

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БАБАДЖАНОВ ОЙБЕК АБДУЖАББАРОВИЧ

**РОЗАЦЕА ПАЙДО БЎЛИШИНИНГ КЛИНИК
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович Розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик асослари	3
Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович Клинические и молекулярно-генетические основы формирования розацеа	28
Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович Clinical and molecular genetic basis of rosacea formation	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	57

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БАБАДЖАНОВ ОЙБЕК АБДУЖАББАРОВИЧ

**РОЗАЦЕА ПАЙДО БЎЛИШИНИНГ КЛИНИК
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузаридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.DSc/Tib623 рақам билан рўйхатдан олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасининг www.tashpmi.uz ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Арифов Саидқосим Сайдазимович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Летяева Ольга Ивановна тиббиёт фанлари доктори, профессор Вайсов Адҳамжон Шавкатович тиббиёт фанлари доктори, профессор Муҳаммедов Рустам Султонович биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___»_____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

Э.А.Шамансурова

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда дерматокосметологик патологиялар орасида розацеа энг кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади. Касалликнинг турли популяцияларда тарқалганлик даражаси «2–12% атрофида ўзгариб туради ҳамда кўпинча терининг I ва II тури бўлган шахсларда, аёл жинсига мансуб беморларда кузатилади, 30–50 ёшда эса касаллик энг авжига чиқади; териси тўқ рангли африкалик, лотинамерикалик ёки осийлик шахсларда розацеа камроқ – тахминан 4% атрофида кузатилади»¹. Касалликнинг популяцияда учраш частотаси юқорилиги, касалланиш даражасининг меҳнатга лаёқатли шахслар орасида ўсиши, касалликнинг юз соҳасида жойлашиши, тез-тез қайталаниши, этиопатогенетик механизмлари чуқур ўрганилмаганлиги, даволашнинг самарали усуллари яратилмаганлиги розацеа муаммосини ўрганишнинг долзарб аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

Жаҳонда розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик хусусиятларини аниқлаш, даволаш юқори самарадорлигига эришишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада касалликнинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларни даволаш механизмларини асослаш, розацеа билан хасталанган беморларда ген полиморфизминини баҳолаш, розацеа билан оғриган беморларда касалликка мос келадиган генлар аллеллари ва генотипларинини комплекс патогенетик даволаш самарадорлигини баҳолаш усуллариини такомиллаштириш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизиминини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасининг янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигинини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизиминини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллариини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларининг яратиш орқали соғлом турмуш тарзинини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»²га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида турли тери касалликларининг тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасининг янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш

¹Илина И.В., Масюкова С.А., Санакаев Э.Г. и соавт. Современные аспекты патогенеза и принципы терапии розацеа. Дерматология, 2011. №02. – С. 24–28.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон ««Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимининг тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 29 мартдаги ПҚ–2857-сон «Ўзбекистон Республикасида бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ–4063-сон «2019–2022 йилларда юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси даражасини ошириш тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.³ Розацеа пайдо бўлишини клиник, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда, жумладан, University of California University Miami National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Laboratory of Molecular Immunology, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (АҚШ), Aichi-Gakuin University (Япония), Mahidol University (Таиланд), Islamic Azad University Shiraz University of Medical Sciences (Эрон), Hokkaido University (Япония), Sun Yat-sen University (Хитой), University of São Paulo (Бразилия), Medical University of Graz (Австрия), University of Helsinki (Финляндия), University of Western Australia (Австралия), Ukrainian Medical Stomatological Academy (Украина), Yokohama City University (Япония) ва Тошкент педиатрия институти (Ўзбекистон).

Розацеа пайдо бўлишини клиник ва молекуляр-генетик ташхислаш ҳамда даволаш тактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотлардан қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: тери

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.universityofcalifornia.edu, www.niaid.nih.gov, tcell.snu.ac.kr, www.nih.gov, www.agu.ac.jp, mahidol.ac.th, gsia.sums.ac.ir, www.global.hokudai.ac.jp, sysu.edu.cn, www.unipage.net/en/455/university_of_sao_paulo, www.medunigraz.at, www.helsinki.fi/en/university, www.uwa.edu.au, www.umsa.edu.ua, www.yokohama-cu.ac.jp, tashpmi.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

микробиотикасини V3V4 бактериал рибосомал РНК 16S генлари Illumina MiSeq QIIME / MetaStats дастури таъминоти асосида ташхислаш механизми ишлаб чиқилган (Johns University of Hopkins, АҚШ; University of Graz, Австрия); розацеани терига хос микроскопик, микробиологик, клиник ва генетик кўрсаткичлар орқали дифференциал ташхислаш тизими ишотланган (University of Gothenburg, Швеция); тери касалликларида учрайдиган кандидозларнинг *Candida albicans* тури тарқалиш ва ташхислаш тизими ишотланган (University of California, АҚШ); замбуруғли касалликларда IL-17A, IL-17F ва IL-17AF шиллик қават цитокинларининг ўрни ва аҳамияти ишотланган (National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, АҚШ); юқумли касалликлар асорати, ўсма касалликларида кимётерапия натижасида орал ва ошқозон ичак кандидозлари, кандидемия ва сепсис ривожланишининг инвазион механизми асосланган (University of Connecticut, АҚШ); розацеа касаллигини ташхислаш ва даволашда биомаркер стандартларининг ўрни ва аҳамияти ишотланган (University of Pennsylvania, АҚШ); турли рангли тери қопламига эга беморларда эритема, папула, пустулла тарқалишини розацеа касаллигининг ташхислаш иммигаторларида фойдаланиш механизми ишлаб чиқилган (University of California, АҚШ); оғиз бўшлиғи шиллик қавати кандидозда тўқималарда эпителизациянинг ривожланиш механизми асосланган (University of Western Australia, Австралия); розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик хусусиятларини даволаш усуллари такомиллаштирилган (Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон).

Дунёда розацеа пайдо бўлишини клиник ва молекуляр-генетик ташхислаш ҳамда даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: касалликнинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларни даволаш механизмларини асослаш; розацеа билан хасталанган беморларда ген полиморфизмини баҳолаш; розацеа билан оғриган беморларда касалликка мос келадиган генлар аллеллари ва генотипларини комплекс патогенетик даволаш самарадорлигини баҳолаш усуллари такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Турли муаллифлар томонидан амалга оширилган кўплаб тадқиқотларда яллиғланиш жараёнини бошқаришда иштирок этувчи айрим генлар полиформизми ҳамда розацеага индивидуал мойилликнинг шаклланиш ангиогенезига доир маълумотлардан фойдаланилган. Розацеа билан оғриган беморлардаги HLA-DRA ва BTNL2 генларнинг иккита муҳим соҳаси борлиги ҳамда каталицитин гени – LL-37 одатдагидан кўра кўпроқ экспрессивлашиши аниқланган. Бундай беморларда IL-1β ва IL-6 яллиғланиш цитокинлари маърдан ортиқлиги [Yamasaki K., Gallo R.L. 2009; Chang A.L., Raber I., Xu J. et al., 2015], иммун тизимининг жавоб реакциялари Th-1, Th-2 қоришиқ типлари бўйича шаклланиши ҳамда фибробластлар ва томирлар эндотелийси (VEGF) ўсиш омилларининг юқорилиги аниқланган [Слесаренко Н.А., Леонова М.А., Захарова Н.Б. ва ҳаммуал., 2012; Tsiskarishvili T., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., et al., 2018].

Беморларда хеликобактер инфекциясига қарши даво муолажалари ўтказилгандан сўнг ўсимталар ва интерлейкин-8 некроз омилининг юқорилиги анча пасайган. Касаллик даврида VEGF ва унинг рецепторлари экспрессияси яққол намоён бўлиши ҳам аниқланган. Яллиғланиш жараёни учун жавобгар генлар полиформизми бўйича олиб борилган кам сонли тадқиқотларда ҳам бир-бирига қарама-қарши фикрлар келтирилган. Бироқ ўзбек миллатига мансуб инсонлардаги розацеанинг ривожланиши учун жавоб берувчи генлар тармоғида VDR генлари, VEGF ўсишининг томирлар эндотелийси билан боғлиқ омилининг ортиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар иштироки ўрганилмаган. Сўнгги йилларда розацеанинг келиб чиқишида *Demodex follicularum* инфекциясининг таъсири масаласи олимлар диққат-эътиборини тобора кўпроқ тортмоқда. Уларнинг фикрича, кананинг ушбу тури розацеа билан оғриган беморларнинг яллиғланган терисида тезда кўпаяди, яллиғланиш жараёнини кучайтириб, касаллик клиникасининг оғир кечишига сабаб бўлади [Kubанov A., Gallyamova Y., Kravchenko A., 2019; Katsitadze A., Tsiskarishvili N. et al., 2019]. Ҳозирги кунда розацеанинг келиб чиқиши кўпроқ ошқозон-ичак тизимининг *Helicobacter pylori* томонидан қўзғатилувчи патологияси билан боғланмоқда. Розацеанинг оғир кечиши билан ошқозон-ичак тизимида *Helicobacter pylori*нинг уруғланиши ўртасида узвий боғлиқлик мавжуд. Хеликобактер инфекцияси иммун тизимини фаоллаштириб, яллиғланишга қарши турли цитокинларнинг ажралиб чиқишига таъсир кўрсатиши мумкин. Бунинг натижасида яллиғланиш жараёни кучаяди. *Helicobacter pylori*ни йўқотишга қаратилган даволаш муолажалари ўтказилгач, розацеа билан оғриган беморларда касаллик клиникаси бирмунча яхшиланганлиги кузатилган [Utas S., Ozbakir O., Turasan S., Utas C., 1999; Lazaridou E., Korfitis C., Kemanetzi C. et al., 2017; Yang X., 2018].

Соҳага доир илмий адабиётларда розацеа билан оғриган беморларда касалликни келтириб чиқариши мумкин бўлган микроблар омили ҳамда лаборатор-инструментал маълумотларнинг тадқиқ этилаётган генлар (VDR, TNF- β , IL-1, IL-6 ва VEGF) полиформизми билан боғлиқлигига доир маълумотлар учрамайди. Розацеани даволаш масаласи ҳам бирмунча мураккаб. Боиси даволаш муолажалари натижасида бемор доим ҳам соғаймаслиги, балки касалликнинг зўрайиши кузатилиши ҳам мумкин. Шунинг учун ҳозирги даволаш усуллариининг биронтаси ҳам на беморлар, на шифокорларни тўлиқ қаноатлантирмайди. Унинг учраш частотаси катталиги, касалликнинг меҳнатга лаёқатли инсонлар орасида, айниқса, кўпаяётгани ва аксарият ҳолларда ўткир кечиши, касаллик этиопатогенетик механизмларининг яхши ўрганилмаганлиги ҳамда уни даволашнинг самарали усуллари топилмаганлиги ушбу муаммо нечоғлиқ долзарб эканлигини кўрсатди. Шу нуқтаи назардан мазкур патология аниқланган организмда розацеанинг пайдо бўлиш механизмини молекуляр-генетик, клиник ва микробиологик жиҳатдан тушунтириш, касалликнинг ривожланишини башоратлаш ҳамда уни даволашнинг комплекс,

индивидуаллаштирилган усуллари ва даволаш-профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ДИТД 01980006703 рақамли «Ўзбекистон худудларида ҳаётнинг дастлабки уч йилида болалар саломатлиги ва ривожланишини комплекс баҳолаш» (2006–2008) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади розацеа патогенези ҳамда клиник кечишида ялғиғланиш чақирувчи цитокинлар (IL–1, IL–6, TNF–β) генлари, ангиогенез оиласи (VEGF) ва D витамини рецепторлари (VDR)нинг полиморф вариантлари ролини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

триггерли омилларнинг таъсирини инобатга олган ҳолда розацеа касаллиги клиникасини баҳолаш;

розацеа билан оғриган беморларда касаллик клиникасини инобатга олган ҳолда VEGF гени полиморфизмини таҳлил қилиш;

розацеа билан оғриган беморларда касаллик клиникасини инобатга олган ҳолда D витамини рецептори (VDR) генини ўрганиш усулларини такомиллаштириш;

розацеа билан оғриган беморлар ҳамда назорат гуруҳларида IL–1 гени полиморфизмини ўрганиш усулларини такомиллаштириш;

розацеа билан оғриган беморларда касаллик клиникасини инобатга олган ҳолда IL–6, TNF–β генлари полиморфизмини баҳолаш;

розацеа касаллиги келиб чиқишида генетик маркерларни микробиологик ва лаборатор-инструментал тадқиқотлар билан уйғунлаштирилган ҳолда таҳлил қилиш;

розацеа билан оғриган беморларда тадқиқ этилаётган генлар аллеллари ва генотипларининг намоён бўлиш даражасига кўра қўлланилаётган даволаш муолажаси сарадорлигини башоратлашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт марказининг дерматология бўлими ва маслаҳат поликлиникасида розацеа ташхиси билан даволанган 140 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб беморлар ва соғлом инсонларнинг териси, қони ҳамда теридаги инфекция ўчоқларидан олинган биоматериаллар ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, клиник-инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунологик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

дерматозларнинг умумий ва специфик синтроп хусусиятлари тавсифланган, розацеа ривожланишининг генлар тармоғида VDR генлари,

VEGFA қон томир эндотелиал ўсиш омили ҳамда яллиғланиш чақирувчи цитокинлар иштирок этиши ҳамда улар касалликнинг клиник кечишини башоратлашда муҳим ўрин тутиши исботланган;

розацеа ривожланишида VDR, TNF- β генлар полиморф вариантлари ва VEGFA ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли алоқадорлик мавжудлиги ҳамда ушбу генларнинг касаллик клиник шаклларига боғлиқлиги исботланган ($P>0,05$);

VEGFA гени полиморфизмида C/C генотиби тошма ва йирингли тошмаларни юзага келтириши ҳамда ушбу локус ўзбек популяциясида розацеа келиб чиқиш эҳтимолини олдиндан башоратлаш имконини бериши исботланган;

