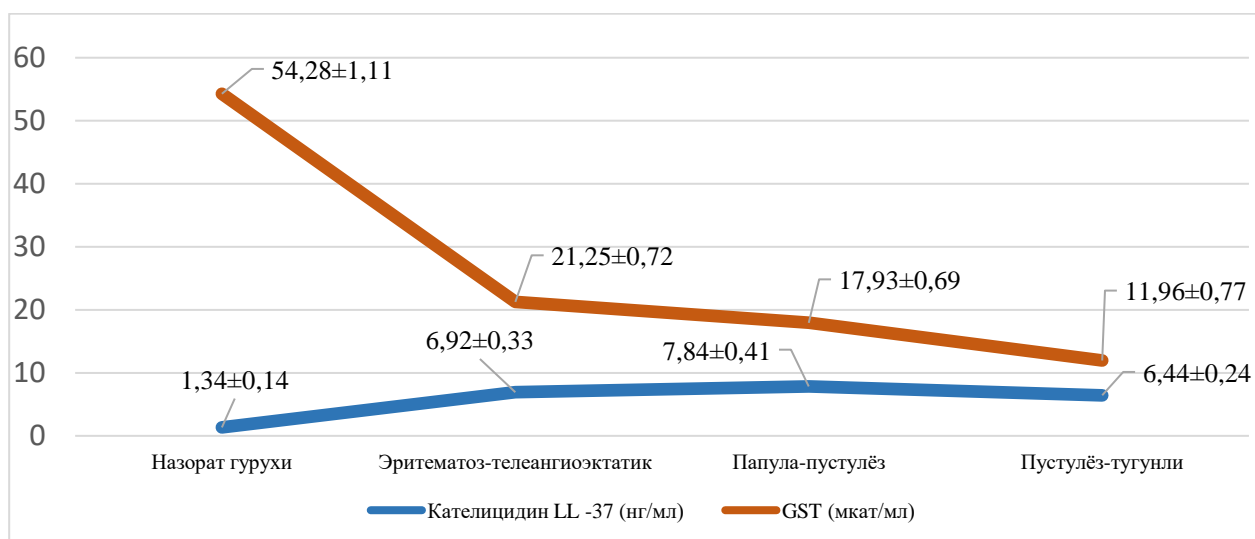
Кейинги ўринларда 78 нафар розацеали беморнинг қон зардобиди каталицидин LL-37 касалликнинг клиник кўриниши, кечиши ва давомийлигига қараб иммунофермент таҳлили ёрдамида ўргандик. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, розацеанинг умумий гуруҳидаги беморларнинг қон зардобиди ($7,23 \pm 0,23$ нг/мл) назорат гуруҳи кўрсаткичларига ($1,34 \pm 0,14$ нг/мл, $p < 0,001$) нисбатан каталицидин LL-37 миқдори сезиларли даражада ошиши кузатилди. Касалликнинг клиник кечишида эса энг юқори кўрсаткич папуло-пустулёз ($7,84 \pm 0,41$) босқичда ва давомийлиги бўйича 1 йилан 5 йилгача бўлган беморларда аниқланди (4,5-расм).



4-расм. Розацеали беморларда кателицидин LL-37 нинг давомийлиги бўйича тахлили

Шунингдек *Demodex folliculorum* мусбат ва манфий беморларда кателицидин LL-37 қон зардобидаги миқдори тахлил қилинганда, контрол гуруҳга нисбатан юқорилиги аниқланди (7,48±0,28 га 1,34±0,14).

Глутатион S-трансфераза (GST) нинг қон зардобидаги кўрсаткичи 91 та беморда ўрганилди ва ўртача кўрсаткич 17,05 ± 0,56* мкат/мл (назорат гуруҳга нисбатан 54,28 ± 1,11 мкат/мл) ни ташкил қилди. Касалликнинг эритематоз-телеангиэктатик босқичдаги GST ўртача кўрсаткичи 21,25±0,72 мкат/мл (p<0,001), папуло-пустулёз босқичдаги беморларда - 17,93±0,69 мкат/мл (p<0,001) ва пустулёз-тугунли босқичдаги беморларда - 11,96±0,77 мкат/мл (p<0,001) ни кўрсатди. Розацеанинг давомийлиги бўйича энг кам кўрсаткич 6 йидан 10 йилгача бўлган беморларда аниқланди (5-расм).



5-расм. Розацеали беморларда касаллик босқичлари бўйича Кателицидин LL-37 ва GST нинг қон зардобидаги миқдори

Морфологик текширувга олинган тери биоптатада касалликнинг хар бир босқичи учун хос ўзгаришлар аниқланди. Биринчи босқичда (эритематоз-телеангиэктотик) эпидермисда ўзига хос ўзгаришлар яни, кучсиз лимфотцитар инфильтрация ва шиш аниқланади, дерманинг юқори қатламларида капиллярлар ва венулаларнинг кенгайиши қайд этилади. Папуло-пустулёз босқичда эса дерманинг юқори қатламларида нейтрофиллар, плазматик хужайралар ва баъзан эозинофиллар мавжудлиги билан тавсифланади.

Дерманинг сурғичсимон ва ретикуляр қаватларида майда томирлар атрофида гиперплазияланган лимфоцитлар тўпланиш ўчоқлари (SALT) аниқланади. Ушбу босқичнинг энг характерли белгиси қуёш эластози бўлиб, у кўпинча ультрабинафша нурланишдан кейин, шунингдек, эркин радикалларнинг тери ҳужайраларига таъсиридан сўнг пайдо бўлади. Пустулёз-тугунли босқичда улкан ҳужайралар - макрофаглар, лимфоцитлар ва плазмоцитларнинг инфльтрация аниқланади. Лимфоцитар инфльтрация ўчоқларида плазмоцитлар ва гигант макрофаглар миқдорининг ортиши *Demodex folliculorum* инфекциясига боғлиқ равишда ўзгариши кузатилади. Олинган биоматериалда микротасвирлар орқали розацеали беморларда морфометрик ўзгаришлар яни теридаги нейтрофиллар миқдори ҳам ўрганилиб, бунга кўра назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич ташкил этса розацеали беморларда кўрсатди. Касалликнинг клиник босқичларида ушбу кўрсаткич мос равишда ўзгаргани қайт этилди.

Шундай қилиб, розацеада кателицидин - LL-37 миқдори назорат гуруҳига нисбатан статистик даражада ошиши кузатилди ва бунга карама-карши нисбатда Глутатион S-трансфераза (GST) ишлаб чиқарилишининг камайиши кузатилди, ва иккала тизимда кўрсаткичлар касалликнинг босқичлари, давомийлиги ҳамда *D.foll* мавжуд ва аниқланмаган беморлар орасида таққосланганда фарқланишлар аниқланди.

Диссертациянинг «**Биокимёвий ва клиник-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда розацеани даволаш усулини ишлаб чиқиш**» деб номланган бешинчи бобида розацеа билан касалланган беморларни даволаш натижалари батафсил баён этилган.

Ушбу бобда тадқиқот натижаларига кўра розацеа билан оғриган беморларда даволашнинг янги усули самарадорлиги ўрганилган. Белгиланган даволаш турига кўра барча 210 нафар беморлар (ёши, жинси, касалликнинг оғирлик даражаси) бир хил бўлган икки гуруҳга бўлинди. Беморларнинг биринчи гуруҳи дерматовенерология бўйича текширув ва даволаш стандартларига (2021) мувофиқ 102 нафар бемор даволанди. Иккинчи гуруҳдаги беморлар (108 нафар) стандарт терапия фонида глуторедокс таблеткасини (250 мг) ва ташқи томондан - Candela Corporation томонидан ишлаб чиқарилган суюқ бўёқли 595 нмли импульсли лазер (Vbeam Perfecta) қабул қилишди.

Келтирилган жадвалга кўра биз ишлаб чиққан усул бўйича даволаш патоморфологик элементларининг тез сурилиши ва уларни эртароқ бартараф этишга олиб келди (6-жадвал). Биринчи гуруҳда беморларнинг 12,9% да, иккинчи гуруҳда эса 23,3% да клиник соғайиш кузатилди ва бу кўрсаткичлар статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилди ($p < 0,05$). Биринчи гуруҳда сезиларли яхшиланиш – 20,0%, иккинчи гуруҳда – 22,9% қайд этилди ва бу маълумотлар статистик жиҳатдан бир-биридан фарқ қилмади ($p > 0,05$).

Биринчи гуруҳда 15,7%, иккинчи гуруҳда 5,2% беморларда яхшиланиш кузатилди ($p < 0,01$). Иккала гуруҳда ҳам касалликнинг кучайиши кузатилмади.

**Даволанишдан кейин гуруҳлар ўртасида
клиник самарадорликни таққослаш**

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

Олинган маълумотларнинг объективлигини баҳолаш учун даволашдан сўнг ҳар бир гуруҳда розацеани диагностик баҳолаш шкаласидан (РДБШ)дан фойдаланилди. Ушбу шкалага мувофиқ, беморларнинг биринчи гуруҳида, даволанишдан олдинги РДБШ кўрсаткичи $9,9 \pm 0,58$ баллга тенг бўлса, даволашдан сўнг 1,9 марта пасайиб, $5,1 \pm 0,32$ баллни ташкил этди ($p < 0,001$). Беморларнинг иккинчи гуруҳида РДБШ кўрсаткичи $10,2 \pm 0,41$ баллдан (даволанишдан олдин) $2,1 \pm 0,27$ гача (даволанишдан кейин), яъни 4,8 баравар камайди ($p < 0,001$).

Иккала гуруҳда ҳам даводан сўнг касалликнинг клиник ремиссияси давомийлиги таҳлил қилинди. Унга кўра ишлаб чиқилган давони қабул қилган беморларда клиник ремиссия 6 ойдан кўпроқ давом этди ва ўртача 7,1 ойни ташкил қилди. Стандарт даво усулини қабул қилган беморларда эса клиник ремиссия 8 ойдан кўпроқ давом этган ва ўртача 9,7 ойни ташкил этди.

IL–17 генининг полиморфизмига кўра даволашнинг самарадорлиги кўп жиҳатдан генлар полиморфизми генотипларининг учраш частотасига боғлиқ. IL–17 гени G-197A полиморфизмининг G/G ва G/A генотиплари учраш частотасига боғлиқ ҳолда биринчи гуруҳдаги дерматовенерологик текширув ва даволаш стандарти бўйича (2021) даволанган розацеали беморлар ҳамда иккинчи гуруҳдаги ишлаб чиқилган даво усулини қабул қилган беморларда даволаш натижаларини таҳлил қилинди. Таҳлил натижаларига кўра G/G генотип 38 нафар ва G/A генотип 46 нафар беморда учради. Даволаш натижаларига мувофиқ биринчи гуруҳдаги G/G гомозиготали генотипли беморларда клиник соғайиш 6 нафар (15,8%), 9 нафар беморда (23,7%) сезиларли яхшиланиш ҳамда 2 нафар беморда (5,3%) яхшиланиш кузатилди. Иккинчи гуруҳдаги беморларнинг 15 нафар (39,5%)ида клиник соғайиш, 5 нафарида (13,2%) сезиларли яхшиланиш, 1 нафарида (2,6%) яхшиланиш кузатилди. Биринчи ҳамда иккинчи гуруҳлар ўртасида клиник соғайиш ($p < 0,05$) ва сезиларли яхшиланишда ($p > 0,05$) ишончли фарқи қайд этилди.

IL–17 гени G-197A полиморфизмининг гетерозигота G/A генотиплари бўлган розацеали беморларда стандарт даволаш (биринчи гуруҳда – 20 нафар) ва такомиллаштирилган даволаш (иккинчи гуруҳда – 26 нафар) бўйича қуйидаги натижалар аниқланди: биринчи гуруҳдаги беморларнинг 1 нафарида (23,9%) клиник соғайиш, 6 нафарида (13,0%) сезиларли яхшиланиш ва 3 нафарида (6,5%) яхшиланиш кузатилди. Ишлаб чиқилган даво олган

беморларнинг 13 нафарида (28,3%) клиник соғайиш, 11 нафарида (23,9%) сезиларли яхшиланиш ва 2 нафарида (4,3%) яхшиланиш кузатилди. Таъкидлаш жоизки, биринчи гуруҳга (36,9%) нисбатан, иккинчи гуруҳда (52,2%) клиник соғайиш ва сезиларли яхшиланиш кўринишида ижобий клиник самарали беморлар кўп бўлди. Шундай қилиб, IL-17 гени G-197A полиморфизмининг G/G ва G/A генотипларини ҳисобга олган ҳолда даволаш натижаларининг таҳлилида, тавсия этилган усул билан даволанган иккинчи гуруҳ вакилларида юқори терапевтик самара аниқланди.

Ўтказилган даволаш таъсири остида розацеа билан оғриган беморларнинг қон зардоби кателицидин LL-37 ва глутатион s-трансфераза миқдорининг ижобий клиник динамикаси ҳамда ўзгаришларнинг намоён бўлиши қабул қилинган даволаш усулига боғлиқ бўлди.

Ишлаб чиқилган даволаш усули ёрдамида даволанишдан сўнг қон зардобидоги кателицидин LL-37 (7-жадвал) ва глутатион s-трансфераза (8-жадвал) миқдори даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада ўзгарганлиги аниқланди.

7-жадвал

Розацеа билан оғриган беморларда даволаш усулларида сўнг қон зардобидоги кателицидин LL-37 даражаси (M±m)

Текширилган гуруҳлар	Қон зардобидоги кателицидин LL-37 миқдори, нг/мл			
	Даволаш усули			
	Текширилган беморлар сони	Анъанавий даволаш	Текширилган беморлар сони	Ишлаб чиқилган даволаш
Эритоматоз-телангиэктатик	11	7,33±0,61	12	6,5±0,28
		2,9±0,35*		1,74±0,08*
Папуло-пустулёз	19	8,61±0,69	17	6,98±0,33
		2,82±0,25*		1,76±0,07*
Пустулёз-тугунли	12	6,6±0,33	7	6,18±0,34
		2,7±0,19*		1,77±0,06*

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

Эритоматоз-телангиэктатик босқичда ананавий даводан олдинги кўрсаткич билан даводан кейинги кўрсаткич статистик ишончли пасайди, аммо назорат гуруҳи кўрсаткичига (1,34±0,14 нг/мл) нисбатан юқори бўлди. Розацеанинг папуло-пустулёз босқичи билан оғриган беморлар қон зардобидан даволанишдан олдин (8,61±0,69 нг/мл) олинган кўрсаткичлар солиштирилганда кателицидин LL-37 миқдори ананавий давода статистик ишончли ($p < 0,001$) пасайди (2,82±0,25 нг/мл), аммо ишлаб чиқилган даво усулида кателицидин LL-37 миқдори даводан сўнг статистик юқори даражада пасайиш кузатилди ($p < 0,01$; 1,74±0,08). Даводан сўнг пустулёз-тугунли босқичдаги беморларда даволанишдан олдинги кателицидин LL-37 миқдори (6,6±0,33 нг/мл) даводан кейинги миқдorigа нисбатан (2,17±0,19 нг/мл)

камайди ($p < 0,001$), аммо кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичига ($1,34 \pm 0,14$ нг/мл) нисбатан юқори бўлди.

8-жадвал

Розацеа билан оғриган беморларда даволаш усулларида олдин ва сўнг қон зардобидаги глутатион s-трансфераза миқдори ($M \pm m$)

Даволаш усули	Беморлар сони	GST миқдори (мкат/мл)	
		Даводан олдин	Даводан сўнг
Анъанавий даволаш	43	$14,43 \pm 0,78$	$36,14 \pm 0,73^*$
Ишлаб чиқилган даволаш	48	$19,40 \pm 0,63$	$52,22 \pm 0,75^*$

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

Ишлаб чиқилган даво усулини қабул қилган гуруҳда пустулез-тугунли босқичда ушбу кўрсаткич $6,18 \pm 0,34$ дан $1,77 \pm 0,06$ гача пасайди ва статистик жихатдан юқори даражада ишончли бўлди.

Розацеа билан оғриган беморларнинг қон зардобидаги глутатион s-трансфераза миқдори анъанавий даво олган беморлада даводан олдин ва даводан сўнг глутатион s-трансферазанинг қон зардобидаги миқдори статистик жихатдан сезиларсиз кўтарилиши кузатилган ($14,43 \pm 0,78$ га $36,14 \pm 0,73$ нисбатан $p < 0,001$). Ишлаб чиқилган даво усулида эса ушбу кўрсаткич розацеали беморларда статистик жихатдан юқори ишончли даражада ошганлигини ($19,40 \pm 0,63$ га нисбатан $52,22 \pm 0,75$; $p < 0,001$) кўриш мумкин.

Шундай қилиб, розацеа билан касалланган беморларни даволашда ишлаб чиқилган даволаш усули анъанавий усулга нисбатан кателицидин LL-37 ва глутатион s-трансфераза миқдорларига умумий ҳамда маҳаллий даражада ижобий таъсир кўрсатди. Бу, энг аввало, патогенетик йўналтириш билан боғлиқ бўлиб, глутаредокс ва импульсли рангли суяқ лазерни қўллаш билан ушбу кўрсаткичларни даражаси мақсадли ижобий тарафга ўзгартиришга, патологик жараённи бартараф этишга шароит яратди.

Розацеа билани касалланган 210 нафар беморнинг 69,5% да *Demodex folliculorum* аниқланган. Биринчи гуруҳда 74 нафар беморда, иккинчи гуруҳга эса 75 нафар беморда *Demodex folliculorum* топилган.

Розацеани даволашда қўлланилган усуллардан сўнг зарарланиш ўчоқларида стандарт усулда даволанган биринчи гуруҳдаги беморларда даволашнинг 10-кунида 74 нафар бемордан 17 нафарида (23,0%) *Demodex folliculorum* эрадикацияси кузатилди. Даволаш охирига келиб 61 нафар (82,4%) беморда зарарланган ўчоқдан кананинг йўқолганлиги қайд этилди. Ушбу кана аниқланган иккинчи гуруҳдаги беморларда даволашнинг 10-кунида 75 нафар бемордан 51 нафарида (68,0%), даволаш курси якунлангач, 75 нафар бемордан 72 нафарида (96,0%) *Demodex folliculorum* нинг эрта йўқолиши қайд этилди.

Шундай қилиб, антиоксидант даво сифатида глуторедокс преапарати қўллаш биокимёвий жараёнларни меъёрлаштириш ва глутатион S-трансфераза фаоллиги бузилишларини тиклашга ижобий таъсир кўрсатади. Ҳамда Vbeam Perfecta лазерни қўллаш нафақат розацеанинг клиник кечишига ижобий таъсир кўрсатади балки *Demodex folliculorum*ни эрта йўқотиш ва беморларда

кателицидин LL -37 даражасини нормаллаштиришга ва беморларнинг хаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

Ўрганилаётган генларнинг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда кенг камровли даволаш усули ишлаб чиқилган бўлиб, бунда клиник соғайиш 1,8 баробар кўпроқ кузатилиши, клиник ремиссия давомийлигини ошириш ва анъанавий терапияга қараганда биокимёвий ва морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни ижобий тарафга ўзгаришига имконини берди.

ХУЛОСА

«Генетик, иммунобиокимёвий ва морфологик тадқиқотлар асосида розацеани даволаш усулини ишлаб чиқиш» мавзусидаги тибийёт фанлари доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. Розацеа билан кўпинча аёллар (79,5%) касалланди, этиологик омиллар орасида, атроф-муҳитнинг юқори инсоляцияси ва ҳароратнинг ўзгариши аниқланди (30.0%), клиник босқичлар орасида папула-пустулёз босқич устунлик қилди (50,5%) ва беморларнинг кўпчилигида ошқозон ичак тизими касалликлари (38,6%) қайд этилди.

2. IL-17 генининг G/G генотиби розацеа ривожланишида ушбу геннинг бошқа генотипларига нисбатан ҳимоя роли исботланган ва бу касаллик ривожланишнинг хавфи статистик жиҳатдан камлиги исботланган ($\chi^2=5.4$; $p=0.03$; $OR=0.5$; $95\%CI:0,29-0,9$). Коэффициентлар нисбатига кўра, IL17A генининг G197A полиморфизмида G/A ва A/A генотипик вариант ташувчиларида розацеа ривожланиш хавфи 1,4 ва 2 мартаба ошади ($\chi^2=1.4$; $p=0.3$; $OR=1.4$; $95\%CI: 0,8 - 2,49$) ва ($\chi^2=2.8$; $p=0.1$; $OR=2.0$; $95\%CI:0,88-4,76$).

3. Ўзбек популяциясида GSTM1 ва GSTT1 генлари полиморфизмининг розацеа шаклланиши билан боғлиқлиги аниқланди. Коэффициентлар нисбатига кўра, GSTT1 (0/0) + GSTM1 (0/0) генларнинг гаплотиплар комбинациси ташувчиларида розацеа ривожланиши хавфи 3 баробаргача ($\chi^2=4,3$; $p=0.04$; $OR=3.7$; $95\% CI: 1.001- 13.72$) ошади.

4. Розацеа билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан глутатион S-трансфераза (GST) миқдорининг ($p<0.001$) пасайиши ва олинган маълумотлар касалликнинг оғирлик даражаси билан боғлиқлиги аниқланди.

5. Розацеали беморларда морфологик ва морфометрик ўзгаришлар касалликнинг клиник кечишига боғлиқлиги аниқланди.

6. Розацеали беморларининг қон зардобиди кателицидин LL-37 миқдорининг сезиларли даражада ($p<0,001$) ошиши ва олинган маълумотлар касалликнинг клиник босқичига, унинг давомийлиги ва Demodex folliculorum мавжудлигига боғлиқлиги аниқланди.

7. Генлар полиморфизмини ўрганиш асосида розацеанинг ривожланиш хавфи ва клиник кечишининг прогностик мезонлари ишлаб чиқилди. Таклиф этилаётган даволаш усули тошмаларни бартараф этиш муддатини қисқартириш, беморларнинг катта фоизида клиник соғайишга эришиш, аниқланган биокимёвий ва морфологик ўзгаришларни нормаллаштириш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И
КОСМЕТОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

ЯКУБОВ АБДУЛАЗИЗ АБДУЖАББАРОВИЧ

**РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА НА ОСНОВЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИХ И
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2021.2. DSc /Tib 562

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

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

Научный руководитель: **Сабилов Улугбек Юсупханович,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Пакирдинов Адхам Бегишевич**
доктор медицинских наук, профессор

Азизов Баходир Садикович
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский Государственный Медицинский Университет.**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в « ____ » часов на заседании Научного совета DSc. 04/28.02.2023.Tib.158.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре Дерматовенерологии и Косметологии (Адрес: 100109, г.Ташкент., Олмазорский район, ул.Фаробий, 3. Тел./факс: (+998) 78-147-02-06; e-mail: niidiv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра Дерматовенерологии и Косметологии (зарегистрирована за № ____) (Адрес: 100109, г.Ташкент., Олмазорский район, ул.Фаробий, 3. Тел./факс: (+998) 78-147-02-06;)

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

А.Б. Рахматов

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

Н.Б. Ходжаева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

А.Ш. Иноятов

Заместитель председателя Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире среди дерматокосметологических патологий в мире розацеа является одним из наиболее распространенных заболеваний и последние годы число пациентов с этим заболеванием увеличивается. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, «...розацеа составляет 5-10% всех дерматозов, занимает седьмое место по частоте в кожной патологии»¹. Современные исследования показали, что «...розацеа встречается среди представителей всех этнических групп и самый высокий показатель у светлокожих лиц, пик заболеваемости приходится на 30—50 лет и женщины преобладают, чем мужчины. До 50% больных имеют семейный случай розацеа и у 5 % наблюдается поражение глаз в виде офтальморозацеа»². Высокая частота встречаемости в популяции, рост заболеваемости, особенно среди трудоспособных лиц, частые рецидивы, отсутствие изучения этиопатогенетических механизмов, отсутствие эффективных методов лечения свидетельствуют о важности изучения проблемы розацеа.

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

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

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

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

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5124 от 5 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения».