VEGFA гени полиморфизми, TNF- β гени функционал нохуш G/A генотиби ҳамда розацеа ривожланишининг *H.pylori*га алоқадор хавфи ўртасида ўзаро ижобий боғлиқлик мавжудлиги ва бу касалликни даволаш усулини танлаш имконини бериши исботланган;

розацеа билан оғриган беморларни VEGFA, VDR, TNF- α , IL-1 β , IL-6 генлар полиморфизмига боғлиқ ҳолда даволашнинг юқори самарадорлиги исботланган;

Demodex folliculorum билан ассоциирланган розацеа ривожланишида VDR гени BsmI G>A полиморфизмининг муҳим аҳамиятга эгаллиги аниқланган. *D. folliculorum* мавжуд бўлганда VDR гени G/A гетерозиготали генотиби ҳамда TNF- α гени полиморфизмининг G/A генотиби бўлган беморларда розацеанинг ривожланиш хавфи ортиб бориши асосланган;

VEGFA, IL-1 β ва IL-6 генлар полиморфизми *Demodex folliculorum* бор/йўқлиги билан ассоциацияланмаганлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

пуштиранг ҳуснбузарлар ва бошқа турдаги тери касалликларининг шаклланиш механизмларини тушуниш, янги диагностик ва даволаш-профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқиш усуллари такомиллаштирилган;

яллиғланиш медиаторлари генетик детерминанталарининг кенг доираси ҳамда ангиогенезга алоқадор омилларни профилактик тиббиётда тери касалликлари клиникаси ривожланишини башоратлаш, шунингдек, касалликка чалиниш эҳтимоли юқори бўлган инсонларни аниқлаш механизми ишлаб чиқилган;

розацеа билан оғриган беморлардаги ўрганилаётган генлар полиморфизмининг баъзи маркерлари *Demodex folliculorum* ва *Helicobacter pylori* каби микробиологик кўрсаткичларни ҳосил қилишда қўлланилиш тартиби асосланган;

олиб борилган тадқиқот натижалари асосида розацеанинг ривожланиш хавфини башоратлаш усули такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг

услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, клиник-инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунологик, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик хусусиятларини ташхислаш ва даволаш тактикаси такомиллаштирилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти розацеанинг юзага келиши ва клиникасини башоратлаш, розацеага ўхшаш тери касалликлари келиб чиқишининг наслий мойиллик структураси тушунчасига ойдинлик киритиш усуллари ишлаб чиқилганлиги, беморларда микробли омиллар (*Demodex folliculorum* ва *Helicobacter pylori*)нинг тадқиқ этилаётган генлар (*VDR*, *TNF-β*, *IL-1*, *IL-6* ва *VEGFA*) полиморфизмига боғлиқлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти розацеага чалинган беморларда тадқиқ этилган *VEGFA*, *VDR*, *TNF-β*, *IL-1* ва *IL-6* генлари аллелли ва генотипли вариантларининг тарқалганлик даражасига кўра даволаш муоалажаси самарадорлиги баҳоланганлиги, касалликнинг дори-дармонлар билан даволаш жараёнига тегишли ўзгартиришлар киритилганлиги ва бу келгусида ушбу касалликни самарали даволаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик асосларини ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Розацеанинг юзага келиш хавфи генетик маркерларини синовдан ўтказишнинг методологик асослари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 февралдаги 8н-д/19-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома розацеанинг юзага келиш хавфи генетик маркерлари орқали касалликни ташхислаш, келиб чиқиш сабабларини аниқлаш ва даволаш тактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини берган;

«Генетик предикторларни баҳолаш асосида Ўзбекистонда розацеа юзага келишининг индивидуал хавфини башоратлаш» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 февралдаги 8н-д/19-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома розацеанинг этиологик ва патогенетик ривожланишида генетик предикторларни баҳолаш орқали касаллик ривожланиш тизимини индивидуал баҳолаш тактикасини ишлаб чиқиш имконини берган;

розацеа пайдо бўлишини клиник ва молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Республика тери-таносил касалликлари шифохонаси, Жиззах вилоят тери-

таносил диспансери, Фарғона вилоят тери-таносил диспансери ҳамда Тошкент вилояти тери-таносил диспансери клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 сентябрдаги 8н-з/154-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши ушбу касалликка чалинган беморларда касалликнинг қайталаниш частотасини таққослаш гуруҳига нисбатан 1,8 баравар камайтириш, розацеани ташхислаш ва даволаш стандартларига молекуляр-генетик тадқиқотларнинг киритилиши адекват даволаш самарадорлигини 15% га ошириш, даволашга кетадиган сарф-харажатлар миқдорини 1,8 баравар камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 176 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Розацеанинг клиник белгилари ва даволаш методлари ҳақидаги замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида розацеанинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари, шунингдек, унинг келиб чиқишида генетик омилларнинг ўрни таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Розацеани даволашнинг замонавий методлари изоҳланиб, мазкур тери касаллигига доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик асослаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, розацеа билан оғриган беморларни

даволаш самарадорлиги даражалари, шунингдек, тадқиқотнинг молекуляр-генетик, биокимёвий ва микробиологик методлари кўрсатилган.

Клиник кузатувимиз остида розацеага чалинган 27-69 ёш оралиғидаги 140 нафар бемор бўлди. Уларнинг ўртача ёши $40,0 \pm 1,7$ ёшни ташкил қилиб, 126 нафари, яъни 90 фоизи меҳнатга лаёқатли (27-6) ёшда эди. Уларнинг 103 нафари (73,6%) аёл, 37 нафари (26,4 %) эркак. Эркак ва аёллар ўртасидаги нисбат 1:2,7 ни ташкил этди.

Таҳлиллар розацеадан азият чекиш давомийлиги 1 ойдан 13 йилгача бўлиши мумкинлигини кўрсатди. Касалликнинг ўзи эса турли муддат – бир неча ҳафтадан 16 йилгача давом этиши мумкин. 140 нафар бемордан 18 нафари (12,85%) касаллик билан 6 ойгача, 31 нафари (22,14%) 6-12 ой, 44 нафари (31,42 %) – 1-5 йил, 28 нафари (20%) – 5-10 йил ҳамда 19 нафари (13,6%) 10 йил оғриган. Бундан кўринадики, беморларнинг аксарияти (31,42%) розацеа билан 1 йилдан 5 йилгача оғриган.

II бобда тадқиқотнинг молекуляр-генетик, яъни розацеага чалинган беморларда VDR, TNF- β , IL-1, IL-6 ва VEGFA генларини аниқлаш меодлари изоҳланган. Ушбу методлар қуйидаги босқичларни ўз ичига олган: қон олиш, томирдан оқаётган қон намунасидаги лимфоцитлардан ДНК ажратиш олиш, полимеразли занжир реакцияси (ПЦР) ҳамда электрофорез жараёнини ўтказиш ва натижаларни чиқариш.

Розацеа билан оғриган беморларда касалликни келтириб чиқарувчи микробли омиллар ва тадқиқ этилаётган генлар (VDR, TNF- β , IL-1, IL-6 ва VEGFA) полиморфизми ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш мақсадида нафас олдириш асосида ўтказилувчи ноинвазив “Хелик” тести ёрдамида *Helicobacter pylori* ҳамда микробиологик усул асосида *Demodex folliculorum* тадқиқ этилди.

Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили жараёнида кўлланиладиган амалий дастурлар пакети ёрдамида уларнинг ўрта арифметиклиги (M), оғишнинг ўртача квадратлиги (y), стандарт хатолик (m) ва нисбий ўлчовлар (частота, %) ҳисоблаб чиқилиб статистик таҳлил қилинди. Статистик нуқтаи назардан муҳим ўзгаришлар сифатида ҳаққонийлик даражаси $P > 0,05$ танлаб олинган.

Диссертациянинг «**Розацеа билан оғриган беморларнинг клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида тери касаллигининг келиб чиқиши ёхуд ривожланишига сабаб бўлган асосий омиллар, розацеа билан бирга кечадиган хасталиклар, муқаддам яратилган даволаш усуллари таҳлил қилиниб, розацеанинг клиникаси изоҳланди ҳамда 3 та клиник кузатув ҳақидаги маълумот келтирилди. Сўров натижасида беморларнинг 108 нафари (77,1%) касаллик сабабини айтиб бера олган. 35 нафари (25%) касалликнинг келиб чиқиши ёки кучайишини неврологик патологиялар (стресс, эмоционал толиқиш, невроз ва бошқалар), 26 нафари (18,6%) – қуёш таъсирида нурланиш, ҳаво ҳақроратининг ўзгарувчанлиги, совуқ шамоллар, 17 нафари (12,14%), овқатланиш тартиб (иссиқ чой, кофе, аччиқ нарсалар истеъмол қилиш), 13 нафари (9,3%) – ошқозон-ичак касалликлари, 1 нафари (8,6%)

косметика воситаларидан фойдаланиш, 5 нафари (3,6%) шамоллаш билан боғлаган.

Розацеа миллий жамиянинг тавсифига кўра, 140 нафар бемор ичидан 10 нафари (71,4%) касалликнинг эритемато-телеангиэктотик, 40 нафари (28,6%) папуло-пустулёз субтиплари билан оғриган. 21 нафар (15%) беморда блефарит ва конъюнктивит билан бир вақтда кечувчи офтальморозацеа хасталиги кузатилган.

Беморлардаги субъектив ҳиссиётлар таҳлил қилинганда, 35 нафари (25%)да терининг тортилиши, 29 нафари (20,7%) юз соҳасида иссиқлик ва тер қуйилишлари, 17 нафари (12,17%)да қичишиш, 16 нафари (11,42%)да ачишиш ҳисси пайдо бўлганини айтган. Шу билан бирга, беморларнинг 43 нафари (30,71%) юқоридаги ноқулайликларнинг бир нечтасини ҳис этишини таъкидлаган бўлса, 17 нафари (12,17%) да ҳеч қандай аломатлар намоён бўлмаган.

Йўлдош касалликлар розацеа билан оғриган беморларнинг 106 нафари (75,7%)да кузатилган: 59 нафари (42,14%)да ошқозон-ичак касалликлари, 15 нафари (10,71%)да астоне-невротик ҳолат, 14 нафари (10%)да юрак-қон томир касалликлари, 11 нафари (7,86%)да ичак лямблиози, 7 нафари (5%)да гинекологик касалликлар. Йўлдош касалликлар аниқланмаган беморлар атиги 34 нафар (24,3%)ни ташкил қилди.

Розацеага чалинган 12 нафар (8,57%) беморда йўлдош тери патологияси, шу жумладан, 1 нафари (0,71%)да сурункали экзема, 1 нафари (0,71%)да полиморфли фотодерматоз, 1 нафари (0,71%)да чекланган нейродермит, 99 нафари (6,42%)да товон микози аниқланган.

Касалликнинг баҳор-ёз даврида бошланиши ёки зўрайишини 72 нафар (51,4%) бемор қайд этган.

Аксарият беморлар бизга мурожаат қилгунга қадар турли даволаш муолажаларини қабул қилинган. Хусусан, 81 нафари (57,85%) фақат жароҳатланган соҳани даволатган, 34 нафари (24,3%) ушбу муолажани тизимли муолажа билан уйғунлаштирган. 19 нафар (13,6%) бемор олинган муолажасининг номини билмаслигини, 6 нафари (4,3%) эса умуман ҳеч қандай даво чорасини кўрмаганини айтган.

Қолаверса, беморларнинг 21 нафари (15%) дарсонваль, ультратовуш, паст интенсивли гелий-неонли лазеротерапиядан фойдаланган.

Диссертациянинг «**Розацеа билан оғриган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар олиб бориш**» деб номланган тўртинчи бобда ҳам 140 нафар хуснбузарли беморлар, ҳам назорат гуруҳидага кирувчи инсонлардаги яллиғланишга қарши цитокинлар (TNF- β , IL-1, IL-6 ва бошқалар)нинг генлари, VEGFA оиласига мансуб генлар ҳамда D витамини рецепторининг гени (DVR) ўрганилди.

Тадқиқ этилаётган генларда полиформизм жараёни нечоғлиқ кучли намоён бўлишини аниқлаш мақсадида розацеа клиник манзарасидан келиб чиққан ҳолда беморлар икки гуруҳга ажратилди: эритематоз-телеангиэктотик (А кичик гуруҳи) ҳамда папуло-пустулёзли (Б кичик гуруҳи) субтиплари.

Касалликнинг эритематотелеангиэктотик даври беморларнинг 100 нафари (71,4%), папулопустулёз даври 40 нафари (28,6%)да кузатилди.

Rs1143634 ҳамда rs1800795 генетик маркерларининг SE ва SP кўрсаткичлари 0,33/0,66 ҳамда 0,4/0,64га, AUCнинг самарадорлик даражаси эса 0,52 ва 0,52 га тенг бўлган. Ушбу кўрсаткичлар IL-β гени C3953T ҳамда IL-6 гени C174G полиформизмларининг розацеа касаллиги IVS7 G>A билан BsmI ўзига хослик ва таъсирчанлиги кўрсаткичлари кўпроқ ўзига хослик томонга оғиб, мос равишда SE=0,58 ҳамда SP=0,8ни ташкил қилган. Бунда AUC учун келтириб чиқарилган кўрсаткич классификатор бўйича ҳаққоний қийматлар юқори бўлганда (AUC=0,7) яхши самарадорликни намоён этади. Бу ўзбек популяциясида розацеанинг юзага келиш хавфига бошқа локусларга қараганда VEGA гени G634C полиформизми мустақил тарзда таъсир кўрсатиши мумкинлигидан далолат беради.