среди населения, поднять уровень современных медицинских услуг на новый этап, уменьшить осложнения заболевания за счет улучшения применения современных технологий.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для реализации важных задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-6221 от 6 мая 2021 г. «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условия для повышения потенциала медицинских работников», № УП-60 от 29 января 2022г. «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», в постановлении Кабинета Министров №563 от 31 июля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию дерматовенерологической службы Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и изучение данной диссертации в определенной степени послужат выполнению задач, поставленных в других нормативно правовых актах, связанных с данной деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. В мире в настоящее время изучение системы ферментов глутатион S-трансфераз (GST) представляет значительный интерес для клинической медицины, поскольку их активность тесно связана с развитием, течением и прогнозом ряда заболеваний. GST как эндогенный антиоксидант, синтезируется исключительно в цитоплазме клетки и выполняет важнейшие функции в защите организма против окислительного стресса, препятствует образованию и скоплению активных форм кислорода и играет значительную роль в детоксикации организма. Изучению фермент глутатион-S-трансферазы и полиморфизма гена GST – GSTM1 и GSTT1 полиморфизма гена GST в патогенезе розацеа посвящены немногочисленные работы. Например, Yazıcı A.C., Tamer L., İkizoglu G., et. (2006) обнаружили связь между нулевыми генотипами GSTT1 и/или GSTM1 и розацеа. Другие авторы обнаружили значительно повышенную экспрессию полиморфизма гена GSTM1, GSTP1 и GSTT1 в крови у пациентов розацеа по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$ соответственно). В группе с розацеа экспрессия GSTT1 была значительно сильнее, чем экспрессии GSTP1 и GSTA1 ($p=0,01$, $p<0,001$ соответственно) (Takci Z, Bilgili S.G. et 2020). Из этих проведенных исследований можно сделать заключение, что при розацеа значительное увеличение экспрессии GSTT1, GSTP1 и GSTM1 может быть результатом активации GST, из-за генерации свободных радикалов из активированных нейтрофилов или уязвимости к ультрафиолету. Однако, исследование генетического полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с учетом

клинической картины и тяжести течения розацеа, а также состоянием нейтрофилов при данном заболевании не были изучены.

В странах СНГ в последние годы активно ведутся исследования по изучению содержания IL-17 в сыворотке крови и изучению его генетического полиморфизма у больных розацеа. Работ, посвящённых изучению данного интерлейкина относительно мало, поскольку данный интерлейкин является относительно новым (Газданов Р.М., 2019). Также у больных розацеа определено существенное увеличение в сыворотке крови содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкинов - 8, 17А и 18), снижение IL-4, IL-10 и при этом установлена взаимосвязь этих изменений с клинической формой дерматоза (Потекаев Н.Н. 2000, Денисенко О. И., Сторожук М.В. 2019)

В последние годы в Узбекистане проводятся многочисленные исследования о роли про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL -6, IL-8, IL-10, IL-18 и др.), факторов роста (VEGF, FGF) в механизме развития розацеа. Однако, результаты имеют неоднозначный и противоречивый характер (Арифов С.С., 2019, Мавлянова Ш.З., 2022, Гулямова Г.Ш., 2007). Клиническое течение розацеа зависит от многих факторов, таких как климата-географических, инфекционных (бактериальные, грибковые), в частности *Demodex folliculorum*, сопутствующие заболевания (*Helycobacter pylori*) и др. Бабажанов О.А и соавторы в своих работах обнаруживали данный клещ у 60-80% больных розацеа. При изучении по стадиям заболевание данный клещ при эритематозно-телеангиэктотической стадии выявлен у 15,84%, папуло-пустулезной у 35,6% пустулезно-узловой стадии у 18,8%, что подтверждается исследованиями другими узбекскими учеными. Впервые узбекскими учеными установлено, что функционально неблагоприятный генотип rs 1800629 гена TNF- α увеличивает риск развития розацеа 3 раза, а шансы формирования эритематозной стадии болезни при его наличии увеличиваются более чем в 4,5 раза (Бабаджанов О.А., 2019).

В настоящее время в патогенезе розацеа не изучены взаимосвязи цитокинов с антиоксидантной и антимикробной системой, клиническими стадиями дерматоза и с давностью заболевания. Изучение молекулярно-генетических (GSTM1, GSTT1, GSTP1, MDR и IL-17) механизмов, а также их ассоциация с биохимическими показателями (антимикробного пептида кателицидина LL-37) у больных розацеа с учетом ее клинического течения позволит раскрыть некоторые неясные механизмы патогенезе, улучшить новые способы диагностики и профилактики тяжелых форм заболевания, достичь длительной ремиссии и разработать новые методы лечения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии.

Цель исследования: разработать патогенетический метод лечения и способ прогнозирования развития и клинического течения розацеа с учетом генетических и клинико-биохимических, микробиологических и морфологических параметров организма.

Задачи исследования:

определить факторы, участвующие в формировании розацеа и особенности течения ее различных клинических форм;

определить содержание глутатион S-трансфераз в сыворотке крови и проанализировать частоту встречаемости полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, GSTP1, MDR и IL-17 у больных розацеа с учетом ее клинического течения, а также исследовать взаимосвязь вышеуказанных параметров;

оценить содержание антимикробного пептида кателицидина LL-37 у больных розацеа с учетом ее клинического течения;

определить морфологическую и микробиологическую картину кожи у больных розацеа с учетом ее клинического течения;

оценить ассоциацию генетических маркеров в развитии розацеа с микробиологическими, морфологическими исследованиями и цитокиновым статусом;

разработать патогенетический метод терапии розацеа и оценить эффективность лечения с учетом биохимических, морфологических, микробиологических показателей и генетического полиморфизма генов.

Объектом исследования явились 210 больных розацеа, наблюдавшихся в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Предметом исследования являлись материалы взятые для иммунологического, биохимического и молекулярно-генетического исследования: венозная кровь и сыворотка крови, биоптаты кожи для морфологических и морфометрических исследований.

Методы исследования: в диссертационной работе использовались общеклинические, молекулярно-генетические, биохимические, микробиологические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что полиморфизмы частоты аллельных и генотипических вариантов генов GSTM1 и GSTT1 влияют на окислительный стресс, повышенную детоксикационную функцию организма и патогенетические механизмы формирования розацеа;

доказано, что уровень увеличения неблагоприятного A/A генотипа гена IL-17A в подгруппе с наличием клещей рода *Demodex folliculorum* в сравнении пациентов без *Demodex folliculorum* был существенным и статистически значимым ($\chi^2=6.0$; $p=0.03$) и при данном генотипе генотипе наблюдали более выраженные симптомы розацеа;

доказано, что однонуклеотидный полиморфизм C3435T гена MDR1 самостоятельно не играет значимую роль в формировании подверженности к

клещу рода *Demodex folliculorum* и не является генетическим фактором риска ассоциации розацеа с данным клещом;

доказано, достоверное повышение ($p < 0,001$) уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови у больных розацеа по сравнению с показателями контрольной группы и полученные данные коррелировались с тяжестью течения заболевания;

разработан комплексный метод терапии с учетом полиморфизма исследуемых генов, который позволил получить клиническое выздоровление в 1,8 раз больше, увеличить продолжительность клинической ремиссии и нормализацию биохимических, морфологических показателей чем традиционная терапия.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Обосновано, что результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизма исследованных генов могут быть использованы для прогнозирования клинического течения и определения группы повышенного риска развития розацеа;

Обосновано, что на основе морфометрических и биохимических результатов исследования разработан эффективный метод терапии больных с розацеа и прогнозирования течения с учетом генотипов полиморфизма изученных генов.

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

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что оно заложило основу для будущих углубленных исследований в нашей республике на основе разработки новых методов выявления, диагностики и лечения розацеа. Результаты этого исследования расширяют представления о патогенезе розовых угрей. Данные, полученные в ходе работы, подтверждают патогенетическую обоснованность разработанной терапии больных с различными стадиями розацеа. Установлены новые данные об участии полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* в повышение окислительного стресса и нарушении детоксикации организма. Выявлена взаимосвязь гена *A/A* генотипа гена *IL-17A* с развитием и течением розацеа и при этом установлена значимая роль данного генотипа в формировании розацеа при наличии *Demodex folliculorum*. Полученные данные вносят существенный вклад в

понимание молекулярно-генетических механизмов развития и предрасположенности многих дерматологических патологий, в частности, розацеа.

Практическая значимость работы заключается в разработке высокоэффективного комплексного метода лечения розацеа, основанного на воздействии на основные патогенетические звенья заболевания. Метод лечения с использованием препарата, глутаредокс, а также PDL лазера позволяет добиться нормализации выявленных нарушений, быстрому регрессу элементов высыпаний, а также предотвратить рецидивы. Практическая значимость результатов исследований заключается в разработке методов диагностики и лечения путем проведения теоретико-практических лекций в различных регионах Республики и обучение дерматологов методам диагностической оценки розацеа (ШДОР). Правильное использование данных диагностических критериев позволит правильно выставлять диагноз и оценивать тяжесть течения розацеа, а также правильно подобрать патогенетический метод лечения данного дерматоза.

Внедрение результатов исследования. На основании научных данных, полученных в результате исследований по изучению эффективности патогенетической терапии хронических дерматозов, утверждены методические рекомендации «Значение глутатионтрансферазы в формировании розацеа и ее коррекция» и «Эффективность лазеротерапии розацеа с учетом антимикробного пептида кателицидин LL-37» (заключение ученого совета РСНПМЦДВиК № 11 от 26.12.2024 года). Данные методические рекомендации позволят снизить количество рецидивов розацеа, улучшить качество жизни, что позволило сократить продолжительность лечения:

первая научная новизна: доказано, что полиморфизмы в частоте аллельных и генотипических вариантов генов GSTM1 и GSTT1 могут приводить к окислительному стрессу, повышению детоксикационной активности организма и влиять на патогенетические механизмы формирования розацеа и послужил основой для их внедрения в практику с декабря 2024 года по май 2025 года Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 52 от 26.12.2024), Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 36 от 27.12.2024), Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 100 от 27.12.2024), а также частной клиники «Natural hair clinic» (приказ № 8 от 28.12.2024).

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: по результатам исследования можно выявить значимый синергизм между гаплотипами полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 и риском развития розацеа, что позволяет на ранних стадиях прогнозировать развитие тяжелых

форм заболевания и совершенствовать методы лечения. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: по результатам исследования создана научная основа для внедрения конкретных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, а также достигнуто снижение частоты рецидивов и затрат на лечение за счет комплексных методов лечения розацеа, что составило 426 520 сумов на одного пациента.

вторая научная новизна: доказано, что у больных розацеа с наличием демодекс фолликулорумом по сравнению без демодекс фолликулорум, выявляемость генотипа A/A П-17 больше и статистически достоверно выше ($\chi^2 = 6.0$; $p = 0.03$), при этом генотипе характеризовался более тяжелым течением розацеа и послужил основой для их внедрения в практику с декабря 2024 года по май 2025 года Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 52 от 26.12.2024), Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 36 от 27.12.2024), Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 100 от 27.12.2024), а также частной клиники «Natural hair clinic» (приказ № 8 от 28.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: результаты исследования служат основой для выработки индивидуального подхода к раннему выявлению риска развития тяжелых форм розацеа, предотвращению рецидива и лечению розацеа. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: лечения в тяжелых формах заболевания составляет 8 000 000 сумов, в легких - 5 000 000 сумов. Учитывая это, затраты на раннее лечение путем раннего прогнозирования тяжелых форм заболевания позволяют сэкономить до 2 000 000 сумов на одного пациента.

третья научная новизна: доказано, что однонуклеотидный полиморфизм C3435T гена MDR1 самостоятельно не играет значимую роль в формировании подверженности к клещу рода *Demodex folliculorum* и не является генетическим фактором риска ассоциации розацеа с данным клещом и послужил основой для их внедрения в практику с декабря 2024 года по май 2025 года Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 52 от 26.12.2024), Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 36 от 27.12.2024), Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 100 от 27.12.2024), а также частной клиники «Natural hair clinic» (приказ № 8 от 28.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: данные исследования формируют основу для дифференцированного подхода к подбору терапии, что

способствует индивидуализации лечения пациентов с розацеа, ассоциированной с демодекозом. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: установлено, что однонуклеотидный полиморфизм С3435Т гена MDR1, не оказывая самостоятельного влияния на предрасположенность к поражению клещом *Demodex folliculorum*, не может рассматриваться как генетический маркер риска развития розацеа, ассоциированной с данным паразитом. Это позволяет исключить необходимость проведения рутинного генетического тестирования на данный полиморфизм в клинической практике при диагностике и прогнозировании течения розацеа, что экономит 531 500 бюджетных и внебюджетных средств на один курс лечения одного пациента.

четвертая научная новизна: доказано, что у больных в сыворотки крови уровень кателицидина LL-37 было значительно увеличено ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, полученные данные связаны с тяжестью заболевания и послужили основанием для его внедрения в практику Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии с декабря 2024 года по май 2025 года (приказ № 52 от 26.12.2024), Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 36 от 27.12.2024), Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 100 от 27.12.2024), а также частной клиники «Natural hair clinic» (приказ № 8 от 28.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: по результатам исследования было установлено, что у больных розацеа количество кателицидина было повышено, кроме того, наибольшее повышение уровня кателицидина LL-37 было при папула-пустулезной стадии заболевания, что явилось основой для выработки индивидуального подхода к рекомендациям и методам лечения заболевания. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: на основе результатов исследований выявлено повышение содержания кателицидина LL-37 в крови при развитии розацеа, что служит основой для выработки индивидуального подхода к лечебным мероприятиям и выработке рекомендаций ранней диагностики тяжелых форм розацеа, а также по лечению заболевания что позволило экономит на лечение с каждого пациента на 475256 сум

пятая научная новизна: разработана комплексная методика лечения розацеа с учетом изученных полиморфизмов генов, при сравнении с традиционным методом при разработанном метод клиническое выздоровление отмечалось на 1,8 раза большее, а также увеличение продолжительности клинической ремиссии и позволили добиться положительных изменений биохимических, иммунологических и морфологических показателей. Результаты биохимических,

иммунологических и морфологических показателей были основой для внедрения в Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии с декабря 2024 года по май 2025 года (приказ № 52 от 26.12.2024), Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 36 от 27.12.2024), Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (приказ № 100 от 27.12.2024), а также частной клиники «Natural hair clinic» (приказ № 8 от 28.12.2024). **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: на основе результатов исследований полиморфизмов изучаемых генов разработаны рекомендации по комплексному методу лечения, направленные на коррекцию иммунологических, биохимических и морфологических показателей, участвующих в патогенезе розацеа. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: на основании научных исследований был разработан комплексный метод лечения, направленный на предупреждение и снижение риска развития тяжелых форм розацеа, ранней ликвидации воспалительных процессов, а также повышение качества жизни больных розацеа, что позволило сэкономить на лечение и сумма на каждого пациента составило 897165 сумов.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 12 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 8 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, в том числе 10 журнальных статей, из них в том числе 7 в отечественных и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации (DSc).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 191 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «Эпидемиология, этиология и патогенез розацеа» представлены современные научные сведения об этиологии, патогенезе розацеа на основе отечественных и зарубежных опубликованных данных, исчерпывающие сведения о роли внутренних органов, биохимических показателях в крови, микробных факторах, генетическом полиморфизме различных генов и цитокинов. Описаны современные методы лечения розацеа, а также были рассмотрены не решенные аспекты данного заболевания.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «Материалы и методы исследования», описывает алгоритм исследования, описание клинического материала, уровни эффективности лечения пациентов с розацеа, а также молекулярно-генетические, биохимические и микробиологические методы исследования. Анализ клинического материала показывает, что из 210 больных в возрасте от 20 до 85 лет, страдающих розацеа. Среди больных 167 женщин (79,5%) и 43 мужчины (20,5%), средний возраст составил $46,54 \pm 0,87$ года (рис.1).

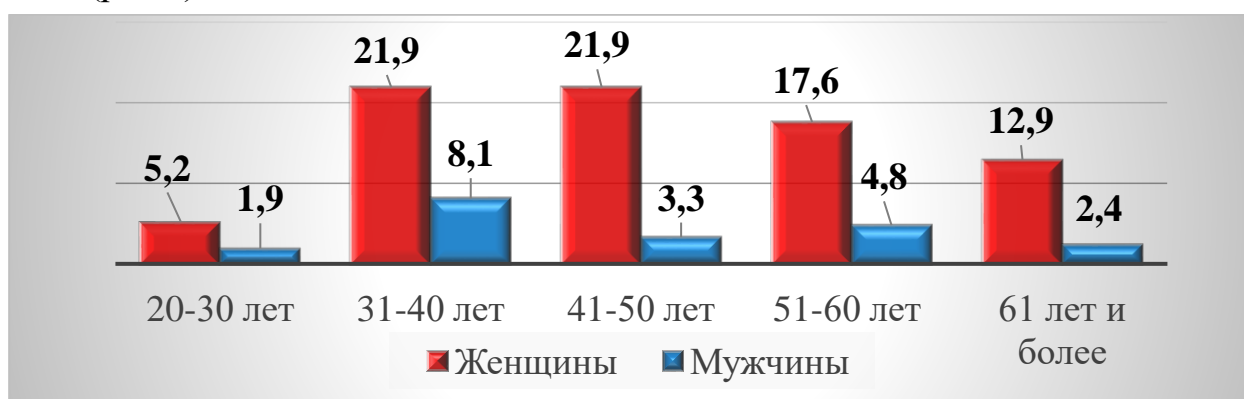


Рис. 1. Распределение больных розацеа по возрасту

Стационарное лечение получали -85 больных и 125 - амбулаторное лечение. Из 210 больных 92 - городские (43,8%), 118 (56,2%) - сельские жители. Установлено, что у 42 (20,0%) больных длительность розацеа составляет от 3 месяцев до 1 года, у 140 (66,7%) - от 1 года до 5 лет, у 24 (11,4%) - от 6 до 10 лет и у 4 (1,9%) - более 11 лет (рис. 2).

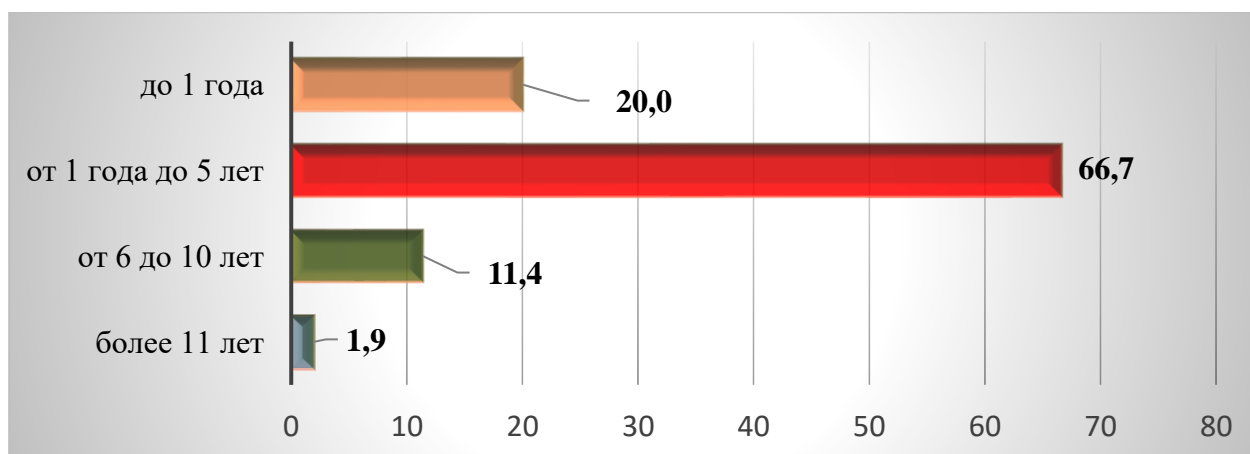


Рис. 2. Распределение больных розацеа по длительности заболевания

Для изучения генетических маркеров генов IL-17, GSTM1, GSTT1, GSTP1 и MDR1 проведено исследование на 102 образце ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови пациентов с розацеа, и 95-ти неродственных условно здоровых доноров узбекской национальности (контрольная выборка). Выделение ДНК из периферической крови пациентов с розацеа и условно здоровых доноров проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Маниатис Т. и др. (1984), и с использованием коммерческого набора «РибоСорб» (Амплисенс, Россия) согласно инструкциям производителя.

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

Содержание антимикробного пептида кателицидина LL-37 был изучено методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 78 пациентов и 15 условно здоровых лиц в сыворотке крови. LL-37 (Состав CAMP изучен. Исследование проводилось в коллекции «Elisa kit».

Активность глутатион-S-трансферазы была определена по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4 динитробензол (ХДНБ).

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

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

Для морфометрического исследования были получены биоптат кожи пациентов, страдающих розацеа до и после лечения.

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

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

При анализе у 94,3% пациентов обнаружены факторы, провоцирующие начало или обострение розацеа. Наибольшее количество больных – 63 (30,0%) свое заболевание связывали с высокой инсоляцией окружающей среды и температурными колебаниями, у 39 (18,6%) – с неврологическими нарушениями (стресс, эмоциональное напряжение), климакс – у 27 (12,8%) пациентов, 17 (8,1%) – с другими причинами гормональных нарушениях (нарушение менструального цикла, аборт различного генеза и изменение половых гормонов связанные с другими причинами), 12 (5,7%) пациентов не смогли назвать какой-либо причинный фактор, способствующий возникновению или обострению заболевания (рис. 3).

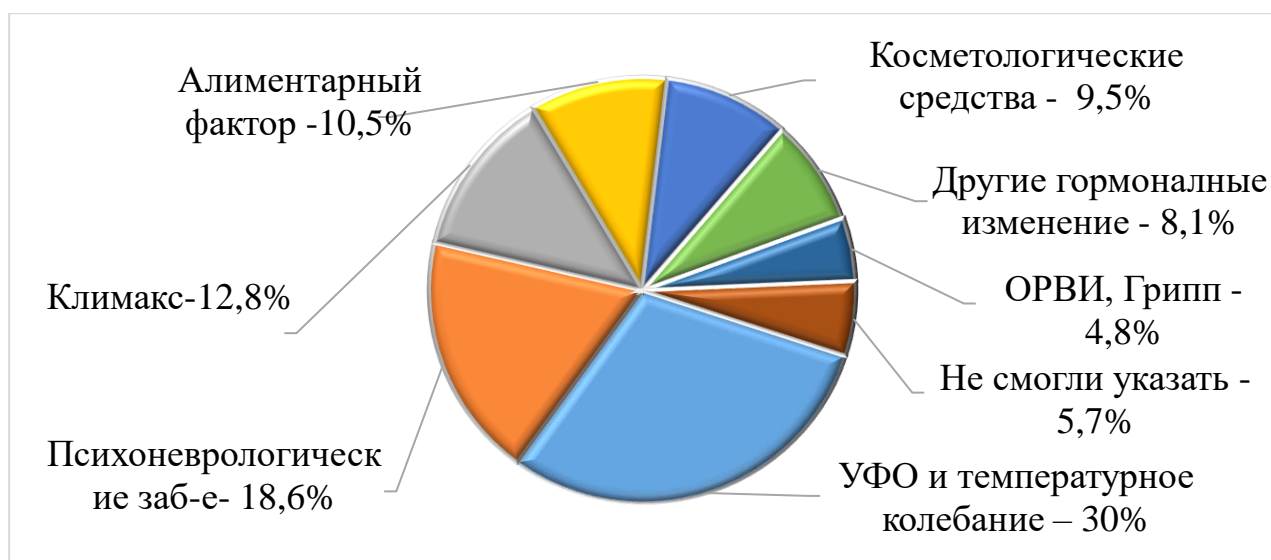


Рис. 3. Факторы, провоцирующие начало или обострение розацеа

При анализе перенесенных заболеваний у большинства больных имели заболевания желудочно-кишечного тракта – 91 (43,3%), гинекологические заболевания – 51 (24,3%), респираторную патологию – 19 (9,0%), заболевания нервной системы – 6 (2,9%), сердечно-сосудистую – 5 (2,4%) человек. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировали патологию желудочно-кишечного тракта (38,6%), гинекологическую патологию (15,2%), заболевания нервной системы (2,9%), сердечно-сосудистой системы (65,7%), патологию мочеполовой системы (4,3%).