Беморлар ва назорат гуруҳларида G>A генининг BsmI IVS7 полиформизми (полиформизмнинг халқаро коди rs1544410) (VRD: BsmI G>A) ва D витамини рецептори (VRD) аллель ҳамда генотипларининг тақсимот частотаси ўрганилди. Rs1544410 генотипи учун шу нарса аниқландики, статистик нуқтаи назардан G/G гомозиготли генотипининг ҳақиқий миқдори назарий жиҳатидагига қараганда бироз пасайган (мос равишда 57,93% ва 58,6%, шунда $\chi^2=0,01$; $p>0,05$). Шу билан бирга гетерозиготларнинг кузатувдаги частотаси (G/A) ҳам кутилган қийматдан кўра юқорирак (37,24% ва 35,9% мос равишда, шунда $\chi^2=0,073$; $p>0,05$).

Тадқиқотда иштирок этган гуруҳларда қайд этилган A/A генотипининг тақсимот частотаси ҳам PХВ га мос экани кўрсатилди. Ўз навбатида, бу ҳақда $p>0,05$ қиймати далолат бериб турарди.

Шундай қилиб, мазкур локус учун D кўрсаткичи ижобий ҳисобланади, яъни $p>0$ кўринишга эга. Беморлар гуруҳида Нехр қиймати 0,5 кўрсаткичига яқин бўлиб, айти ҳолат мазкур локуснинг популяциядаги гетерозиготлигидан далолат беради. Тадқиқ этилган гуруҳларда гетерозиготлик частотасининг юқорилигини (Нехр=0,14) мазкур генотипнинг популяцияга ўта мослашганлиги билан боғлаш мумкин, эҳтимол.

Беморларда назорат гуруҳидаги инсонлардагидан фарқли ўларок, rs1544410*A аллели статистик нуқтаи назардан ҳаққоний ҳолатда юқори экани намоён бўлди (32,1% ва 21,0 мос % равишда), rs1544410*G аллели эса, аксинча, кўпроқ назорат гуруҳида учраган (79,0% ва 67,9% мос равишда) ($\chi^2=9,03$; $P=0,003$; OR=1,8; 95% CI 1,219, 2,594).

Касалликнинг эритематоз-телеангиэктотик босқичини бошидан кечираётган беморлар (А кичик гуруҳи)да rs1544410*A аллели 21,0% ўрнига 29,0% частотаси билан намоён бўлган ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$; OR=1,5; 95% CI 1,012, 2,324), папуло-пустулёз босқичидаги беморларда эса (Б кичик гуруҳи) бу кўрсаткич мос равишда 40,0% ва 21,0 % ни ташкил қилди ($\chi^2=12,0$; $P=0,0005$; OR=2,5; 95% CI 1,475, 4,248). Бир-бири билан таққосланаётган А ва Б кичик гуруҳларида rs1544410*A аллелининг тақсимот частотаси бўйича ҳеч қандай ўзгариш аниқланмади ($\chi^2=3,2$; $P=0,07$; OR=1,6; 95% CI 0,9496, 2,805).

Беморларда rs1544410*G/A гетерозигот генининг ҳаққоний бирикувчанлиги соғлом индивидлар гуруҳидагига қараганда юқори экани аниқланди – мос равишда 50% ва 37,2%. Мазкур генотип эгаларида касалликнинг юзага келиш хавфи бошқаларга қараганда 1,7 барабар кўп ($\chi^2=4,7$; $P=0,03$; $OR=1,7$; 95% CI 1,051, 2,703). Шуниси қизиқки, розацеа билан оғриган беморларнинг rs1544410*A/A гомозигот генотипли қисмида ҳаққоний бирикувчанлик аниқланмаган (мос равишда 7,1% ва 4,8%, $\chi^2=0,7$; $P=0,4$; $OR=1,5$; 95% CI 0,5606, 4,102).

Йиғинди ҳолатидаги G/A+A/A нохуш генотипли розацеа билан оғриган беморларда кўпроқ намоён бўлган (57,1% ва 42,0% мос равишда; $\chi^2=6,5$; $P=0,01$; $OR=1,8$; 95% CI 1,148, 2,937).

Rs1544410*G/G ёввойи генотипининг аниқланиш частотаси назорат гуруҳида 57,9% ни ташкил қилган бўлса, беморларда 42,9% эди, холос. Бунда рақамлардаги фарқ энг юқори даражага етганини таъкидлаш жоиз ($\chi^2=6,5$; $P=0,01$; $OR=0,5$; 95% CI 0,3405, 0,8713).

Касалликнинг турли босқичларини бошидан кечирган беморларда rs1544410 полиморф локуси аллель ва генотипларининг тақсимланиш частотаси соғлом инсонларники билан солиштирилганда айтарли фарқ йўқлиги маълум бўлди ($p>0,05$).

Шундай қилиб, олинган натижалар VDR генининг rs1544410 полиморфизми А аллели ҳамда А/А гомозигот генотипи Ўзбекистонда розацеанинг келиб чиқиш хавфини белгиловчи муҳим маркерлар экани тўғрисидаги тахминни илгари суриш имконини беради. Rs1544410G аллели ҳамда rs1544410G/G гомозигот генотипи мазкур касалликнинг ривожланишини тўхтатиб турувчи маркерлар ҳисобланади ($p>0,05$).

Тадқиқот давомида аниқланишича, G аллели ва VDR генининг rs1544410 полиморфизми G/G полиморфизми розацеанинг келиб чиқиш хавфини пасайтирувчи маркерлар бўлиб, А аллели ҳамда А/А генотипи, аксинча, мазкур хавфни оширади (айниқса, касалликнинг папуло-пустулёз босқичини бошидан кечираётган Б кичик гуруҳда).

Беморлар орасида (айниқса, Б кичик гуруҳда) rs1544410 А/А гомозигот генотипи назорат гуруҳидаги инсонлардагига қараганда анча кўп учрайди. Бироқ мазкур генотип ташувчиларининг сони унчалик кўп бўлмагани туфайли натижалар статистик қийматга етмаган ($p>0,05$).

Беморлар ва назорат гуруҳларида Харди-Вайнберг қонуни асосида TNF α гени G308A полиморфизми аллель ҳамда генотипларининг тарқалганлик частотаси ўрганилганда тадқиқотга жалб қилинган беморлар гуруҳида гомозигот генотипининг PХВ дан анча фарқ қилиши маълум бўлди ($\chi^2=6,6$; $P=0,01$). Бундай ҳолат асосий гуруҳнинг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ўрганилган гуруҳларда гетерозиготликнинг кутилган ва кузатилган частоталари ўртасидаги тафовут тадқиқ этилиши натижасида мазкур маркер гетерозиготлик дефицити индекси юқори экани маълум бўлди. Гомозиготлар миқдорининг меъеридан ортиқлиги туфайли D кўрсаткичи – 0,06 дан 0,2

гача. Бундан мазкур гуруҳга мансуб беморларда пуштиранг хуснбузарларнинг келиб чиқиш хавфи анчайин юқори деган тахминни илгари сурса бўлади.

Демак, ушбу локус учун D кўрсаткичи манфий бўлиб, <0 га тенг.

Беморларнинг асосий гуруҳи ҳамда назорат гуруҳида rs1800629G ва rs1800629A аллелари частотаси мос равишда 82,1% ва 17,8% ҳамда 92,1% ва 7,9%ни ташкил қилган. Бир вақтнинг ўзида аллелларнинг тадқиқ этилган гуруҳлар бўйича тақсимоти бир-биридан анча фарқланди, яъни беморларнинг асосий гуруҳи ($\chi^2=12,6$; $P=0,0004$; $OR=2,5$; 95% CI 1,494, 4,263) ҳамда касалликнинг эритематоз-телеангиэктотик субтипи кузатилган кичик гуруҳда ($\chi^2=24,7$; $P<0,05$; $OR=3,7$; 95% CI 2,146, 6,262) rs1800629A нохуш аллели юқорирок.

Розацеанинг папуло-пустулёзли босқичини бошидан кечираётган (Б кичик гуруҳидаги) беморлар билан назорат гуруҳида аллеллар частоталари ўзаро солиштириб кўрилганда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмаган ($\chi^2=3,0$; $P=0,09$; $OR=0,3$; 95% CI 0,06867, 1,29). Бунда розацеа билан касалланган беморларнинг А ва Б кичик гуруҳлари ҳам бир-биридан сезиларли равишда фарқланган. Розацеанинг папуло-пустулёзли босқичини бошидан кечираётган беморларда rs1800629A аллели частотаси 12,3 баравардан кўп пастлиги намоён бўлди ($\chi^2=18,1$; $P<0,05$; $OR=12,32$; 95% CI 2,916, 52,01).

Беморлар гуруҳида TNF- α генининг rs1800629*G/A нохуш гетерозиготли генотиби частотаси назорат гуруҳидагидан кўра бирмунча кўп бўлган (мос равишда 35,7% ва 15,9%, $\chi^2=14,3$; $P<0,05$; $OR=3,0$; 95% CI 1,677, 5,179). Эҳтимолларнинг нисбат коэффициентига кўра, мазкур генотип эгаларида розацеанинг келиб чиқиш хавфи гомозиготли ёввойи генотип соҳибларникига қараганда 3 баравар юқори.

Касалликнинг эритематоз-телеангиэктотик субтипи кузатилган беморларни популяция ичидан саралаб олинган индивидлар билан солиштириш жараёнида ҳам статистик жиҳатдан ҳаққоний тафовутлар аниқланди ($P<0,05$). Мазкур гуруҳларда rs1800629*G/A гетерозигот генотипининг частотаси мос равишда 48,0% ва 15,9%ни ташкил қилган. Мазкур генотипнинг беморлар Б кичик гуруҳи ва назорат гуруҳидаги тақсимотини таҳлил қилиш жараёнида статистик жиҳатдан аҳамиятга молик фарқ аниқланмаган ($\chi^2=3,2$; $P=0,07$; $OR=0,3$; 95% CI 0,06292, 1,239).

Шуни қайд этиш керакки, юзига пуштиранг хуснбузарлар тошган беморларнинг асосий ва А кичик гуруҳларида ёввойи rs1800629*G/G генотиби частотаси назорат гуруҳидагидан кўра юқоридир ($P<0,05$). Бундай ҳолат мазкур генотип эгаларида касалликнинг юзага келиш хавфи камроқ эканидан далолат бериши мумкин. Ушбу генотип частотасининг Б кичик гуруҳида назорат гуруҳидагига қараганда бирмунча пастлиги қайд этилган (мос равишда 81,1% ва 95,0%), бироқ бундай тафовут статистик жиҳатдан унчалик аҳамиятли эмас ($\chi^2=3,2$; $P=0,07$; $OR=3,5$; 95% CI 0,8073, 15,89).

Пуштиранг хуснбузарли беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида олиб борилган rs1800629 полиформизми генотиплари частоталарининг солиштирма таҳлили натижасида статистик жиҳатдан аҳамиятли тафовутлар аниқланди ($P < 0,05$). Тадқиқ этилган беморлар гуруҳларида гомо- ва гетерозигот генотиплари частоталари қўйидагича бўлган: А кичик гуруҳида — 52,0%, 48,0% ва 0,0%, Б кичик гуруҳида 95,0%, 5,0% ва 0,0% ($\chi^2=23,1$; $P < 0,05$; OR=17,5; 95% CI 4,013, 76,66 ва $\chi^2=23,01$; $P < 0,05$; OR=17,5; 95% CI 4,013, 76,66 мос равишда).

Тадқиқ этилган беморлар ва назорат гуруҳларида TNF- α генининг rs1800629*A/A гомозигот генотиби аниқланмаган.

Шундай қилиб тадқиқот давомида олинган натижаларга қараб инсонда rs1800629*G аллели ҳамда TNF- α генининг rs1800629* G/A генотибига мансублиги билан розацеага чалиниш хавфи ўртасида узвий боғлиқлик бор, деган хулоса чиқариш мумкин.

Беморлар гуруҳида C/C гомозиготлар салмоғи 3,45% ни ташкил қилиб, кутилгандан 2 баравар (1,43%) кўпдир. Популяция гуруҳида генотипларнинг кузатилаётган частоталари ҳам назарий жиҳатдан кутилаётган миқдорга ҳамда Харди-Вайнберг қонунига мосдир.

Гетерозиготлик частотасининг кутилган ва кузатилган миқдори ўртасидаги тафовут қўйидаги кўринишга эга: асосий гуруҳ учун $D=(0,3-0,34)/0,34=-0,14$, назорат гуруҳи учун $D=(0,29-0,32)/0,32=-0,1$.

Гетерозиготлар кутилган миқдорининг озлиги ҳисобига беморлар гуруҳида PХВ мавжуд бўлган шароитда генотиплар кутилган тақсимотининг кузатилганига қараганда бироз камлиги аниқланди, Нобснинг Нехрга қараганда фарқи -0,14 ни ташкил қилган. Назорат гуруҳида мазкур полиморф вариантда кузатилган гетерозиготлик даражаси ҳам кутилгандан паст бўлган ($D=-0,1$).

Қолаверса, генотипларни солиштириш жараёнида IL-1 β генининг функционал жиҳатдан нохуш бўлган rs1143634*C/T rs1143634T/T генотиплари розацеага мойиллик шаклланишида хавфлилик даражасига эга эканини қайд этилди (мос равишда $\chi^2=0,2$; $P=0,6$; OR=1,1; 95% CI 0,6851, 1,84 ҳамда $\chi^2=0,2$; $P=0,7$; OR=0,7; 95% CI 0,1129, 4,168).

Розацеа билан оғриган беморларнинг А ва Б гуруҳларини шартли равишда соғлом индивидлар билан солиштириш жараёнида ҳам нохуш гетеро- ва гомозигот генотипларнинг тақсимотида статистик жиҳатдан бироз тафовут борлиги аниқланган ($P > 0,05$).

Шундай қилиб, солиштирилаётган барча гуруҳларда IL-1 β гени rs1143634 полиформизми бўйича генотип ва аллеллар частоталарининг тақсимот характери бир хил.