При изучении типа кожи по Фицпатрику установлено, что у 7 (3,3%) больных встречался I фототип кожи, у 30 (14,3%) – II фототип, у 125 (59,5%) – III фототип и у 47 (22,4%) – IV тип. При анализе фототипа кожи в зависимости от клинического течения заболевания нами не была выявлена какая-либо разница

Таблица 1

Распределение больных по клиническим стадиям розацеа и полу

Степень тяжести	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эритематозно-телеангиэктатическая	36	17,1	10	4,8	46	21,9
Папуло-пустулезная	88	41,9	18	8,6	106	50,5
Пустулезно-узловатая	31	14,8	9	4,3	40	19,1
<i>В том числе, клинические варианты розацеа:</i>						
Ринофима	-	-	6	2,8	6	2,8
Стероидная	12	5,7	-	-	12	5,7
Всего	167	79,5	43	20,5	210	100

Для изучения клинических стадий розацеа была использована классификация, предложенная Plewig G., Jansen T., Kligman A. (2000). Согласно этой классификации эритематозно-телеангиэктатической стадией розацеа страдали 46 (21,9%) больных, папуло-пустулезной стадией – 106 (50,5%), пустулезно-узловатой – 40 (19,1%), ринофимой – 5 (2,8%), и стероидной – 12 (5,7%) больных. По всем клиническим стадиям розацеа женщины преобладали. Так, эритематозно-телеангиэктатической стадией женщины

(17,1%) страдали в 3,6 раза больше, папуло-пустулезной стадией – в 4,8 раза, пустулезно-узловой стадией -- в 3,4 раза больше чем мужчины (табл.1).

Таким образом, среди этиологических факторов розацеа констатировали (30,0%) инсоляцию, температурные колебания, чаще наблюдали пациентов с папуло-пустулезной стадией (50,5%), подавляющее большинство выявлено: у мужчины ринофима (2,8%) и у женщин (5,7%) стероидная розацеа.

В четвертой главе диссертации «**Результаты собственных исследований**» представлены результаты молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов IL-17 (G197A), GSTT1 (0/0), GSTM1 (0/0) и GSTP (Ile/Val), MDR1 (ABCB1) у 102 пациентов, а также уровень кателицидин LL-37 и глутатион -S-трансферазы в сыворотке крови у 91 больных розацеа. Изучены и проанализированы морфометрические изменения у больных розацеа в зависимости от стадии заболевания. У пациентов с розацеа в 1.7 раза значимо чаще выявлялась неблагоприятная аллель А с частотой 40.2% по сравнению с контрольной группой – 27.9% ($\chi^2=6.6$; $p=0.03$), а благоприятная аллель G значительно превалировала среди здоровых индивидуумов с частотой 72.1%, что в 1.7 раза достоверно чаще, чем в группе больных - 59.8% ($\chi^2=6.6$; $p=0.03$). Исходя из полученных данных о распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма G197A гена IL17A, риск развития розацеа возрастает у лиц, носителей минорной аллели А (OR=1.7 при 95%CI:1,14 - 2,65). Наличие аллеля G в геноме, напротив, связано с пониженным риском развития розацеа (OR=0.6 при 95%CI: 0,38 - 0,88).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G197A гена IL17A в группах пациентов и контроля

N	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n=102)	122	59,8	82	40,2	38	37,2	46	45,1	18	17,6
2	1 стадия (n=26)	32	61,5	20	38,5	10	38,5	12	46,1	4	15,4
3	2 стадия (n=56)	70	62,5	42	37,5	23	41,1	24	42,9	9	16,1
4	3 стадия (n=20)	20	50,0	20	50,0	5	25,0	10	50,0	5	25,0
5	Контрольная группа (n=95)	137	72,1	53	27,9	51	53,7	35	36,8	9	9,5

Для изучения частоты распространения аллелей изученных генов по клиническому течению розацеа разделили на три группы: эритематозно-телеангиэктатическая стадия (подгруппа А) - 26 больных, папуло-пустулезная стадия (подгруппа В) - 56 больных и 20 больных с пустулезно-узловой стадией (V-подгруппа).

Согласно результатам генотипирования, показана тенденция к возрастанию частоты неблагоприятного аллельного варианта А среди пациентов 1 (эритематозно-телеангиэктатическая) (38.5%) и 2 (папуло-пустулезная) (37.5%) стадии розацеа по сравнению группы контроля (27.9%).

Риск развития 1 и 2 стадии розацеа при носительстве данного аллеля увеличивается более чем в 1.6 раза ($\chi^2=2.2$; $p=0.2$; $OR=1.6$; 95% CI: 0,85 - 3,06 и $\chi^2=3.0$; $p=0.1$; $OR=1.6$; 95% CI: 0,95-2,55, соответственно).

При анализе распределения частот генотипов данного полиморфизма у больных с эритематозно-телеангиэктотической и папуло-пустулезной стадии розацеа также отмечалось незначимое увеличение доли носителей неблагоприятных генотипов G/A и A/A (46.2% и 15.4%) и (42.9% и 16.1%) по сравнению контрольной группой (36.8% и 9.5%) соответственно (табл. 2). При этом показатель соотношения шансов обнаружения генотипов G/A и A/A в этих подгруппах составил $OR=1.3$ и 1.5 (1-стадия) и $OR=1.3$ и 1.5 (2-стадия).

Отмечена прямая корреляция между носительством неблагоприятного генотипов гена провоспалительного цитокина IL17A (G197A) и прогрессированием розацеа, что подтверждает значение аутоиммунного воспаления (процесса) в развитии и клинического течения такого мультикомпонентного заболевания как розацеа.

Нами были проанализированы частоты «нулевых генотипов» генов GSTM1, GSTT1 как в отдельности, так и в сочетаниях в группе больных розацеа и в контрольной выборке (табл.3). При анализе нулевых генотипов генов GSTT1(21.6%) и GSTM1 (49.0%) не было обнаружено статистически значимых различий у пациентов с розацеа и в контрольной группе (18.9% и 38.9% соответственно).

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 в группах пациентов и контроля

Локусы	Аллели и генотипы	Частота распределения генотипов									
		Основная группа (n=102)		1 стадия (n=26)		2 стадия (n=56)		3 стадия (n=20)		Контрольная группа (n=95)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GSTT1	Positive (+)	80	78,4	23	88,5	43	76,8	14	70,0	77	81,0
	null (0/0)	22	21,6	3	11,5	13	23,2	6	30,0	18	18,9
GSTM1	Positive (+)	52	51,0	12	46,2	33	58,9	7	35,0	58	61,0
	null (0/0)	50	49,0	14	53,8	23	41,1	13	65,0	37	38,9

Частоты генотипических вариантов Ile/Ile, Ile/Val и Val/Val составили: 59.8%, 32.4% и 7.8% – в группе больных и 64.4%, 29.5% и 3.2% – в контрольной группе соответственно (табл. 4).

Как видно, значение OR для неблагоприятного генотипа Val/Val составило больше >2 ($OR=2.6$). Однако несмотря на то, что вероятность развития розацеа при носительстве данного минорного генотипа составила более чем в 2.5 раз, нижняя граница значений при внесении поправок на 95% доверительный интервал была меньше <1 (95% CI: 0,7 - 9,71) при $\chi^2=2.0$ и $p=0.2$, т.е. различие оказалось на уровне тенденции. Следовательно, носительство мутантного генотипа Val/Val полиморфизма Ile/Val гена GSTP самостоятельно не может предрасполагать к риску развития розацеа.

Таблица 4

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile/Val гена GSTP в группах пациентов и контроля

n	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		Ile		Val		Ile/Ile		Ile/Val		Val/Val	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n=102)	155	76,0	49	24,0	61	59,8	33	32,3	8	7,8
a	1 стадия (n=26)	41	78,8	11	21,1	17	65,4	7	26,9	2	7,7
б	2 стадия (n=56)	84	75,0	28	25,0	32	57,1	20	35,7	4	7,1
в	3 стадия (n=20)	30	75,0	10	25,0	12	60,0	6	30,0	2	10,0
2	Контрольная группа (n=95)	156	82,1	34	17,9	64	67,4	28	29,5	3	3,2

Частоты генотипических вариантов Ile/Ile, Ile/Val и Val/Val в подгруппах больных составили: 65.4%, 26.9 % и 7.7% – для 1 стадии, 57.1%, 35.7% и 7.1% – для 2 стадии, 60.0%, 30.0% и 10.0% -для 3 стадии и также не отличались от таковых в контрольной группе и между собой.

Нами был проведен сравнительный анализ наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по локусу rs1045642 гена ABCB1 в группах больных с розацеа и контроля (табл.5).

Таблица 5

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 в группах пациентов и контроля

n	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n=102)	98	48,0	106	52,0	25	24,5	48	47,1	29	28,4
a	1 стадия (n=26)	25	48,1	27	51,9	5	19,2	15	57,7	6	23,1
б	2 стадия (n=56)	57	50,9	55	49,1	17	30,4	23	41,1	16	28,6
в	3 стадия (n=20)	16	40,0	24	60,0	3	15,0	10	50,0	7	35,0
2	Контрольная группа (n=95)	83	43,7	107	56,3	16	16,8	51	53,7	28	29,5

Частота аллеля дикого типа C в группе пациентов и контроля составила 48.0% против 43.7%, частота неблагоприятного аллеля T – 52.0% против 56.3% соответственно. Для аллеля T показатель отношения шансов развития розацеа составил OR=0.8 (95%ДИ:0,56 - 1,25) с уровнем значимости $p=0.8$ и $\chi^2=0.4$, эти данные позволяют предполагать об отсутствии предрасполагающего действия данного аллеля на развитие розацеа. Однако полиморфизм ABCB1 гена rs 1045642 незначителен при самостоятельном развитии данного заболевания.

Следующим этапом нашей работы был сравнительный анализ полиморфизма генов II и III фаз биотрансформации ксенобиотиков (GSTT1, GSTM1, GSTP и MDRI) в подгруппах пациентов розацеа с наличием и отсутствием клещей рода *Demodex folliculorum* (D.foll). Согласно результатам генотипирования Val/Val гена GSTP1 выявлено возрастание частоты доли функционально неблагоприятного гаплотипа в подгруппе пациентов с наличием

клеща Demodex по сравнению пациентов с отсутствием (9,7 против 3,3%, соответственно). Учитывая высокий показатель соотношения шансов $OR=3.1$ выявлено статистическое достоверное различия ($\chi^2=1.2$; $p=0.3$ и $95\%CI:0,41 - 24,05$) и позволяют выявить тенденции риска развития розацеа.

Следовательно, можно сделать вывод о том, что однонуклеотидный полиморфизм С3435Т гена MDR1 самостоятельно не играет значимую роль в формировании подверженности к клещу рода D.foll. и не является генетическим фактором риска развития D.foll. ассоциированной розацеа.

Интересные результаты были получены при анализе распределения генотипов полиморфизма G-197А гена IL17А в исследованных подгруппах пациентов с наличием и отсутствием клещей рода D.foll. Было зафиксировано, что в подгруппе пациентов с наличием клещей рода D.foll. неблагоприятный аллель А в 3.3 раза значимо чаще встречался по сравнению подгруппы с отсутствием клещей рода D.foll. (47.9% против 21.7%, соответственно; $\chi^2=12.1$; $p=0.01$). Рассчитанный относительный шанс обнаружения данного генотипа у пациентов с наличием клещей рода D.foll. составляет в 3.3 раза ($OR=3.3$; $\chi^2=12.1$; $p=0.01$; $95\%CI:1,69 - 6,54$).

Исследование уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови было проведено у 78 больных розацеа, в зависимости от давности, возраста, клинического течения розацеа.