Тадқиқ этилаётган IL-1 β гени rs1143634 полиформизмининг пуштиранг хуснбузарлар келиб чиқиш хавфининг ортишидаги роли катта эмас. IL-1 β цитокин интерлейкиннинг мазкур полиформизм бўйича генотип ва аллеллар частоталарининг розацеага чалинган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги

тақсимотида статистик жиҳатдан аҳамиятга молик фарқлар борлиги аниқланмади.

IL-6 гени C174G полиформизми (полиформизминг халқаро коди rs1800795) аллель ва генотипларининг розацеага чалинган беморлар ҳамда назорат гуруҳи ўртасида тақсимлангани тадқиқ этилгач, иккала гуруҳ учун ҳам мазкур полиформизм генотипларининг амалдаги тақсимоти назарийсига мос келиши ҳамда HWE ($p > 0,05$) мувозанати сақланган ҳолда гетерозиготликнинг кузатилаётган ва кутилаётган даражалари деярли бир хил экани маълум бўлди. Ўз навбатида, иккала гуруҳда ҳам мазкур полиморф вариант гетерозиготлигининг кузатувдаги даражаси кутилган даражасидан паст бўлган (мас равишда $D = -0,03$ ва $D = -0,12$). IL-6 гени rs1800795 полиформизми аллель вариантлари ва генотиплари билан розацеанинг келиб чиқиши ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш мақсадида мазкур маркернинг розацеага чалинган беморлар ва шартли равишда соғлом донорларда тақсимланиши солиштирма таҳлил қилинди.

Розацеа билан оғриган беморларнинг умумий ва кичик гуруҳларида IL-6 гени rs1800795 полиформизми бўйича популяция ичидан танлаб олинган индивидларда аллель ва генотипларнинг тарқалганлик частотаси ўртасида тафовут аниқланмади ($P > 0,05$).

Олинган натижаларга қараб тўқималараро цитокинни секрециялаштирувчи, яллиғланиш, эндокрин тизими функцияларини мувофиқлаштириш ҳамда моддалар алмашинуви жараёнларида иштирок этувчи IL-6 гени rs1800795 полиформизми розацеанинг келиб чиқишига катта таъсир кўрсатади, деган хулосага келиш мумкин.

VEGFA гени G634c полиформизми (полиформизминг халқаро коди rs2010963) аллель ва генотипларининг розацеага чалинган беморлар ҳамда назорат гуруҳи ўртасида тақсимланиши ўрганилгач, беморлар гуруҳида PХВдан оз даражада фарқланиш борлиги аниқланган ($P > 0,05$). Назорат гуруҳида PХВ мавжуд ҳолатда rs2010963 генотипларининг тақсимланиши кутилган даражада бўлган.

VEGFA гени rs2010963 полиформизми аллеллар турфа хиллиги билан ажралиб туради. Генлар турфа хиллигининг максимал кўрсаткичи гетерозиготлик даражаси нисабатан юқори ($h_{exp} = 48,6$) белган беморларда қайд этилган. Беморлар гуруҳида VEGFA гени rs2010963 полиформизми учун гетерозигот генотипининг меъёридан ортиқлиги аниқланган бўлса, назорат гуруҳида, аксинча, етишмовчилиги кузатилди. Беморлар гуруҳи учун D кўрсаткичининг манфийлиги анчайин юқори бўлиб, < 0 ($D = -0,12$)га тенг. Мазкур факт VEGFA гени rs2010963 полиформизми гетерозигот генотипининг розацеа касаллиги келиб чиқишида билвосита аҳамияти борлигидан далолат бериши мумкин.

Розацеа билан оғриган беморларда VEGFA гени аллеллари (rs2010963)нинг тарқалиш частоталари таҳлили мазкур гуруҳда ушбу миқдор шартли равишда соғлом инсонлар гуруҳидагидан фарқланишини кўрсатди. Беморларда rs2010963*С аллели назорат гуруҳидаги индивидлардан кўра

анчайин юқори бўлган. Кўриниб турганидек, VEGFA гени rs2010963 rs2010963*С мутант аллели кўпроқ беморларда учрайди асосий гуруҳда (31,4 ва 11,4%; $\chi^2=34,2$; $P<0,05$; OR=3,7; 95% CI 2,295, 5,551), А кичик гуруҳида (28,0% ва 11,4%; $\chi^2=22,00$; $P<0,05$; OR=3,0; 95% CI 1,882, 4,875) ҳамда Б кичик гуруҳида (40,0% ва 11,4%; $\chi^2=35,5$; $P<0,05$; OR=5,2; 95% CI 2,92, 9,233). Бошқача айтганда, мазкур аллель розацеанинг пайдо бўлишига тўсқинлик қилмаган.

Бир вақтнинг ўзида беморлар ўртасида rs2010963*С ёввойи аллели назорат гуруҳидагига қараганда камроқ учраган ($P>0,05$), яъни мазкур аллель, аксинча, пуштиранг хуснбузарлар пайдо бўлишининг олдини олган.

VEGFA генининг функционал жиҳатдан нохуш rs2010963*С/G гетерозигот генотиби тадқиқ этилган беморлар гуруҳида энг кенг тарқалгани ҳисобланади. Мазкур генотип беморларнинг асосий гуруҳида назорат гуруҳидагидан кўра кўпроқ тарқалган (мос равишда 48,6% ва 20,0%). Эҳтимоллар нисбийлашуви коэффициентига кўра, мазкур генотипга эга инсонларда розацеага чалиниш хавфи 3,5 мартадан кўпга ортади ($\chi^2=26,0$; $P<0,05$; OR=3,8; 95% CI 2,235, 6,385). Розацеага чалинган беморларнинг А ва Б гуруҳларида ҳам rs2010963*С/G гетерозигот генотипининг тарқалиш частотаси назорат гуруҳидагига қараганда юқорироқ (мос равишда 52,0%, 40,0% ва 20,0%). Мазкур генотип аниқланганида А кичик гуруҳига кирувчи инсонларда розацеанинг юзага келиш хавфи 4,3 баравар ($\chi^2=27,4$; $P<0,05$; OR=4,3; 95% CI 2,462, 7,626) ҳамда Б кичик гуруҳида 2,5 бараварга ортган. Розацеанинг турли босқичларини бошидан ўтказаётган беморларни ўз ичига киритган кичик гуруҳлар бир-биридан унчалик фарқ қилмаган ($\chi^2=1,6$; $P=0,2$; OR=0,6; 95% CI 0,2923, 1,295).

Беморлар ва назорат гуруҳларида энг кам учрагани rs2010963*С/С гомозигот генотиби бўлиб, розацеа билан оғриганларда 7,1%, назорат гуруҳида 1,4% ҳолатда учраган. Солиштирма таҳлил натижасида, шунингдек, мазкур гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан ҳаққоний тафовутлар ҳам аниқланди ($P>0,05$). Мазкур генотипга эга инсонларда розацеага чалиниш хавфи 5 баравар кўп ($\chi^2=5,9$; $P=0,01$; OR=5,5; 95% CI 1,183, 25,57).

Мазкур генотипнинг тарқалиш частотаси назорат гуруҳидагига қараганда розацеанинг популо-пустулёз субтипига мансуб беморларда кўп бора юқори экани аниқланган (мос равишда 20,0% ва 1,4%). Мазкур генотипли инсонларда касаллик популо-пустулёз субтипининг юзага келиш хавфи 17 баравар юқори ($\chi^2=21,3$; $P=0,05$; OR=17,9; 95% CI 3,623, 88,19).

А кичик гуруҳига кирувчи беморларда назорат гуруҳидагига қараганда мазкур генотип кенгроқ тарқалгани қайд этилди (мос равишда 2,0% ва 1,4%), бироқ статистик таҳлил давомида айтарли тафовут аниқланмади. Эҳтимол, бундай ҳолат мазкур кичик гуруҳига кирувчи беморлар сони унчалик кўп эмаслиги билан тушунтирилар ($\chi^2=0,1$; $P=0,7$; OR=1,4; 95% CI 0,2021, 10,53).

Ёввойи генотипнинг тарқалиш частотаси бўйича назорат гуруҳи, шунингдек, розацеа билан оғриган беморлар гуруҳи ва кичик гуруҳлари статистик жиҳатдан бир-биридан анчайин фарқланиши аниқланди ($P>0,05$).

Rs2010963*G/G ёввойи генотиби назорат гуруҳида кўпроқ учраб (78,6%), розацеа билан оғриган беморларда 44,3%ни ташкил қилган ($\chi^2=34,2$; $P<0,05$; OR=3,7; 95% CI 2,295, 5,551).

A ($\chi^2=27,8$; $P<0,05$; OR=0,2; 95% CI 0,1325, 0,405) ва Б ($\chi^2=27,8$; $P<0,05$; OR=0,2; 95% CI 0,1325, 0,405) кичик гуруҳларида ҳам назорат гуруҳидагига қарагандан мазкур генотип частотасининг анчайин пастлиги аниқланган. А ва Б кичик гуруҳлари ўртасида rs2010963*G/G генотиби частотасининг тақсимланишида статистик жиҳатдан аҳамиятли тафовут кузатилмади ($\chi^2=0,4169$; $P=0,05$; OR=1,3; 95% CI 0,6067, 2,691).

Шу аснода тадқиқот натижаларига қараб пуштиранг ҳуснбузарларнинг юзага келишидаги антогенез жараёнини бошқариш механизмида VEGFA гени rs2010963 полиформизми иштирок этишига доир фараз илгари сурилди.

Розацеанинг келиб чиқиш хавфи билан боғлиқ бўлган генотипик бирикмалар ёки “генлараро комбинациялар”ни аниқлаш мақсадида беморлар ва назорат гуруҳлари ўрасида “геннинг генга таъсири” деб номланган таҳлил олиб борилди.

Ялғизлиги ҳамда ангиогенез жараёнларини бошқаришда иштирок этувчи айрим генлар (VDR, TNF- α , IL-1 β , IL-1 ва VEGFA)нинг бир-бирига нечоғлиқ таъсир кўрсатишини таҳлил этиш натижасида розацеага чалиниш хавфини юзага келтирувчи бири-бирига таъсир кўрсатувчи генлар аниқланди.

Асосий гуруҳда 5 та генотип ичидан 2 тасида кам учрайдиган комбинациялашув аниқланган бўлса, популяцияда бундай генлараро мувофиқлик аниқланмади.

4 генотип (VDR, TNF- α , IL-6 ва VEGFA) ичидан турли комбинацияларнинг бир вақтнинг ўзида учраши розацеа билан оғриган беморларда назорат гуруҳидагига қараганда 4,5 барабар кўп экани аниқланди (8,6% ва 2,1% мос равишда; $\chi^2=6,0$; $P=0,001$; OR=4,4; 95% CI 1,225, 16,08). Б кичик гуруҳида олиб борилган таҳлиллар натижасида ҳам розацеага чалинган беморлар орасида 4 генотип ичидан турли комбинацияларнинг учраш эҳтимоли назорат гуруҳидагиги қараганда юқорироқ (14,3%) экани аниқланди ($P>0,05$).

Юзига пуштиранг ҳуснбузарлар тошган инсонларнинг назорат гуруҳи учун мазкур патологияга мойилликнинг келиб чиқишига бевосита таъсир кўрсатадиган учта ДНК-локуслари (VDR, TNF- α ва VEGFA) комбинацияси ҳам статистик жиҳатдан муҳим экани маълум бўлди ($\chi^2=12,7$; $P>0,05$; OR=2,7; 95% CI 1, 525, 4,747).

Тадқиқ этилган генлар полиморф локуслари аҳамиятлилик даражасининг таҳлили беморлар ва назорат гуруҳларида частотаси мос равишда 34,2% ва 19,3% ни ташкил қилувчи VDR (rs1544410) + VEGFA (rs2010963) генлари комбинацияси муҳим аҳамиятга эга эканини кўрсатди ($\chi^2=8,2$; $P=0,04$; OR=2,2; 95% CI 1, 27, 3,742).

Ўзбек популяциясига мансуб шахсларда розацеага мойилликнинг шаклланишида TNF- α , IL1 β ва IL-6 генлари полиморф локусларининг

аҳамияти унча катта эмаслиги маълум бўлди (мос равишда 4,3% ва 1,2%; $\chi^2=0,7$; $P=0,4$; $OR=2,1$; 95% CI 0, 379, 11,67).

Биздаги маълумотларга кўра, касалликка мойилликнинг шаклланишида IL-6 гени IL-6rs1800795 ҳамда VEGFA гени rs2010963 полиформизмлари нохуш генотиплари катта роль ўйнайди (мос равишда 20,0% ва 10,3%; $\chi^2=5,2$; $P=0,02$; $OR=2,2$; 95% CI 1, 102, 4,26).

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижасида яллиғланиш ва ангиогенез жараёнларини бошқаришда иштирок этувчи генлар локуслари ўртасида узвий боғлиқлик борлиги маълум бўлди. Бундан ташқари беморлар ва назорат гуруҳига кирувчи шахсларда ҳам бир-бирига таъсир кўрсатувчи генлар борлиги аниқланди. Бу эса локуслар кўрсаткичларининг пуштиранг хуснбузарлар юзага келишига таъсири бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари ҳаққоний эканини тасдиқлади.

Диссертациянинг «**Розацеанинг келиб чиқишида генетик маркерларнинг таҳлили ва уларнинг микробиологик омиллар билан боғлиқлиги**» деб номланган бешинчи бобида генетик маркерларнинг розацеага чалинган беморлардаги *Helicobacter pylori* ва *Demodex folliculorum* билан боғлиқлиги бўйича олиб борилган таҳлил натижалари келтирилган.

Тадқиқотда розацеа ташҳиси қўйилган 140 нафар бемор – 103 нафари (73,6%) аёл ва 37 нафари (26,4 %) эркак – иштирок этди. Тери намунасининг микроскопик таҳлили натижасида *Helicobacter pylori* 140 нафар бемордан 37 нафари (69,3%)да аниқланди. Назорат гуруҳини ташкил қилган худди шу ёшдаги соғлом инсонларнинг (32 кишидан) 8 нафари (25,8%)да *Demodex folliculorum* борлиги аниқланди.

Касаллик клиникиси (субтипи)ни инобатга олган ҳолда зарарланган соҳада *Demodex folliculorum*нинг тарқалганлик даражасини ўргандик. Касалликнинг эритематоз-телеангиэктотик субтипида *Demodex folliculorum* 66 нафар (47,2%) беморда аниқланган, 34 нафари (24,3%)да эса мазкур инфекция умуман аниқланмади. Мазкур субтипга йўлиққан беморларнинг 31 нафари (22,1%)да кана борлиги аниқланиб, 9 нафари (6,4%)да бундай ҳолат мутлақо қайд этилмади.

Demodex folliculorum канаси таъсирида розацеанинг келиб чиқишида VDR гени rs1544410 полиформизмининг иштироки ўрганилганида касалликнинг вужудга келишида VDR гени BsmI G/A полиформизми муҳим роль ўйнаши аниқланди. *Demodex folliculorum* бор беморларнинг G/A гетерозиготли генотипига манчуб қисми розацеага мойилроқ ҳисобланади.

Demodex folliculorum канаси таъсирида розацеанинг келиб чиқишида TNF- α гени rs1800629 полиформизмининг иштироки тадқиқ этилганида *Demodex folliculorum* аниқланган ва аниқланмаган беморлар ўртасида айтарли фарқ йўқлиги, бироқ *Demodex folliculorum* аниқланган беморларда аниқланмаганларидан фарқли ўлароқ, G/G генотипи частотасининг пасайиши кўринди.

Тадқиқотимиз давомида розацеа билан оғриган беморларда *Demodex folliculorum*нинг мавжуд ёки мавжуд эмаслиги билан IL-1 β гени rs1143634

хамда IL-6 гени rs1800795 полиформизмлари ўртасида муайян боғлиқлик борлиги аниқланмади.

Demodex folliculorum мавжуд бўлганда ҳам, бўлмаганда ҳам, розацеанинг келиб чиқиши билан VEGFA гени rs2010963 полиформизми ўртасида жуда юқори боғлиқлик борлиги аниқланди. Бироқ эхтимоллар нисбатлашуви коэффициенти VEGFA гени rs2010963 полиформизми C/C генотипига эга инсонларда демодекснинг келиб чиқиш хавфи билан розацеа ўртасидаги боғлиқлик даражаси 1,8 барабар юқори эканини кўрсатди.

Генетик маркерларнинг Helicobacter pylori (H.pylori) билан боғлиқлик ҳолатини таҳлил этиш мақсадида розацеага чалинган 140 нафар бемор ўрганилди. Уларнинг 103 нафари (73,6%) аёл, 37 нафари (26,4%) эркак. 140 кишидан 87 нафари (62,1%)да H.pylori борлиги аниқланди. Беморларнинг 53 % да ушбу микроорганизм аниқлангани йўқ.

Касалликнинг эритематоз-телеангиэктотик субтипига йўлиққан 140 нафар беморнинг 63 нафари (45%)да хеликобактер аниқланди, 37 нафари (26,4%)да эса йўқ. Касалликнинг папуло-пустулёз субтипида мазкур инфекция 24 нафар (17,1%) беморда борлиги маълум бўлган.

H.pylori таъсирида келиб чирувчи розацеа билан VEGFA гени rs2010963 полиформизми ўртасида узвий боғлиқлик борлиги аниқланди. Зотан, G/C гетерозигот генотипига эга беморларда H.pylori мавжуд тақдирда розацеанинг юзага келиш хавфи ортган.

Тадқиқотимиз давомида розацеа билан оғриган беморларда VDR гени rs1544410 полиформизми билан H.pylori штаммининг бор-йўклиги ўртасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланмади. Мазкур ҳолатни VDR гени ҳосилалари ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакнинг H.pylori штамми билан зарарланишига нечоғлиқ таъсир кўрсатишига доир ишончли далиллар йўклиги билан изоҳласак тўғри бўлади.

TNF- α гени rs1800629G/A нохуш генотиби билан розацеанинг H.pylori таъсирида келиб чиқиши ўртасида ижобий боғлиқлик мавжудлиги аниқланди.

Шундай қилиб, VEGFA гени rs2010963 полиформизми G/C гетерозигот генотиби ҳамда TNF- α гени rs1800629G/A нохуш генотипига эга беморларда H.pylori чақирувчи розацеанинг юзага келиш хавфи юқори ҳисобланади.

Диссертациянинг «Розацеа билан оғриган беморлардаги даво муолажаларининг VEGFA, VDR, TNF- α , IL-1 β ва IL-6 генлари генотипик вариантлари намоён бўлиш даражаси билан боғлиқ натижалари» деб номланган олтинчи бобида розацеага чалинган беморларда тадқиқ этилган генлар полиформизми генотиплари частотасининг кўлами ва намоён бўлишлик даражасига қараб даво муолажаларининг самарадорлиги ўрганилган.

Розацеа ташҳиси қўйилган 140 нафар бемор Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган розацеа бўйича клиник тавсия (протокол)лар (2008) ҳамда дерматовенерология бўйича кўриқдан ўтказиш ва даволаш стандартлари (2017) асосида даво муолажаларини олган.

Одатий даволаш жараёнида қуйидаги препаратлар қўлланилган: метронидазол (трихопол – 0,25дан кунига 4 маҳал, 15-20 кун), касалликнинг папуло-пустулёз босқичида доксициклин (антибиотик), витаминлар (асевит, тиамин, бромид, рибофлавин, моноклеотид), териға суртиш учун – метронидазол (0,75% ли крем ёки гель ёхуд 15ли крем). Шунингдек, касалликнинг патоморфологик белгиларига қараб шифокор кўрсатмасига кўра антигистамин ҳамда седавитли препарат (транквилизатор)лар қўлланилган ҳамда териға қўшимча даволаш муолажалари буюрилган.

Розацеага чалинган беморларда даволашнинг самарадорлиги муолажалар якунлангач ҳамда якунланганидан ярим йилдан сўнг баҳоланган. Тошмалар ҳамда оз миқдордаги телеангиэктазийлар кўринишидаги асоратлар буткул қайтгандаги ҳолат клиник соғайиш, папулопустуллар йўқолиб, билинар-билинемас шишсиз эритема кўринишидаги асоратлар ҳамда телеангиэктазийлар сақланиб қолган ҳолат сезиларли яхшиланиш, шиш ва эритема бироз қайтиб, папулопустулёзли элементлар ҳамда телеангиэктазийлар салмоғи камайгани касалликнинг яхшиланиши деб қабул қилинган. Даволаш муолажасидан сўнг касалликнинг клиник манзараси ўзгариш кузатилмаган бўлса, бундай ҳолат клиник самаранинг йўқлиги сифатида баҳоланган.

Даволаш муолажасидан сўнг беморларнинг 22,1%да (31/140) соғайган, 40%нинг аҳволи (56/140) анчайин яхшиланган ҳамда 37,9%нинг аҳволи (53/140) яхшиланган. Ўз навбатида, тадқиқотимиз давомида иккала гуруҳдаги беморлар орасида муолажаларнинг натижа бермагани ёки тери аҳволининг ёмонлашиши кузатилмади.

Розацеага чалинган беморларда VEGFA полиформизмига қараб даво муолажасининг самарадорлиги таҳлил этилганда нисбатан энг яхши натижа VEGFA гени rs2010963 полиформизми C/C гомозигот генотипига эга беморларда кузатилган. Уларнинг 25%да клиник соғайиш, 48,6% да сезиларли равишда яхшиланиш ҳолатлари қайд этилди. Бироқ мазкур полиформизмнинг G/C генотипига эга беморларда даволаш муолажалари натижасида энг паст натижа қайд этилди (18,6% клиник соғайиб, 33,6%нинг аҳволи сезиларли равишда яхшиланган).

G/C генотипига эга беморларда даволаш муолажалари rs2010963*C/C гомозигот генотипи ҳамда G/C генотипига мансуб беморлардагига қараганда камроқ самара берган, яъни уларнинг 22,9 фоизида клиник соғайиш кузатилиб, 37,1%нинг аҳволи сезиларли равишда яхшиланган.

Хуллас, бошқа генотиплар билан солиштирилганда VEGFA гени rs2010963 полиформизми rs2010963*C/C генотипига эга беморлар даволаш муолажаларидан кўпроқ самара олган.

Даволаш муолажасининг самарадорлиги VDR гени rs1544410 полиформизми генотиплари частоталарининг тақсимланганлик даражасига қараб ўрганилганда энг яхши натижа G/G генотипига эга беморларда қайд этилди. Бунда клиник соғайиш 37 нафар (36,4%) беморда қайд этилган, 66 нафари (47,2%)нинг аҳволи сезиларли равишда яхшиланган ва 37 нафари

(26,4%)да яхшиланган. Ўз навбатида, G/A генотипига мунсуб беморларда даволаш муолажалари G/G генотиби соҳибларига қараганда камроқ самара берган: 23,6%, 40% ва 36,4% мос равишда.

Энг паст натида A/A генотипли беморларда қайд этилди, уларнинг 20 нафари (33%) клиник соғайиб, 48 нафари (34,3%)нинг аҳволи равишда яхшиланган, 64 нафари (45,7%)да эса яхшиланиш кузатилган, холос.

Юқоридагидан кўриниб турибдики, розацеага чалинган беморлар орасида VDR гени G/G генотиби соҳиблари орасида ҳам клиник соғайиш, ҳам сезиларли равишда яхшиланиш ҳолатлари бошқа генотипларга қараганда кўпроқ қайд этилди.

TNF- α гени rs1800629 полифармизмига эга беморларда даволаш муолажаларининг самарадорлиги фақат rs1800629*G/G ёввойи генотиби ҳамда G/A нохуш гетерозигот генотиби билан боғлиқ равишда ўрганилди. Сабаби тадқиқ этилган гуруҳларда TNF- α гени rs1800629*A/A гомозигот генотиби аниқлангани йўқ.

Розацеага чалинган беморларда даволаш муолажалари самарадорлиги TNF- α гени rs1800629 полифармизми генотипларига қараб таҳлил қилинганда клиник соғайиш (23,6%) ва аҳволнинг сезиларли равишда яхшиланиши (40%) кўринишидаги ижобий эффект TNF- α гени rs1800629 полифармизми G/A генотипида кузатилган, аҳволнинг яхшиланиши эса уларнинг 36%да қайд этилди.

TNF- α гени rs1800629 полифармизми rs1800629*G/G ёввойи генотипига эга беморларда даволаш муолажалари G/A генотиби соҳибларникидан кўра кўпроқ самара кўрсатган. Бунда беморларнинг 26,4% клиник соғайгани, 47,2%нинг аҳволи сезиларли равишда яхшилангани кузатилди.

Даволаш муолажаси самарадорлигининг IL-1 β гени rs1143634 полиформизми генотиби частоталарининг тақсимланиши билан боғлиқлиги ўрганилганда натижалар тадқиқ этилган генотиплар бўйича у қадар фарқланмади. IL-1 β полуформизми rs1173634C/C генотипига эга беморларнинг 22,1% клиник соғайган, 39,3%нинг аҳволи сезиларли равишда яхшиланиб, 38,6%нинг аҳволи яхшиланган. Rs143634C/T генотиби соҳибларида мазкур кўрсаткич мос равишда 23,6%, 37,9% ва 38,5%ни ташкил қилган бўлса, rs1143634 T/T генотиби эгаларида 22,8%, 38,6% ва 38,6% эди.

4-бобда таъкидланганидек, юқоридаги ҳолатни тадқиқ этилган IL-1 β гени rs1143634 полиформизмининг розацеа келиб чиқиш хавфининг ортишида муҳим роль ўйнамаслиги ҳамда IL-1 β цитокин интерлейкинининг мазкур полиформизм бўйича генотип ва аллеллар тақсимоти жиҳатидан розацеа билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида статистик аҳамиятга молик фарқ йўқлиги билан тушунтириш мумкин.

Даволаш муолажаси самарадорлигининг IL-6 гени rs1800795 полиформизми генотиплари частоталарининг тақсимланиши билан боғлиқлиги ўрганилганда генотиплар ўртасида самарадорлик натижалари фарқланмаслиги маълум бўлди. Бунда rs1800795*G/G генотипининг нохуш гомозиготли вариантыга эга беморлар орасида клиник соғайгарлар 20% ни,

rs1800795*C/C ёввойи гомозигот генотиби ҳамда rs1800795*C/G генотипига эга шахслар орасида эса ҳар бири учун 19,3 % ни ташкил қилган. Клиник соғайган ва аҳволи сезиларли равишда яхшиланган беморлар салмоғи ҳам бир-биридан у қадар фарқланмади — мос равишда 56,4%, 57,9% ва 57,1%.

Шу туфайли тадқиқ этилган генотиплар ўртасида даволаш муолажалари натижалари бўйича фарқ аниқланмади. Зотан, 4-бобда айтиб ўтилганидек, Тўқималараро цитокинни ажратиб чиқарувчи, яллиғланиш жараёнида иштирок этувчи, эндокрин тизими функцияси ва моддалар алмашинувини бошқарувчи IL-6 гени rs1800795 полиформизми розацеанинг юзага келишига у қадар таъсир кўрсатмайди.

Шундай қилиб, VEGF гени rs 2010963 полиформизми, VDR гени rs1544410 полиформизми, TNF- α гени rs 1800629 полиформизми, IL-1 β rs 1143634 полиформизми, ҳамда IL-6 гени rs1800795 полиформизмидан келиб чиққан ҳолда розацеани даволашнинг стандарт усуллари таҳлили даволаш натижалари генотиплар частоталарининг тақсимланишига қараб бир-биридан фарқланишини кўрсатди. VEGF rs 2010963 полиформизми G/C генотиби, VDR гени rs1544410 полиформизми A/A генотиби ҳамда TNF- α гени rs 1800629 полиформизми G/A генотипига эга беморларни даволашда янада юқори самарадорликка эришиш мақсадида, эҳтимол, розацеага йўлдош патологияларни бартараф этиш учун шифокор кўрсатмаси асосида даволашнинг қўшимча усуллари, масалан, тизимли ёки маҳаллий дори препаратлари ёки физиотерапия муолажаларини олишга эҳтиёж туғилади.