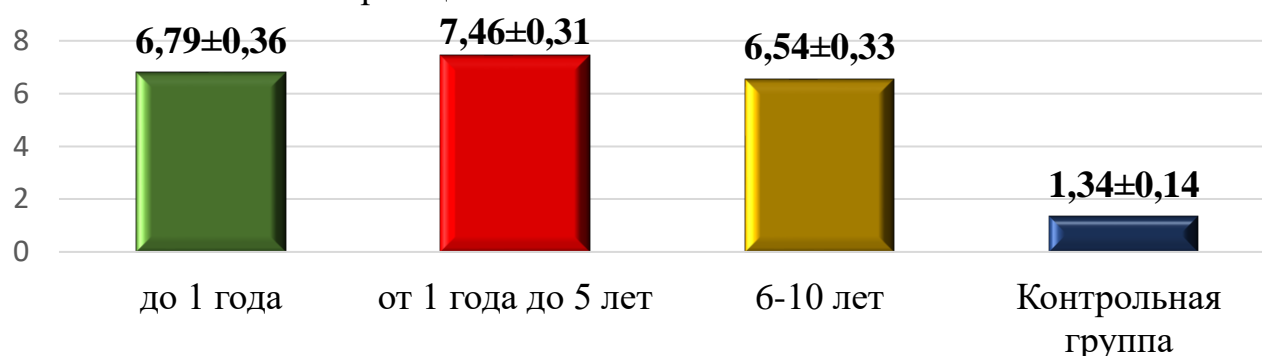


Рис. 4. Уровень кателицидина LL-37 зависимости от давности розацеа

Результаты исследования показали, что у больных общей группы розацеа в сыворотке крови отмечается достоверное повышение уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови ($7,23\pm0,23$ нг/мл) по сравнению с показателями группы контроля ($1,34\pm0,14$ нг/мл, $p<0,001$). При изучении содержания кателицидина LL-37 у больных розацеа в зависимости от клинической стадии заболевания наибольшее содержание было выявлено, с папуло-пустулезной стадией $7,84\pm0,41$ нг/мл при давности заболевания от 1 до 5 лет (рис. 4, 5). Изучение содержания кателицидина LL-37 у больных с наличием и отсутствием D. foll показало что, наибольшее повышение было отмечено у группы больных с наличием D. foll. и составило $7,48\pm0,28$ нг/мл по сравнению группой контроля ($1,34\pm0,14$ нг/мл).

Нами также изучено состояние GST в сыворотке крови у больных с розацеа в сравнение с данными практически здоровых лиц.

Показатели GST в сыворотке крови было исследовано у 91 больных

розацеа и в среднем оно составило $17,05 \pm 0,56$ мкат/мл против $54,28 \pm 1,11$ мкат/мл в контроле. При эритематозно-телеангиэктатической стадии уровень GST в среднем равнялся $21,25 \pm 0,72$ мкат/мл ($p < 0,001$), у пациентов с папуло-пустулезной стадией – $17,93 \pm 0,69$ мкат/мл ($p < 0,001$) и пустулезно-узловой стадией – $11,96 \pm 0,77$ мкат/мл ($p < 0,001$). Самые низкие показатели содержания GST в сыворотке крови были у больных с давностью заболевания от 6 до 10 лет.

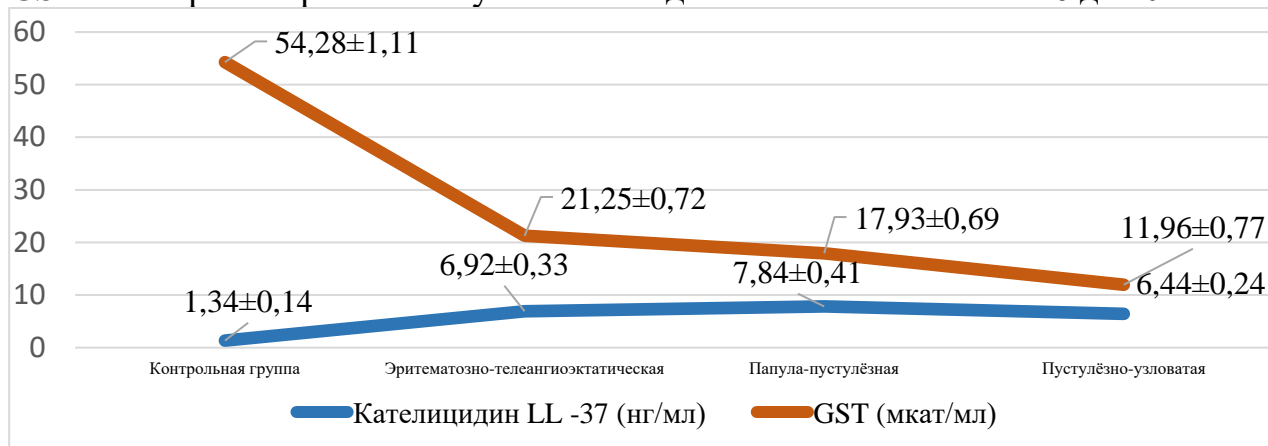


Рис. 5. Уровень кателицидина LL-37 и GST в сыворотке крови зависимости от стадии заболевания

На следующем этапе исследование нами были изучены морфологические изменения больных с различными стадиями розацеа. Так, при эритематозно-телеангиэктатической стадии розацеа в эпидермис специфические гистологические изменения не были выражены. В верхних слоях дермы наблюдали расширение капилляров и венул, и они часто имели причудливые формы, при этом эндотелия клеток хорошо различались. Кроме того, в верхней части дермы отмечали слабо выраженный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и нейтрофилов. Во второй стадии (папуло-пустулезная) в верхних и средних слоях дермы характеризуется наличием нейтрофилов, плазматических клеток, и иногда эозинофилов. Вокруг мелких сосудов в сосочкового и ретикулярного слоя дермы выявляются гиперплазированные очаги скопления лимфоцитов (SALT). Наиболее характерным признаком данной стадии розацеа является солнечный эластоз, который часто возникает после УФ-излучения, а также действием свободными радикалами на клетки кожи.

В стадии ринофимы наблюдается гиперплазия сальных желез и фиброз. В эпидермисе могут выявляться кисты. Гистологически при ринофиме вокруг гипертрофированных фолликулов отмечают инфильтраты, преимущественно состоящие из нейтрофилов и лимфоцитов, и локализуется главным образом вокруг гипертрофированных фолликулов.

Таким образом, что при розацеа отмечается статистическое достоверное увеличение содержание уровня кателицидина - LL-37 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой и в противоположно к этому наблюдается снижение выработки глутатион S-трансферазы (GST) и в обеих системах наблюдается изменения показателей в зависимости от стадий, длительности заболевания, а также от D foll .

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

В данной главе на основе полученных результатов исследования изучена эффективность разработанного метода лечения больных розацеа. Все 210 больных в зависимости от назначаемого лечения были разделены на две однородные по составу (возраст, пол, степени тяжести) группы и распределение по клиническим стадиям розацеа в зависимости от получаемой терапии. Первая группа больных состояла из 102 лиц, которым была проведено лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии (2021 г.) Больные второй группы (108 лиц) на фоне стандартной терапии получали внутрь глуторедокс в форме таблеток (250 мг), и наружно – импульсный лазер на жидком красителе (PDL), который провели на аппарате Vbeam Perfecta.

Следовательно, терапия по предлагаемой методике приводила к быстрому началу рассасывания патоморфологических элементов сыпи и их разрешению в более ранние сроки (табл.6).

Таблица 6

Сравнение клинической эффективности среди групп после полученной терапии

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

В первой группе клиническое выздоровление наступило у 12,9% больных, тогда как во второй группе у 23,3%, и эти цифры различались статистически достоверно ($p < 0,05$). Значительное улучшение в первой группе отмечено у 20,0% больных, во второй у 22,9%, и эти данные между собой статистически не различались ($p > 0,05$). Улучшение наступило в первой группе у 15,7%, во второй группе у 5,2% больных ($p < 0,01$). В обеих группах ухудшение заболевания мы не наблюдали.

Для объективной оценки полученных данных мы применили шкалу диагностической оценки розацеа (ШДОР) после терапии в каждой группе. Согласно данной шкале показатель составил $9,9 \pm 0,58$ балла против $5,1 \pm 0,32$ до лечения в первой группе больных ($p < 0,001$), т. е. показатель ШДОР уменьшился в 1,9 раза. Во второй группе больных показатель ШДОР снизился с $10,2 \pm 0,41$ (до лечения) до $2,1 \pm 0,27$ (после лечения), т. е. данный показатель уменьшился в 4,8 раза, по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$).

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

8 месяцев, а в среднем – 9,7 месяца.

Исследованиями установлено, что эффективность проводимой терапии во многом зависит от частоты встречаемости генотипов полиморфизма генов. Проанализированы результаты лечения больных розацеа как в первой группе, получавшей лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии (2017 г.), согласно полиморфизму гена IL-17, эффективность его терапии во многом зависит от частоты возникновения генотипов полиморфизма генов. Проанализированы результаты дерматовенерологического обследования и лечения первой группы в зависимости от частоты обнаружения генов G-197A полиморфизма IL-17 в G/G и G/A у пациентов с розацеа, получающие стандартную терапию первой группы (2021), а также у пациентов, получивших разработанный метод лечения второй группы. По результатам анализа генотип G/G выявлен у 38 пациентов и генотип G/A - у 46 пациентов. По результатам лечения клиническое выздоровление отмечено у 6 (15,8%) больных с гомозиготным генотипом G/G первой группы, у 9 (23,7%) - значительное улучшение, у 2 (5,3%) - улучшение. У 15 (39,5%) пациентов второй группы отмечено клиническое выздоровление, у 5 (13,2%) - значительное улучшение, у 1 (2,6%) - улучшение, и между первой и второй группами отмечена надежная разница в клиническом выздоровлении ($p < 0,05$) и значительном улучшении ($p > 0,05$).

При терапии больных розацеа с гетерозиготным генотипом G/A полиморфизма G-197A гена IL-17A согласно стандартной терапии (первая группа) и разработанной терапии (вторая группа) установлены следующие результаты. Первая группа состояла из 20 больных, вторая – 26 лиц.

Клиническое выздоровление в первой группе мы наблюдали у 11 (23,9%) больных, значительное улучшение – у 6 (13,0%) и улучшение – у 3 (6,5%). Среди больных второй группы, получавших разработанный метод лечения, клиническое выздоровление отмечалось у 13 (28,3%), значительное улучшение – у 11 (23,9%) и улучшение – у 2 (4,3%) больных.

Необходимо указать, что больных с положительным клиническим эффектом в виде клинического выздоровления и значительного улучшения во второй группе (52,2%) было больше, по сравнению с первой группой (36,9%).

Таким образом, анализ результатов терапии с учетом генотипов G/G и G/A полиморфизма G-197A гена IL-17A выявил хороший терапевтический эффект у представителей второй группы, получавших разработанный метод терапии.

Под влиянием проводимой терапии нами отмечено не только клиническое улучшение, но и положительная динамика в содержании кателицидина LL-37 в сыворотке крови больных розацеа.

После лечения по разработанному методу было выявлено положительная клиническая динамика кателицидина LL-37 в сыворотке крови после лечения (таб.7) и глутатиона S-трансферазы (таб.8) по сравнению с показателями до лечения.

При эритематозно-телеангиэктатической стадии уровень антимикробного пептида в сыворотке крови статистически достоверно отличался от показателей

до лечения ($7,33 \pm 0,61$ нг/мл) и после терапии составил $2,9 \pm 0,35$ нг/мл, т.е. он фактически доходил до уровня контрольных величин ($1,34 \pm 0,14$ нг/мл).

Тогда как, у больных папуло-пустулезной стадией розацеа наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение содержания кателицидина LL-37 в сыворотке крови ($2,82 \pm 0,25$ нг/мл), по сравнению с данными до лечения ($8,61 \pm 0,69$ нг/мл).

После терапии больных пустулезно-узловой стадией уровень кателицидина LL-37 снижался ($2,7 \pm 0,19$ нг/мл), но показатели все еще были выше уровня показателей до лечения ($6,6 \pm 0,33$ нг/мл) ($p < 0,05$) и контроля ($1,34 \pm 0,14$ нг/мл).

После предлагаемого метода терапии уровень кателицидина LL-37 при эритематозно-телеангиэктотической стадии после лечения ($1,74 \pm 0,08$ нг/мл) снижался статистически высокодостоверно ($p < 0,001$) против значения контроля ($1,34 \pm 0,14$ нг/мл) и до лечения ($6,5 \pm 0,28$ нг/мл).