ХУЛОСА

«Розацеа пайдо бўлишининг клиник ва молекуляр-генетик асосларини ташхислаш ва даволаш тактикасини» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. Розацеага чалинган беморлар асосан 41-60 ёшдаги (44,3%), меҳнатга лаёқатли (90%) аёллар (73,6%)дан иборат. Неврологик хасталиклар касалликни келтириб чиқарувчи бош омил ҳисобланади (25%), розацеа клиникасида эритематоз-телеангиэктатик субтип кўпроқ учрайди (71,4%).

2. VDR гени rs1544410 полиформизми A/G генотиби Ўзбекистонда пуштиранг хуснбузарлар келиб чиқиш хавфининг ортишига таъсир кўрсатувчи муҳим маркер ҳисобланади ($P < 0,05$). Мазкур генотип эгаларида касалланиш хавфи қарийб 1,7 баравар юқори ($\chi^2=4,7$; $P=0,03$; OR=1,7; 95% CI 1, 051, 2,703). Бунда rs1544410*G/G гомозигот генотиби мазкур патологиянинг олдини олувчи маркер вазифасини бажаради ($P < 0,05$).

3. TNF- α гени функционал жиҳатидан ноқулай rs1800629*G/A генотиби частотаси розацеа билан оғриган беморларда назорат гуруҳидагидан кўра юқори бўлиб, мазкур ҳолат мазку розацеанинг юзага келиши билан мазкур генотип ўртасида узвий боғлиқлик борлигидан далолат беради. Мазкур генотипга эга инсонларда патологиянинг келиб чиқиш хавфи 3 баравар,

касалликнинг эритематоз босқичига ўтиш хавфи эса 4,5 баравардан кўп ($\chi^2=29,7$; $P<0,05$; $OR=4,9$; 95% CI 2, 704, 8,865).

4. IL-1 β ва IL-6 генларининг rs1143634 ҳамда rs1800795 полиформизмлари бўйича аллель ва генотиплар частоталари тақсимланиши борасида розацеага чалинган беморлар ва популяция ичидан сараланган шахслар гуруҳи ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади ($P>0,05$). Мазкур маркерлар яқка ҳолатда розацеанинг келиб чиқишига деярли таъсир кўрсатмайди.

5. VEGFA гени rs2010963 полиформизми функционал жиҳатдан нохуш G/C ва C/C генотиплари частотаси асосий ва беморлар гуруҳларида назорат гуруҳидагига қараганда ортади ($P<0,05$). Шундай қилиб, гамозигот генотипи частотаси касалликнинг папуло-пустулёз босқичини бошидан кечираётган беморларда назорат гуруҳидагидан кўра сезиларли равишда ортгани кузатилди (мос равишда 20,0% ва 1,4%). Мазкур генотип соҳибларида папул ва пустулларнинг пайдо бўлиш хавфи 17 баравардан ортиқ ($\chi^2=21,3$; $P<0,05$; $OR=17,9$; 95% CI 3,623, 88,19).

6. VEGFA гени rs2010963 полиформизми ҳамда TNF- α гени функционал жиҳатдан нохуш rs1800629G/A генотипига эга беморлар учун розацеанинг *H.pylori* таъсирида келиб чиқиш хавфи мавжуд. VDR гени G/A гетерозигот генотипи ҳамда TNF- α гени rs1800629 полиформизми G/C генотипига эга инсонларда розацеанинг *D.folliculorum* таъсирида келиб чиқиш хавфи 2 баравар юқори (95%CI 0,88-4,37 бўлганда $OR=2,0$).

7. Розацеани даволаш муолажаларининг самарадорлиги тадқиқ этилаётган генлар полиформизми генотиплари частоталарининг тақсимланишига қараб белгиланади. VEGF гени rs2010963 полиформизми, VDR гени rs1544410 полиформизми A/A генотипи ҳамда TNF- α гени rs1800629 полиформизми G/A гетерозигот генотипига эга беморларда даволаш муолажалари бошқа генотип соҳибларига қараганда камроқ самара беради. Бу эса розацеани даволашда самарадорлини оширувчи кўшимча воситалардан фойдаланишни тақозо этади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017. Тiв.29.01. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

БАБАДЖАНОВ ОЙБЕК АБДУЖАББАРОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ФОРМИРОВАНИЯ РОЗАЦЕА**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.1. DSc/Tib623.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz. и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу: www.ziynet.uz

**Научный
консультант:**

Арифов Саидкасим Сайдазимович,
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Летяева Ольга Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор
Ваисов Адхамжон Шавкатович
доктор медицинских наук, профессор
Мухаммедов Рустам Султанович,
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Ташкентский стоматологический институт

Защита докторской диссертации состоится «___» _____ 201 г. в ___ часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@[tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ___). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2019 года).

А.В.Алимов,
Председатель Научного совета по
присуждению учёной степени, доктор
медицинских наук, профессор

Э.А.Шамансурова,
Ученый Секретарь Научного совета по
присуждению учёной степени, доктор
медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова,
Председатель Научного семинара при
научном совете по присуждению учёной
степени, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской DSC диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди дерматокосметологических проблем наиболее часто встречается розацеа. Уровень распространенности розацеа в различных популяциях колеблется от 2 до 12 процентов. Розацеа чаще встречается среди лиц с I и II типами кожи и пациентов женского пола, а заболеваемость достигает пика в возрасте от 30 до 50 лет. У лиц с темной кожей заболевание встречается меньше и примерно 4% пациентов с розацеа имеют африканское, латиноамериканское или азиатское происхождение⁴. Высокая частотность встречаемости заболевания в популяции, повышение уровня заболеваемости среди трудоспособных лиц, отражение заболевания на лице, рецидивированные заболеваемости, поверхностная изученность этиопатогенетических механизмов, отсутствие эффективных форм лечения указывает на актуальность изучения проблемы розацеа.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на выявление клинических и молекулярно-генетических особенностей возникновения розацеа. В этой связи актуальными проблемами сегодняшнего дня являются обоснование механизмов лечения больных, страдающих от различных клинических форм заболевания, оценка генного полиморфизма у больных розацеа, совершенствование методов оценки эффективности комплексного патогенетического лечения аллелей и генотипов генов, соответствующих заболеваемости, у больных розацеа.

В нашей стране проводится широкомасштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защите населения, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваемости. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень обозначены важные задачи, направленные на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации⁵. При осуществлении этих задач большое значение приобретает уменьшение последствий болезни посредством предотвращения распространения среди населения кожных заболеваний, поднятие на новый уровень современное медицинское обслуживание, совершенствование методов применения современных технологий.

⁴ Ильина И.В., Масюкова С.А., Санакаев Э.Г. и соавт. Современные аспекты патогенеза и принципы терапии розацеа. Дерматология, 2011. № 2. – С. 24–28.

⁵ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2857 «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» от 29 марта 2017 года, № ПП-4063 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 18 декабря 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Настоящая диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁶. Научно-исследовательские работы, направленные на совершенствование тактики клинической, молекулярно-генетической диагностики появления и лечения розацеа, ведутся в таких ведущих медицинских центрах, как: University of California University Miami National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Laboratory of Molecular Immunology, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (США); Aichi-Gakuin University, Hokkaido University, Yokohama City University (Япония); Mahidol University (Таиланд); Islamic Azad University Shiraz University of Medical Sciences (Иран); Sun Yat-sen University (Китай); University of São Paulo (Бразилия); Medical University of Graz (Австрия); University of Helsinki (Финляндия); University of Western Australia (Австралия); Ukrainian Medical Stomatological Academy (Украина); Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан).

Научно-исследовательские работы, направленные на совершенствование тактики клинической и молекулярно-генетической диагностики появления и лечения розацеа, позволили получить следующие научные результаты: разработан механизм диагностики на основе программного обеспечения Illumina MiSeq QIIME / MetaStats гена РНК 16S рибосомных бактерий V3V4 кожной микробиоты (Johns University of Hopkins, США; University of Graz, Австрия); доказана система дифференциальной диагностики посредством кожных микроскопических, микробиологических, клинических и генетических показателей розацеа (University of Gothenburg, Швеция);

⁶Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.universityofcalifornia.edu, www.niaid.nih.gov, tcell.snu.ac.kr, www.nih.gov, www.agu.ac.jp, mahidol.ac.th, gsia.sums.ac.ir, www.global.hokudai.ac.jp, sysu.edu.cn, www.unipage.net/en/455/university_of_sao_paulo, www.medunigraz.at, www.helsinki.fi/en/university, www.uwa.edu.au, www.umsa.edu.ua, www.yokohama-cu.ac.jp, tashpmi.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

доказана система распространения и диагностики встречающегося в кожных заболеваниях вида кандидоза *Candida albicans* (University of California, США); доказана роль и значение цитокинов слизистого слоя IL-17A, IL-17F и IL-17AF в грибковых заболеваниях (National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, США); обоснован инвазионный механизм развития оральных и желудочно-кишечных кандидозов, кандидемии и сепсиса в результате последствий вирусных заболеваний, химической терапии раковых заболеваний (University of Connecticut, США); доказана роль и значение биомаркерных стандартов при диагностике и лечении заболевания розацеа (University of Pennsylvania, США); разработан механизм использования имитаторов диагностики заболевания розацеа при распространении эритемы, папулы, пустулы у больных с разным цветом кожного покрова (University of California, США); обоснован механизм развития эпителизации в тканях при кандидозе слизистого слоя ротовой полости (University of Western Australia, Австралия); усовершенствованы методы лечения клинических и молекулярно-генетических особенностей возникновения розацеа (Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан).

В мире проводится ряд научно-исследовательских работ, направленных на совершенствование тактики клинической и молекулярно-генетической диагностики появления и лечения розацеа, где приоритетными направлениями являются следующие: обоснование механизмов лечения больных, страдающих от различных клинических форм заболевания, оценка генного полиморфизма у больных, болеющих розацеа, совершенствование методов оценки эффективности комплексного патогенетического лечения аллелей и генотипов генов, соответствующих заболеваемости, у больных розацеа.

Степень изученности проблемы. Данные о роли полиморфизма некоторых генов, вовлеченных в регуляцию воспалительного процесса, и ангиогенеза в формировании индивидуальной предрасположенности к розацеа были использованы в многочисленных научных работах. У больных розацеа были выявлены два конкретных области в генах HLA-DRA и BTNL2, а также ген кателицидина – LL-37, экспрессируется больше чем в контроле. У больных розацеа выявлено повышение таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β и ИЛ-6 (Yamasaki K., Gallo R.L., 2009; Chang A.L., Raber I., Xu J. et al., 2015), формирование иммунного ответа у больных розацеа по смешанному Th-1, Th-2 типу и высокое содержание фактора роста фибробластов и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (Слесаренко Н.А., Леонова М.А., Захарова Н.Б. и соавторы, 2012; Tsiskarishvili T., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., et al., 2018).

Обнаруженный, высокий уровень фактора некроза опухолей и интерлейкина-8 при розацеа, после проведенной антихеликобактерной терапии значительно уменьшился. При розацеа обнаружена выраженная экспрессия VEGF и его рецептора. Результаты проведенных исследований полиморфизма генов, ответственных за развития воспаления исследованы

мало, а полученные данные имеют противоречивый характер. Однако участие генов VDR, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и провоспалительных цитокинов в генной сети развития розацеа не изучены у лиц узбекской популяции.

В последние годы все больше внимание ученых привлекает участие *Demodex follicularum* в возникновении розацеа и, по мнению ученых, данный клещ на воспаленной коже больных розацеа хорошо размножается, поддерживает воспаление и делает лечение торпидным и приводит к тяжелому клиническому течению (Kubanov A., Gallyamova Y., Kravchenko A., 2019; Katsitadze A., Tsiskarishvili N. et al., 2019). В настоящее время возникновение розацеа часто связывают с патологией желудочно-кишечного тракта, связанной с *Helicobacter pylori*. Имеются сообщения о связи между степени тяжестью течения розацеа и обсеменением *Helicobacter pylori* в ЖКТ. Хеликобактерная инфекция стимулирует иммунную систему, что может привести к выделению различных противовоспалительных цитокинов. В результате этого развивается воспалительный процесс. После эрадикационной терапии наряду исчезновения данного паразита отмечалось улучшение клинической картины заболевания (Utas S., Ozbakir O., Turasan S., Utas C., 1999; Lazaridou E., Korfitis C., Kemanetzi C. et al., 2017; Yang X., 2018).

Взаимосвязь фактора микробов и лабораторно-инструментальных данных у больных розацеа с полиморфизмом изучаемых генов (VDR, TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и VEGFA) в существующей литературе не имеется. Вопрос лечения розацеа также достаточно сложен. Поскольку в результате лечения больной не всегда выздоравливает, может наблюдаться усиление заболевания. По этой причине современные методы лечения не удовлетворяют ни больных, ни врачей. Актуальность проблемы подчеркивается тем, что заболевание распространяется особенно среди трудоспособного населения и в большинстве случаев протекает с осложнениями, хорошо не изучены этиопатогенетические механизмы заболевания, а также не найдены эффективные методы его лечения. В связи с этим злободневной проблемой сегодняшнего дня является попытка раскрыть патогенез розацеа с молекулярно-генетических, клинических и микробиологических позиций организма, страдающего этой патологией, прогнозировать ее развитие и разработать лечебно-профилактические мероприятия и комплексный, индивидуализированный метод терапии данного заболевания.

Связь диссертационной работы с тематическими планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института – ДИТД № 01980006703 в рамках темы «Комплексное оценивание здоровья и развития детей в первые три года жизни в регионах Узбекистана» (2013–2017).

Цель исследования. Оценка роли полиморфных вариантов ключевых генов провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), семейство ангиогенеза (VEGF) и рецепторов витамина D (VDR) в патогенезе и клиническом течении розацеа.