Таблица 7

Уровень кателицидина LL-37 в сыворотке крови после проведенных методов лечения у больных розацеа ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Уровень кателицидина LL-37 в сыворотке крови, нг/мл			
	Метод терапии			
	кол-во обсл-х больных	традиционная терапия	кол-во обсл-х больных	комплексная терапия
Эритематозно-телеангиэктотическая форма	11	$7,33 \pm 0,61$	12	$6,5 \pm 0,28$
		$2,9 \pm 0,35^*$		$1,74 \pm 0,08^*$
Папуло-пустулезная форма	19	$8,61 \pm 0,69$	17	$6,98 \pm 0,33$
		$2,82 \pm 0,25^*$		$1,76 \pm 0,07^*$
Пустулезно-узловая форма	12	$6,6 \pm 0,33$	7	$6,18 \pm 0,34$
		$2,7 \pm 0,19^*$		$1,77 \pm 0,06^*$

Примечание: в числителе – данные до лечения; в знаменатели – данные после лечения; p – достоверность данных по отношению к показателям до лечения; (*- $p > 0,05$, **- $p < 0,05$; ***- $p < 0,01$; ****- $p < 0,001$)

У больных второй стадии розацеа содержание антимикробного пептида, после терапии разработанным методом, снижался статистически достоверно против значения до лечения ($1,76 \pm 0,07$ нг/мл) и доходил до уровня контроля ($p < 0,01$). У больных с пустулезно-узловой стадией розацеа разработанный метод статистически достоверно ($p < 0,01$) уменьшал содержание кателицидина LL-37 по сравнению с показателями до терапии ($1,77 \pm 0,06$ нг/мл) и здоровых лиц ($1,34 \pm 0,14$ нг/мл).

Следовательно, полученные данные позволяют судить о том, что усовершенствованный нами метод терапии розацеа по своей терапевтической эффективности превосходит стандартный метод терапии. Кроме того, во всех стадиях розацеа содержание кателицидина LL-37 уменьшался статистически достоверно и высокодостоверно против показателей до лечения и приближался к контрольным значениям больше, чем традиционная терапия.

Исследования показали, что в обеих группах после окончания лечения наблюдается достоверное повышение содержания глутатион s-трансферазы в

сыворотке крови по сравнению показателями до лечения ($p < 0,001$) и в среднем оно увеличилось при традиционной терапии с $14,43 \pm 0,78$ мкат/мл до $36,14 \pm 0,73$ мкат/мл, а после комплексного лечения с $19,40 \pm 0,63$ мкат/мл до $52,22 \pm 0,75$ мкат/мл.

Таким образом, разработанный метод лечения больных с розацеа оказывает положительный эффект в восстановлении выявленных нарушений в показатели кателицидин LL-37 и глутатион s-трансферазы по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию, и может быть рекомендован для лечения больных с данным дерматозом. Это, прежде всего, связано с патогенетической направленностью, и благодаря применению глутаредокса и импульсного цветного жидкого лазера уровень этих показателей изменился в положительную сторону, что позволило устранить патологический процесс.

Таблица 8

Влияние проводимой терапии на показатели на глутатион s-трансфераза в сыворотке крови после проведенных методов лечения у больных розацеа (M ± m)

Даволаш усули	Количество больных	Уровень GST в сыворотки крови (мкат/мл)	
		До лечения	После лечения
Стандартный метод	43	$14,43 \pm 0,78$	$36,14 \pm 0,73^*$
Разработанный метод	48	$19,40 \pm 0,63$	$52,22 \pm 0,75^*$

Примечания: в числителе - данные до лечения, в знаменателе - после лечения; * - различия относительно данных группы до лечения значимы - $p < 0,01$,

При исследовании 210 больных розацеа у 69,5% больных розацеа найден *Demodex folliculorum*. В первую группу вошли 74 больных, у которых найден *Demodex folliculorum*, и во вторую группу 75. После проводимых методов терапии розацеа наблюдалась эрадикация *Demodex folliculorum* в очагах поражения. Так, у больных первой группы, получавших стандартную терапию, на 10-й день терапии эрадикация *Demodex folliculorum* наблюдалась у 17 (23,0%). К концу терапии исчезновение клеща с очагов поражения отмечали у 61 (82,4%) больных. Тогда как у больных второй группы, под влиянием предлагаемого метода к 10-му дню терапии, отсутствовал *Demodex folliculorum* в очагах поражения у 51 (68,0%) из 75 больных. По мере завершения курса лечения отрицательный результат возрастал, и к концу терапии *Demodex folliculorum* исчез у 72 (96,0%) из 75 больных.

Следовательно, предлагаемый метод терапии позволяет раннюю негативацию *D. foll* и способствует высокому проценту микробиологического излечения данного клеща с очагов поражения, по сравнению с традиционным лечением. Такой результат объясняется применением наружно метронидазола и применением лазера Vbeam Perfecta, который снятием воспалительного процесса, создает неблагоприятные условия для выживания клеща и обладает противомикробным действием.

Разработана комплексная методика лечения с учетом полиморфизма изучаемых генов, при которой клиническое здоровье увеличилось в 1,8 раза, что

позволило увеличить продолжительность клинической ремиссии и изменить биохимические, морфологические и морфометрические показатели в положительную сторону по сравнению с традиционной терапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследования, проведенного по диссертации на тему: «Разработка метода лечения розацеа на основе генетических, иммунобиохимических и морфологических исследований» на соискание ученой степени доктора наук, можно сделать следующие выводы:

1. Среди клинических стадии розацеа часто диагностируется папуло-пустулезная стадия (50,5%), среди факторов, участвующие в формировании розацеа превалирует высокая инсоляция окружающей среды и температурные колебания (30,0%), из сопутствующих патологии часто регистрируется заболевание желудочно-кишечного тракта (38,6 %).

2. Доказано протективная роль генотипа G/G полиморфизма гена IL-17 в отношении развития розацеа и риск развития данной патологии статистически достоверно ниже ($\chi^2=5.4$; $p=0.03$; OR=0.5; 95% CI: 0,29-0,9), чем при других генотипах данного гена. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития розацеа у носителей генотипических вариантов G/A и A/A полиморфизма G197A гена IL17A увеличивается в 1.4 ($\chi^2=1.4$; $p=0.3$; OR=1.4; 95% CI: 0,8 - 2,49) и 2 ($\chi^2=2.8$; $p=0.1$; OR=2.0; 95% CI: 0,88-4,76) раза соответственно.

3. Выявлено, что у лиц узбекской популяции полиморфизм гена GSTM1 и GSTT1 ассоциированы с формированием розацеа. Согласно рассчитанному коэффициенту носительство сочетанного делеционного гаплотипа генов GSTT1 (0/0) + GSTM1 (0/0) соотношения шансов рисков развития розацеа увеличиваются 3 раза ($\chi^2=4,3$; $p=0.04$; OR=3.7; 95% CI: 1.001- 13.72).

4. Установлено достоверное ($p<0,001$) снижение уровня глутатион S-трансферазы (GST) в сыворотке крови у больных с розацеа против контрольных значений и полученные данные коррелировались с тяжестью течения заболевания.

5. Установлены характерные морфологические и морфометрические изменения кожи больных розацеа зависящие от клинического течения заболевания

6. Выявлено достоверное повышение ($p<0,001$) содержания кателицидина LL-37 в сыворотке крови в сыворотке крови у больных розацеа и полученные данные зависели от клинических стадии, давности заболевания и при наличии *Demodex folliculorum*.

7. Разработаны прогностические критерия риска развития и клинического течения розацеа на основе изучения полиморфизма генов. Предлагаемый метод лечения, позволяющий сократить сроки разрешения высыпаний, у большего процента больных добиться клинического выздоровления нормализовать выявленные биохимические и морфологические изменения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF DERMATOVENEROLOGY
AND COSMETOLOGY**

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

YAKUBOV ABDULAZIZ ABDUJABBAROVICH

**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR TREATING ROSACEA BASED
ON GENETIC, IMMUNOBIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL
STUDIES**

14.00.11 - Dermatology and Venereology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of science (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.2. DSc /Tib 562.

The dissertation was carried out at Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenerology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

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

Scientific supervisor:	Sabirov Ulugbek Yusupxonovich Doctor of Medicine, professor
Official opponents:	Pakirdinov Adham Begishevich Doctor of Medicine, professor Azizov Bakhodir Sadikovich Doctor of Medicine, professor Mukhamedov Rustam Sultanovich Doctor of biological sciences, professor
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place " ____ " _____ 2025 at " ____ " hours at a meeting of the DSc Scientific Council. 04/28.02.2023.Tib.158.01 for awarding academic degrees at the Republican Spcia-lized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenerology and Cosmetology. (Address: 100109, Tashkent, Olmazorsky district, st. Farobiy, 3. Tel ./fax: (+ 998) 78-147-02-06; e-mail: niidiv@mail.ru).

The dissertation can be found in the Information and Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology (registered under No. ____) Address: 100109, Tashkent, Olmazorsky district, 3 Farobiy St. Tel ./fax: (+ 998) 78-147-02-06;

The abstract of the dissertation was sent to _____ 2025.
(register of distribution protocol No. ____ dated _____ 2025).

A.B. Raxmatov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

N.B. Xodjayeva
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine

A.SH. Inoyatov
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study: develop a pathogenetic method of treatment and a new method for predicting the development and clinical course of rosacea, taking into account the genetic and clinical-biochemical, microbiological and morphological parameters of the body.

The object of study. there were 210 rosacea patients observed from 2020 to 2024 at the Respubli Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenerology and Cosmetology.

Scientific novelty of study is as follows:

it has been proven that the polymorphism of the frequency of allelic and genotypic variants of the GSTM1 and GSTT1 genes influence oxidative stress, increased detoxification function of the body, and the pathogenetic mechanisms of rosacea development;

it has been proven that the level of increase in the unfavorable A/A genotype of the IL-17A gene in the subgroup with the presence of mites of the genus *Demodex folliculorum* compared to patients without *Demodex folliculorum* was significant and statistically significant ($\chi^2 = 6.0$; $p = 0.03$), and with this genotype, more pronounced symptoms of rosacea were observed;

it has been proven that the single nucleotide polymorphism C3435T of the MDR1 gene does not independently play a significant role in the formation of susceptibility to the mite of the genus *Demodex folliculorum* and is not a genetic risk factor for the association of rosacea with this mite;

it has been proven that a significant increase ($p < 0.001$) in serum cathelicidin LL-37 levels in rosacea patients compared to controls was demonstrated, and the findings correlated with disease severity;

a comprehensive treatment method was developed, taking into account the polymorphism of the studied genes, which allowed for 1.8 times greater clinical recovery, increased the duration of clinical remission, and normalization of biochemical and morphological parameters compared to traditional therapy.

Implementation of research results. Based on the scientific data obtained as a result of research on the study of the effectiveness of pathogenetic therapy of chronic dermatoses, the methodological recommendations "The role of glutathione transferase in the formation of rosacea and its correction" and "The effectiveness of laser therapy of rosacea taking into account the antimicrobial peptide cathelicidin LL-37" were approved (Certificate of the Scientific Council of the RSNPMCDVIC No. 11 dated 26.12.2024). These methodological recommendations will reduce the recurrence of rosacea, improve the quality of life, and reduce the duration of treatment:

first scientific novelty: it has been proven that polymorphisms in the frequency of allelic and genotypic variants of the GSTM1 and GSTT1 genes can lead to oxidative stress, increase the detoxification activity of the body, and affect the pathogenetic mechanisms of rosacea formation and served as the basis for their implementation into practice from December 2024 to May 2025 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of

Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 52 of 12/26/2024), Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 36 of 12/27/2024), Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 100 of 27.12.2024), as well as the private clinic "Natural hair clinic" (order No. 8 dated 28.12.2024). ***The social effectiveness of scientific novelty is as follows:*** the study results reveal a significant synergy between the haplotypes of the GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms and the risk of developing rosacea, enabling early prediction of severe forms of the disease and improved treatment methods. ***The economic efficiency of scientific novelty is as follows:*** the study results provide a scientific basis for implementing specific measures aimed at reducing the incidence of the disease, as well as a reduction in the relapse rate and treatment costs through comprehensive rosacea treatment methods, amounting to 426,520 soums per patient.