Задачи исследования:

оценка клиники заболевания розацеа с учетом воздействия триггерных факторов;

анализ полиморфизма гена VEGFA в группах больных розацеа с учетом ее клинического течения;

совершенствование методов изучения полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в группах больных розацеа с учетом ее клинического течения;

совершенствование методов изучения полиморфизма гена IL-1 в группах больных розацеа и контроля;

оценка полиморфизма генов IL-6, TNF- β у больных розацеа с учетом ее клинического течения;

анализ генетических маркеров в развитии розацеа, ассоциированный с микробиологическими и лабораторно-инструментальными исследованиями;

разработка новых методов прогнозирования эффективности терапии в зависимости от выраженности аллелей и генотипов изучаемых генов у больных розацеа.

Объектом исследования явились 140 больных розацеа, поступивших в отделение дерматологии и консультативной поликлиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии.

Предмет исследования. Объектами исследования служили материалы с очагов поражения, кровь и кожа больных розацеа и здоровых лиц.

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы использованы клинические, клинико-инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна:

впервые охарактеризованы общие и специфические синтропные гены «дерматозов», доказано участие генов VDR, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFA и противовоспалительных цитокинов в генной сети развития розацеа. Полученные данные развивают молекулярно-генетический аспект концепции розацеа и дополняют знания об основах патогенеза дерматозов;

установлена статистически значимая ассоциация ($P < 0,05$) полиморфных вариантов генов VDR, TNF- β и VEGFA с развитием розацеа, а также доказана зависимость этих генов от клинических форм заболевания ($P > 0,05$);

доказано, что в полиморфизме гена VEGFA генотип C/C приводит к появлению сыпи и нагноения, данный локус позволяет заблаговременно диагностировать появление розацеа у узбекской популяции;

доказана взаимная положительная зависимость между полиморфизмом гена VEGFA, функционально неблагоприятного генотипа G/A гена TNF- β и опасностью связи *H.pylori* развития розацеа, возможность выбора метода лечения данного заболевания.

доказана высокая эффективность лечения больных розацеа в связи с полиморфизмом генов VEGFA, VDR, TNF- α , IL-1 β , IL-6;

выявлена значимая роль полиморфизма BsmI G>A гена VDR в развитии розацеа ассоциированной с демодекс и риск развития розацеа при наличии *D. folliculorum* – достоверно выше у пациентов с гетерозиготным генотипом G/A гена VDR и у лиц с генотипом G/C полиморфизма гена TNF- α риск развития розацеа при сочетании с *D. folliculorum*;

выявлена неассоциированность полиморфизма генов VEGFA, IL-1 β , IL-6 с наличием/отсутствием *Demodex folliculorum*.

Практические результаты исследований заключаются в следующем:

усовершенствованы методы понимания механизмов формирования розовых прыщей и других кожных заболеваний, усовершенствованы методы разработки новых диагностических и лечебно-профилактических мер;

разработан механизм развития клиники кожных заболеваний в профилактической медицине относящихся к широкому кругу генетических детерминантов воспалительных медиаторов и относящихся к ангиогенезу факторов, а также выявления людей с высокой склонностью к заболеванию;

обоснован порядок применения таких микробиологических показателей некоторых маркеров полиморфизма изучаемых у некоторых больных розацеа, как *Demodex folliculorum* и *Helicobacter pylori*;

на основе проведенных исследований усовершенствован метод прогнозирования риска развития розацеа.

Достоверность полученных результатов.

В исследовательской работе использовались современные методы и подходы, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая корректность проведенных исследований, достаточность количества больных, обоснованность клинических, клинико-инструментальных, биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических, статистических методов исследования, а также усовершенствована тактика диагностики молекулярно-генетических особенностей возникновения и лечения розацеа, результаты исследования сопоставляются с зарубежными и местными исследованиями, выводы подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что разработаны методы прогнозирования возникновения и клинического течения розацеа, уточняющие представления о структуре наследственной предрасположенности к возникновению розацеа, происхождении кожных

заболеваний, сходных с розацеа, зависимости микробных факторов (*Demodex folliculorum* и *Helicobacter pylori*) от состояния организма.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что изученные у больных розацеа гены VEGFA, VDR, TNF- β , IL-1 и IL-6 оценивались на эффективность лечения по степени распространенности аллельных и генотипических вариантов, вносились соответствующие изменения в курс лечения препаратами и это не могло не сказаться на эффективности лечения.

Практическое внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностической и лечебной тактики выявлены клинические и молекулярно-генетические основы возникновения розацеа:

утверждена методическая рекомендация «Методические основы тестирования генетических маркеров риска возникновения розацеа» (справка № 8н/19 Министерства здравоохранения от 5 февраля 2019 года). Данная методическая рекомендация позволила диагностировать заболевание с помощью генетических маркеров риска возникновения розацеа, выявить причины его возникновения и разработать новые подходы к тактике лечения;

разработана методическая рекомендация «Прогнозирование индивидуального риска возникновения розацеа в Узбекистане на основе оценки генетических предикторов» (справка № 8н/19 Министерства здравоохранения от 5 февраля 2019 года). Данная методическая рекомендация позволила разработать индивидуальную тактику оценки системы развития заболевания путем оценки генетических предикторов в этиологическом и патогенетическом развитии розацеа.

Полученные научные результаты по совершенствованию клинико-молекулярно-генетической диагностики и лечебной тактики возникновения розацеа внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы, Джизакского областного кожно-венерологического диспансера, Ферганского областного кожно-венерологического диспансера и кожно-венерологического диспансера Ташкентской области (справка № 8н/154 Министерства здравоохранения от 26 сентября 2019 года). Практическое применение полученных научных результатов позволило снизить частоту рецидивов заболевания у пациентов с данным заболеванием в 1,8 раза по сравнению с группой контроля, внедрить молекулярно-генетические исследования в стандарты диагностики и лечения розацеа на 15%, повысить эффективность адекватного лечения, в 1,8 раза снизить количество рецидивов заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты этого исследования обсуждались на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 22 научные работы, 12 статей опубликованы в

научных изданиях, рекомендованных к публикации Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 7 в республиканских и 5 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 176 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается 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 I главе диссертации **«Современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и методах терапии розацеа»** на основе отечественной и зарубежной литературы проанализированы теоретические аспекты и систематизированы современные сведения об этиологии и патогенезе, роль генетических факторов в формировании розацеа. Описаны существующие современные методы терапии розацеа, а также уточнены нерешенные и требующие решения проблемы при данном дерматозе.

Во II главе диссертации **«Материал и методы исследования»** приведены материалы исследования, включающие общую характеристику клинического материала, критерии эффективности терапии у больных розацеа и лабораторных методов исследования, такие как молекулярно-генетические, биохимические и микробиологические.

Под нашим клиническим наблюдением находились 140 больных страдающих розацеа. в возрасте от 27 до 69 лет, средний возраст составил $40,0 \pm 1,7$ лет и большинство больных были в активном трудоспособном возрасте (от 27 до 60 лет) – 126 (90%). Среди них количество женщин было 103 (73,6%), мужчин – 37 (26,4%). Соотношение мужчин к женщинам было 1:2,7.

Анализ длительности страдания розацеа показал, что показатель составил от одного месяца до 13 лет. При этом длительность заболевания розацеа была разная и составила от нескольких недель до 16 лет. Из 140 больных до 6 месяцев страдали 18 (12,85%) пациентов, 6–12 месяцев – 31 (22,14%), 1–5 лет – 44 (31,42%), 5–10 лет – 28 (20%) и свыше 10 лет – 19 (13,6%) больных. Как видно из представленных данных, наибольшее число больных (31,42%) страдали розацеа от 1 года до 5 лет.

Описаны молекулярно-генетические методы исследования, т.е. методы определения генов VDR, TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и VEGFA среди пациентов розацеа. Данные методы исследования состояли из нескольких этапов: забор крови, выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови, проведение ПЦР, электрофореза и визуализация результатов.

Для изучения взаимосвязи микробных факторов больных розацеа с полиморфизмом изучаемых генов (VDR, TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и VEGFA), исследовали *Helicobacter pylori* с помощью неинвазивного дыхательного «Хелик» теста и *Demodex folliculorum* – с применением микробиологического метода.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ статистического анализа с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В III главе «**Клиническая характеристика больных розацеа**» были проанализированы основные факторы, которые провоцировали начало или обострение дерматоза, сопутствующие заболевания, ранее полученная терапия и описанные клинические течения розацеа, приведены 3 клинические наблюдения. При опросе назвать причины возникновения заболевания смогли 108 (77,1%) больных, среди которых; начало или обострение заболевания связывали с неврологическими расстройствами 35 (25%) пациентов (стресс, эмоциональные напряжения, невроз и др.); с инсоляцией и температурными колебаниями воздуха, холодные ветры – 26 (18,6%); с алиментарным (горячий кофе, чай, острое) 17 (12,14%); с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 13 (9,3%); с применением косметологических средств – 12 (8,6%); с простудными факторами – 5 (3,6%) пациента. Этиологические факторы не смогли указать 32 (22,9%) больных.

Согласно классификации Национального общества розацеа из 140 больных розацеа эритемато-телеангиэктотическим субтипом болели 100 (71,4%) больных, папуло-пустулезным – 40 (28,6%).

У 21 (15%) больных наблюдалась офтальморозацеа, сопровождающаяся блефаритом и конъюнктивитом.

При анализе субъективных ощущений чувство стягивания кожи отмечали 35 (25%) больных, чувство жара и «приливов» в области лица – 29 (20,7%), зуд – 17 (12,14%) и жжения – 16 (11,42%). Сочетание, в различной степени выраженности, указанных выше жалоб предъявляли 43 (30,71%) пациентов и субъективные ощущения отсутствовали у 17 (12,14%) больных.

Сопутствующие заболевания диагностированы у 106 (75,7%) больных розацеа: патология желудочно-кишечного тракта выявлена у 59 (42,14%) больных, астено-невротическое состояние – у 15 (10,71%) больных, заболевания сердечнососудистой системы – у 14 (10%), лямблиоз кишечника

– у 11 (7,86%), гинекологические заболевания – у 7 (5%). Сопутствующие заболевания нами не было отмечено у 34 (24,3%) больных розацеа.

Сопутствующая кожная патология была выявлена у 12 (8,57%) больных розацеа, в том числе хроническая экзема – у 1 (0,71%), полиморфный фотодерматоз – у 1 (0,71%), ограниченный нейродермит – у 1 (0,71%), микоз стоп – у 9 (6,42%) больных.

На начало или обострение заболевания в весенне-летний период года жаловались 72 (51,4%) больных.

До обращения к нам большинство больных ранее получили разнообразную терапию. Только местную терапию получили 81 (57,85%), местную терапию сочетали с системной терапией – 34 (24,3%), 19 (13,6%) больных не смогли указать названия ранее полученной топической терапии и 6 (4,3%) больных лечение вообще не получали и не были на приеме у врача.

Физиотерапевтические процедуры в виде дарсонвализации, ультразвуковой терапии, низкоинтенсивной гелий-неоновой лазеротерапии получили 21 (15%) больных.

В IV главе диссертации **«Молекулярно-генетические методы исследования у больных розацеа»** изучены гены провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), семейство генов ангиогенеза VEGFA и ген рецептора витамина D (VDR) как у 140 больных розовыми угрями, так и у лиц контрольной группы.

Для изучения выраженности полиморфизма изучаемых генов в зависимости от клинической картины розацеа больные были разделены на две группы: пациенты с эритематозно-телеангиэктотической (А-подгруппа) и папуло-пустулёзной (Б-подгруппа) субтипами. Эритемато-телеангиэктотической стадией болели 100 (71,4%) больных, папуло-пустулезной – 40 (28,6%).

Показатели SE и SP генетических маркеров rs1143634 и rs1800795 были равны 0.33/0.66 и 0.4/0.64, а оценка эффективности AUC были равны 0.52 и 0.52 соответственно. Эти показатели свидетельствуют о низкой степени прогностической ценности полиморфизмов С3953Т гена IL-1 β и С174G гена IL-6 в качестве самостоятельных маркеров для прогнозирования развития розацеа.

Для полиморфизмов rs1544410 и rs1800629 показатели SE и SP показали средние значения и соответствовали 0.57/.58 и 0.36/0.84 соответственно. Рассчитанные показатели AUC (AUC=0.60 и 0.66 соответственно) демонстрируют неплохой уровень эффективности по классификатору полиморфизмов BsmI с IVS7 G>A гена рецептора витамина D (VDR) и G-308A гена TNF- α в качестве самостоятельных генов-кандидатов, при достоверно высоких значениях OR=1.8 (95% CI 1.22–2.6) и 3.0 (95% CI 1.67–5.18).

Показатели уровня специфичности и чувствительности rs2010963 сильно отклоняются в сторону специфичности и были равны SE=0.56 и

SP=0.8 соответственно. При этом рассчитанный показатель AUC демонстрирует хороший уровень эффективности при достоверно высоком значении по классификатору (AUC=0.7), что может свидетельствовать о хорошем самостоятельном эффекте полиморфизма G634C гена VEGFA на риск развития розацеа в узбекской популяции по сравнению со всеми остальными локусами.

Была изучена частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма BsmI IVS7 G>A гена (международный код полиморфизма rs: 1544410) (VDR: BsmI G>A) рецептора витамина D (VDR) в группе больных и контроля. Для генотипа rs1544410 выявлено, что фактическое количество гомозиготного генотипа G/G статистически не значимо снижено по сравнению с теоретическим (57,93% и 58,6% соответственно, $\chi^2=0.01$; $p>0,05$), а наблюдаемая частота гетерозигот (G/A) также недостоверно выше, чем ожидаемая (37.24% и 35.9% соответственно, $\chi^2=0,073$; $p>0,05$).

Показано, что наблюдаемое в исследованных группах распределение частот генотипа A/A также соответствовало PХВ, о чем свидетельствовало значение $p>0,05$.