second scientific novelty: it has been proven that in patients with rosacea with the presence of Demodex folliculorum, compared to those without Demodex folliculorum, the detection rate of the A/A IL-17 genotype is higher and statistically significantly higher ($\chi^2 = 6.0$; $p = 0.03$), while the genotype was characterized by a more severe course of rosacea and served as the basis for their implementation into practice from December 2024 to May 2025 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 52 dated 12/26/2024), Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 36 dated 12/27/2024), Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center dermatovenereology and cosmetology (order No. 100 dated 12/27/2024), as well as the private clinic "Natural hair clinic" (order No. 8 dated 12/28/2024). ***The social effectiveness of scientific novelty is as follows:*** the study results serve as the basis for developing a personalized approach to the early detection of the risk of developing severe forms of rosacea, preventing relapses, and treating rosacea. ***The economic efficiency of scientific novelty is as follows:*** treatment for severe forms of the disease costs 8,000,000 soums, while for mild forms, it costs 5,000,000 soums. Taking this into account, early treatment through early prediction of severe forms of the disease can save up to 2,000,000 soums per patient.

third scientific novelty: it has been proven that the single-nucleotide C3435T polymorphism of the MDR1 gene does not independently play a significant role in the formation of susceptibility to the Demodex folliculorum genus of the mite and is not a genetic risk factor for the association of rosacea with this mite. The obtained scientific and practical results were introduced into the practice of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology from December 2024 to May 2025 (order No. 52 dated 26.12.2024), the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 36 dated 27.12.2024), the Tashkent regional branch of the Republican

Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 100 dated 27.12.2024), as well as the private clinic "Natural hair clinic" (order No. 8 dated 28.12.2024) ***The social effectiveness of the scientific novelty is as follows:*** this research forms the basis for a differentiated approach to the choice of therapy, which contributes to the individualization of treatment of patients with rosacea associated with demodexosis. ***The economic efficiency of scientific novelty is as follows:*** it has been established that the single-nucleotide C3435T polymorphism of the MDR1 gene, without independently affecting the predisposition to damage by the Demodex folliculorum mite, cannot be considered as a genetic marker of risk for the development of rosacea associated with this parasite. This eliminates the need for routine genetic testing for this polymorphism in clinical practice when diagnosing and predicting the course of rosacea, which saves 531,500 budgetary and extra-budgetary funds per course of treatment for one patient.

third scientific novelty: it has been proven that the single-nucleotide C3435T polymorphism of the MDR1 gene does not independently play a significant role in the formation of susceptibility to the Demodex folliculorum genus of the mite and is not a genetic risk factor for the association of rosacea with this mite. The obtained scientific and practical results were introduced into the practice of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology from December 2024 to May 2025 (order No. 52 dated 26.12.2024), the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 36 dated 27.12.2024), the Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 100 dated 27.12.2024), as well as the private clinic "Natural hair clinic" (order No. 8 dated 28.12.2024) ***The social effectiveness of the scientific novelty is as follows:*** this study forms the basis for a differentiated approach to the choice of therapy, which contributes to the individualization of treatment of patients with rosacea associated with demodexosis. ***The economic efficiency of scientific novelty is as follows:*** it has been established that the single-nucleotide C3435T polymorphism of the MDR1 gene, without independently affecting the predisposition to damage by the Demodex folliculorum mite, cannot be considered as a genetic marker of risk for the development of rosacea associated with this parasite. This eliminates the need for routine genetic testing for this polymorphism in clinical practice when diagnosing and predicting the course of rosacea, which saves 531,500 budgetary and extra-budgetary funds per course of treatment for one patient.

fourth scientific novelty: it was proven that in patients, the level of cathelicidin LL-37 in the blood serum was significantly increased ($p < 0.001$) compared to the control group, the data obtained are associated with the severity of the disease and served as the basis for its implementation in the practice of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology from December 2024 to May 2025 (order

No. 52 dated 12/26/2024), Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 36 dated 12/27/2024), Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 100 dated 12/27/2024), as well as the private clinic "Natural hair clinic" (order No. 8 of December 28, 2024). ***The social effectiveness of this scientific novelty is as follows:*** the study results established that the level of cathelicidin LL-37 was elevated in patients with rosacea, with the highest increase observed during the papulopustular stage of the disease. This finding served as the basis for developing an individualized approach to treatment recommendations and methods. ***The economic efficiency of this scientific novelty is as follows:*** the study results revealed an increase in the level of cathelicidin LL-37 in the blood during the development of rosacea. This serves as a basis for developing an individualized approach to treatment measures and formulating recommendations for early diagnosis of severe forms of rosacea, as well as for disease treatment. This approach has resulted in savings of 475,256 soums per patient on treatment costs.

fifth scientific novelty: a comprehensive method for treating rosacea has been developed, taking into account the studied gene polymorphisms. Compared to the traditional method, the developed method resulted in 1.8 times greater clinical recovery and increased duration of clinical remission. The results of biochemical, immunological, and morphological indicators were implemented in the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology from December 2024 to May 2025 (order No. 52 dated 26.12.2024), the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 36 dated 27.12.2024), the Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (order No. 100 dated 27.12.2024), as well as the private clinic "Natural hair clinic" (order No. 8 dated 28.12.2024). ***The social effectiveness of this scientific novelty is as follows:*** based on the results of studies of polymorphisms in the examined genes, recommendations for a comprehensive treatment method have been developed. These recommendations aim to correct immunological, biochemical, and morphological indicators involved in the pathogenesis of rosacea. ***The economic efficiency of this scientific novelty is as follows:*** based on scientific research, a comprehensive treatment method was developed aimed at preventing and reducing the risk of severe forms of rosacea, early elimination of inflammatory processes, and improving the quality of life of rosacea patients. This method allowed for savings on treatment, amounting to 897,165 soums per patient.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 5 chapters, conclusion, list of sources used. Thesis volume is 191 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Якубов А.А. Клинические проявления и течение розацеа // Центральноазиатский научно - практический журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2021. - № 3-4. - С. 37-39. (14.00.00 № 14)

2. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Современные аспекты этиологии и патогенеза розацеа// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицин. - Ташкент, 2021. - №4. - С. 44-47. (14.00.00 № 1)

3. Сабилов У.Ю., Якубов А.А., Арифов С.С. Коморбидные патологии у больных розацеа// Центральноазиатский научно - практический журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2022. - № 3-4. - С. 4-7. (14.00.00. № 14)

4. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Клиническое течение розацеа в ассоциации с *Demodex folliculorum* // Клиническая дерматология и венерология – Москва, 2022. - Том 21. - №2. – С.256-260. (14.00.00 № 65)

5. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Встречаемость коморбидных заболеваний при розацеа // Клиническая дерматология и венерология. - Москва, 2023. - Том 22. - №5. - С. 648-651. (14.00.00 № 65)

6. Сабилов У.Ю., Якубов А.А., Арифов С.С. Содержание кателицидина IL-37 и клеща *Demodex folliculorum* у больных розацеа // Центральноазиатский научно - практический журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2023. - № 1. – С. 18-20 (14.00.00. № 14)

7. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Эффективность терапии розацеа с учетом показателей глутатион-S-трансферазы // *Tibbiyotda yangi kun*. – Бухоро, 2025. -№7 (81). - С. 174-177. (14.00.00. № 22)

8. Якубов А.А. Роль оксидативного стресса в формировании и течении розацеа // *Tibbiyotda yangi kun* – Бухоро, 2025. - №7 (81). - С. 178-181. (14.00.00. № 22)

9. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Морфологические изменения кожи при розацеа // *Tibbiyotda yangi kun* – Бухоро, 2025. - №8(82). - С. 2-6 (14.00.00. № 22)

10. Yakubov A.A., Sabirov U.Yu., Boboev K.T. Association between IL17A G197A polymorphism and rosacea in the uzbek population // *American Journal of Medical Sciences and Medicine* – USA, 2025. - Vol. 13. - No. 3. – P. 40-43 (14.00.00. № 2)

II бўлим (II часть; II part)

11. Сабилов У.Ю., Якубов А.А., Значение глутатионтрансферазы в формировании розацеа и ее коррекция Методические рекомендации. Ташкент,

2024

12. Сабиров У.Ю., Якубов А.А., Эффективность лазеротерапии розацеа с учетом антимикробного пептида кателицидин LL-37. Методические рекомендации. Ташкент, 2024

13. Сабиров У.Ю., Якубов А.А. Лечение розацеа с учетом генотипов полиморфизма гена IL-10// Научно - практический журнал Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2020. №3. Материалы съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. С 64.

14. Сабиров У.Ю., Якубов А.А. Современный подход к терапии розацеа// Материалы Международная научно-практическая конференция «Лазеры в медицине и биологии». – Ташкент, 2020. С 81

15. Сабиров У.Ю., Якубов А.А. Эффективность терапии розацеа в зависимости от генотипов полиморфизма гена IL-10// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент 2020 г №3. Материалы международной научно-практической конференция «актуальные проблемы Дерматовенерологии и эстетической медицины» Стр 67

16. Якубов А.А., Сабиров У.Ю. Значение Demodex folliculorum в клиническом течении розацеа// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент 2021 г №3. Материалы международной научно-практической конференция «актуальные проблемы Дерматовенерологии и эстетической медицины» Стр 63

17. Якубов А.А., Сабиров У.Ю. Сопутствующие заболевания у больных розацеа//Материалы II Международная научно-практическая конференция – Фергана, 2022 «Перспектива развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» Стр. 133-134

18. Якубов А.А. Встречаемость сопутствующих патологии у больных розацеа в зависимости от возраста// Материалы II Международная научно-практическая конференция – Фергана, 2022 «Перспектива развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» Стр. 165

19. Арифов С.С., Якубов А.А. Случае розацеа у беременных// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина-Ташкент 2022, г №3. Материалы «VIII Съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан» Стр. 69

20. Сабиров У.Ю., Якубов А.А Современный подход к терапии розацеа в сочетании с лазерной технологией// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент 2022 г №3. Материалы «VIII Съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан» Стр. 69

21. Якубов А.А. Генетические особенности полиморфизма гена MDR у больных розацеа// Материалы III Международная научно-практическая конференция- Фергона, 2023 «Перспектива развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» Стр. 180-181

22. Якубов А.А. Оценка связи генотипических комбинаций генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с розацеа// Материалы III Международная научно-практическая конференция- Фаргона, 2023 «Перспектива развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» Стр. 182

23. Якубов А.А. Роль полиморфизма гена GSTT1, GSTM1 в развитии розацеа и ее клинического течения// Материалы III Международная научно-практическая конференция- Фаргона, 2023 «Перспектива развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» Стр. 182

24. Якубов А.А. Корреляционный анализ между полиморфизма G-197A гена IL17A и demodex folliculorum// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент , 2023 №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине». Стр. 68

25. Якубов А.А. Морфометрические показатели кожи лица у больных розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент, 2023 №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине». Стр. 77-78

26. Якубов А.А. Значение полиморфизм генов GSTT1, GSTM1, GSTP у больных розацеа с учетом demodex folliculorum// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент, 2023 №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине». Стр. 78-79

27. Сабиров У.Ю., Якубов А.А. Клинико-биохимические особенности розацеа// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина- Ташкент 2024 №3. Материалы Международная научно-практическая конференция, 76 стр

28. Сабиров У.Ю., Якубов А.А. Содержание глутатион S трансферазы в зависимости от давности розацеа// Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина- Ташкент 2024 №3. Материалы Международная научно-практическая конференция, 76 стр

29. Yakubov A.A. Trigger factors in the development of rosacea// 1th International eurasian dermato-venerology and cosmetology congress -Antalya Turkey 2022, PS-14. P. 170

30. Arifov S.S., Yakubov A.A. Analysis of the role of polymorphism rs1045642 of the ABCB1 gene in the development and clinical course of rosacea //17. Ege dermatoloji Gunlari. IV Turkdili Konusam,- Fathiye 2024, PS-13.

31. Yakubov A.A., Sabirov U.Yu. Pathogenetic aspects polymorphism G197A of the IL17A gene in patients with rosacea//17. Ege dermatoloji Gunlari. IV Turkdili Konusam,- Fathiye 2024, PS-15.

32. Yakubov A.A., Sabirov U.Yu. The study of cathelicidin content in patients with rosacea taken into account of the clinical course of dermatosis//17. Ege dermatoloji Gunlari. IV Turkdili Konusam,- Fathiye 2024, PS-138

33. Arifov S.S., Yakubov A.A. Importance of glutathione-S- transferase (GSTT) genesis in rosacea pathogenesis////17. Ege dermatoloji Gunlari. IV Turkdili Konusam,- Fathiye 2024, PS-20

Автореферат « _____ » журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 4. Адади 100 дона. Буюртма № 51/25.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.