Таким образом, для данного локуса показатель D оказался положительным, т.е. находится >0 . В группе больных значение H_{exp} находится близко к показателю 0.5, что говорит о высоком уровне гетерозиготности этого локуса в популяции. Высокая частота гетерозиготности ($H_{\text{exp}}=0.14$) в исследованных группах, вероятно, является следствием высокой приспособленности данного генотипа в популяции.

Аллель rs1544410*A статистически достоверно преобладала у пациентов по сравнению с контрольной группой (32,1% против 21,0%), а аллель rs1544410*G, наоборот, значимо чаще встречалась в контрольной группе по сравнению с больными розацеа (79,0% против 67,9%) ($\chi^2=9.03$; $P=0.003$; OR=1.8; 95% CI 1.219, 2.594).

У лиц с эритематозно-телеангиэктотической стадией (А-подгруппа) аллель rs1544410*A определялась с частотой 29,0% против 21,0% ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; OR=1.5; 95% CI 1.012, 2.324) и 40,0% против 21,0% ($\chi^2=12.0$; $P=0.0005$; OR=2.5; 95% CI 1.475, 4.248) у пациентов с папуло-пустулёзной стадией (Б-подгруппа) заболевания. Не было обнаружено отличий в распределении частот аллеля rs1544410*A в сравниваемых А и Б подгруппах ($\chi^2=3.2$; $P=0.07$; OR=1.6; 95% CI 0.9496, 2.805).

Обнаружена достоверная ассоциация гетерозиготного генотипа rs1544410*G/A у больных – 50,0% по сравнению с группой здоровых индивидов 37,2%. Риск развития болезни при носительстве данного генотипа в 1.7 раза выше, чем у лиц не имеющих его ($\chi^2=4.7$; $P=0.03$; OR=1.7; 95% CI 1.051, 2.703). Интересно отметить, что при носительстве гомозиготного rs1544410*A/A генотипа не выявлена достоверной ассоциации у больных розацеа (7,1% против 4,8%, $\chi^2=0.7$; $P=0.4$; OR=1.5; 95% CI 0.5606, 4.102).

Суммарный неблагоприятный генотип G/A+AA определялся с наибольшей частотой у пациентов с розацеа (57,1% против 42,0%; $\chi^2=6.5$; P=0.01; OR=1.8; 95% CI 1.148, 2.937).

Дикий генотип rs1544410*G/G определялся с наибольшей частотой в группе контроля – 57,9% против 42,9% случаев у больных. При этом, различия достигли уровня пороговой значимости ($\chi^2=6.5$; P=0.01; OR=0.5; 95% CI 0.3405, 0.8713).

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1544410 у больных розацеа с разной стадией заболевания, не было выявлено значимых отличий от здоровых индивидов (p>0,05).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что аллель A и гомозиготный генотип A/A полиморфизма rs1544410 гена VDR являются значимыми маркерами повышенного риска развития розацеа в Узбекистане (P<0.05). Аллель rs1544410G и гомозиготный генотип rs1544410G/G являются достоверным протективными маркерами в отношении развития данного заболевания (P<0.05).

В результате выявлено, что аллель G и гетерозиготный генотип G/G полиморфизма rs1544410 гена VDR являются маркерами пониженного риска развития розацеа, тогда как аллель A и генотип A/A оказались маркерами повышенного риска развития заболевания, особенно в подгруппе Б (папулопустулезный субтип).

Гомозиготный генотип rs1544410 A/A в группе больных встречался (особенно в подгруппе Б) значительно чаще по сравнению с контрольной группой. Однако из-за малочисленности носительства данного генотипа результаты не достигли статистической значимости (P>0.05).

Изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма G308A гена TNF- α в группах больных и контроля по закону Харди-Вайнберга в группе обследованных больных обнаружено статистически значимое отклонение частот гомозиготного генотипа от РХВ ($\chi^2=6.6$; P=0.01), что возможно, связано со спецификой основной группы.

Исследование различий между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности в исследованных группах показало, что данный маркер имеет высокий индекс гетерозиготного дефицита. D колебался от 0,06% до 0,2% за счет избытка гомозигот. Следовательно, можно предположить высокий риск развития розовых угрей у пациентов этой группы.

Таким образом, для данного локуса показатель D оказался отрицательным, т.е. находится <0.

Частоты аллелей rs1800629G и rs1800629A в основной группе больных и группе контроля составили 82,1%, 17,8%, 92,1% и 7,9%, соответственно. При этом распределение аллелей в обследованных группах значительно отличалось, т.е. неблагоприятная аллель rs1800629A была достоверно выше среди основной группы больных ($\chi^2=12.6$; P=0.0004; OR=2.5; 95% CI 1.494, 4.263) и в подгруппе больных с эритематозно-

телеангиэктотическим субтипом ($\chi^2=24.7$; $P<0.05$; $OR=3.7$; 95% CI 2.146, 6.262).

При сравнении частоты аллелей между папуло-пустулёзной стадией больных розацеа (Б-подгруппа) и контрольной группой не были выявлены статистически значимые различия ($\chi^2=3.0$; $P=0.09$; $OR=0.3$; 95% CI 0.06867, 1.29). При этом подгруппы больных А и Б с розацеа также сильно отличались между собой. Было показано, что частота аллеля rs1800629А была достоверно ниже более чем в 12.3 раза у больных с папуло-пустулёзным субтипом ($\chi^2=18.1$; $P<0.05$; $OR=12.32$; 95% CI 2.916, 52.01).

В группе больных частота неблагоприятного гетерозиготного генотипа rs1800629*G/A гена TNF- α была достоверно выше по сравнению с контролем (35,7% против 15,9%, $\chi^2=14.3$; $P<0.05$; $OR=3.0$; 95% CI 1.677, 5.179). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития розацеа у носителей данного генотипа в 3.0 раза выше, чем у носителей гомозиготного дикого генотипа.

При сравнении подгруппы с эритематозно-телеангиэктотическим субтипом больных с популяционной выборкой также выявлены статистически достоверные различия ($p<0,05$). Частота гетерозиготного генотипа rs1800629*G/A в этих группах составила 48,0% и 15,9% соответственно. При анализе распределения частоты данного генотипа в подгруппе Б больных и в контрольной группе не было выявлено статистически значимых отличий ($\chi^2=3.2$; $P=0.07$; $OR=0.3$; 95% CI 0.06292, 1.239).

Следует отметить, что частота дикого rs1800629*G/G генотипа в основной группе и подгруппе А больных с розовыми угрями была достоверно выше, чем в контроле ($P<0.05$), что может быть ассоциировано с пониженным риском развития болезни у носителей данного генотипа. Отмечено некоторое снижение частоты данного генотипа в подгруппе Б по сравнению с контрольной группой (84,1% против 95,0% соответственно), однако различия не были статистически значимыми ($\chi^2=3.2$; $P=0.07$; $OR=3.5$; 95% CI 0.8073, 15.89).

Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма rs1800629 между подгруппами пациентов с розовыми угрями выявил статистически значимые различия ($p<0.05$). Частоты гомо- и гетерозиготных генотипов в исследованных подгруппах больных составили: 52,0%, 48,0% и 0,0% – в подгруппе А, 95,0%, 5,0% и 0,0% – в подгруппе Б ($\chi^2=23.1$; $P<0.05$; $OR=17.5$; 95% CI 4.013, 76.66 и $\chi^2=23.01$; $P<0.05$; $OR=17.5$; 95% CI 4.013, 76.66 соответственно).

В исследованных группах больных и контроля *гомозиготный генотип* rs1800629*А/А гена TNF- α выявлен не был.

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации носительства аллеля rs1800629*G и генотипа rs1800629*G/A гена TNF- α с риском развития розацеа.

В группе больных ожидаемое количество гомозигот С/С равно 3,45% и почти более чем 2 раза незначимо превышает ожидаемое (1,43%). Ожидаемые частоты генотипов в популяционной группе также соответствуют теоретически ожидаемым и находятся в равновесии Харди-Вайнберга.

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности составили: $D=(0.3-0.34)/0.34=-0.14$ для основной группы и $D=(0.29-0.32)/0.32=-0.1$ для контрольной группы.

В группе больных отмечалось незначимое отклонение наблюдаемого распределения генотипов от ожидаемого при РХВ за счет недостатка ожидаемого количества гетерозигот, относительное отклонение H_{obs} от H_{exp} составило – 0.14. Уровень наблюдаемой гетерозиготности этого полиморфного варианта в группе контроля также был ниже ожидаемого ($D=-0.1$).

Кроме того, при сравнении частот генотипов не было зарегистрировано, что функционально неблагоприятные генотипы rs1143634*С/Т и rs1143634*Т/Т гена IL-1 β имеют рисковую значимость для подверженности розацеа ($\chi^2=0.2$; $P=0.6$; OR=1.1; 95% CI 0.6851, 1.84 и $\chi^2=0.2$; $P=0.7$; OR=0.7; 95% CI 0.1129, 4.168 соответственно).

При сравнении подгрупп А и Б больных розацеа с условно здоровыми индивидами также зарегистрировано статистически не значимое различие ($P>0.05$) в распределении неблагоприятных гетеро- и гомозиготных генотипов.

Таким образом, характер распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму rs1143634 гена IL-1 β одинаков во всех сравниваемых группах.

Вклад исследуемого полиморфизма rs1143634 гена IL-1 β в увеличение риска развитие розовых угрей незначим. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по данному полиморфизму цитокина интерлейкина IL-1 β между контрольной группой и группой больных с розацеа не выявлено.

Исследование частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма С174G гена IL-6 (международный код полиморфизма rs1800795) в группах больных и контроля показало, что для данного полиморфизма у пациентов с розацеа и условно здоровых доноров, фактическое распределение генотипов данного полиморфизма соответствуют теоретическому и имеет практически одинаковый уровень наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности при равновесии HWE ($p>0,05$). При этом, уровень наблюдаемой гетерозиготности этого полиморфного варианта в обеих группах был ниже ожидаемого ($D=-0.03$ и $D=-0.12$ соответственно). Для установления возможных ассоциативных связей между аллельными вариантами и генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL-6 и развитием розацеа был проведен сравнительный анализ распределения данного маркера у пациентов с розацеа и в группе условно здоровых доноров.

В общей группе и подгруппах больных с розацеа по полиморфизму rs1800795 гена IL-6 не были выявлены отличия в частоте встречаемости аллелей и генотипов от популяционной выборки ($P > 0.05$).

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что полиморфизм rs1800795 гена IL-6, секретирующий межклеточный цитокин и участвующий в процессе воспаления и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ, играет не очень значимую роль в развитии розацеа.

Изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма G634C гена VEGFA (международный код полиморфизма rs2010963) в группах больных и контроля показало, что в группе больных отмечается отклонение от РХВ, но не в значительной степени ($P > 0.05$). В контрольной выборке распределение генотипов rs2010963 соответствовало ожидаемому при РХВ.

Полиморфизм rs2010963 гена VEGF характеризовался широким аллельным разнообразием. Максимальный уровень генного разнообразия выявлен в группе больных, где наблюдалась наиболее высокая гетерозиготность ($h_{exp} = 48.6$). Для полиморфизма rs2010963 гена VEGF выявлен избыток гетерозиготного генотипа в выборке больных при их недостатке в контрольной выборке. Для данной группы показатель D имел довольно высокое отрицательное значение, т.е. находился < 0 ($D = -0.12$). Данный факт может косвенно свидетельствовать о значимости гетерозиготного генотипа полиморфизма rs2010963 гена VEGF в развитии розацеа.

На основании анализа по распределению частот встречаемости аллелей гена VEGF (rs2010963) у больных розацеа установлены высоко достоверные различия по сравнению с группой условно здоровых лиц. Аллель rs2010963*С значимо преобладала среди пациентов, чем в контроле. Как видно, носительство мутантного аллеля rs2010963*С полиморфизма rs2010963 гена VEGF в исследованных группах чаще встречалось в группе больных: основной группе (31,4% против 11,4%; $\chi^2 = 34.2$; $P < 0.05$; OR=3.7; 95% CI 2.295, 5.551) и подгруппах А (28,0% против 11,4%; $\chi^2 = 22.0$; $P < 0.05$; OR=3.0; 95% CI 1.882, 4.875) и Б (40,0% против 11,4%; $\chi^2 = 35.5$; $P < 0.05$; OR=5.2; 95% CI 2.92, 9.233), т.е. данная аллель оказывала негативный эффект по отношению к развитию розацеа.

В тоже время, среди больных носительство дикой аллели rs2010963*G встречалось достоверно реже по сравнению с группой контроля ($P < 0.05$), т.е. наоборот, данная аллель скорее оказывала протективное воздействие на формирование розовых угрей.

Наиболее распространенным в исследованной нами группе больных был функционально неблагоприятный гетерозиготный генотип rs2010963*G/С гена VEGFA. Частота данного генотипа достоверно увеличивалась в основной группе больных (48,6%) по сравнению с контрольной группой (20,0%). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития розацеа при наличии данного генотипа достоверно

увеличивается более чем в 3.5 раза ($\chi^2=26.0$; $P<0.05$; $OR=3.8$; 95% CI 2.235, 6.385). В подгруппах А и Б больных розацеа также отмечается повышение частоты гетерозиготного генотипа rs2010963*G/C (52.0% и 40.0%, соответственно), по сравнению с контрольной группой (20.0%). При этом, риск развития розацеа при наличии данного генотипа достоверно увеличивался более чем в 4.3 раза в А-подгруппе ($\chi^2=27.4$; $P<0.05$; $OR=4.3$; 95% CI 2.462, 7.626) и в 2.7 раза в Б-подгруппе больных. Подгруппы с различной стадией розацеа статистически не отличались друг от друга ($\chi^2=1.6$ $P=0.2$; $OR=0.6$; 95% CI 0.2923, 1.295).

Самым редким в исследованных группах больных и контроля оказался гомозиготный генотип rs2010963*C/C, который встречался в основной выборке больных розацеа в 7,1% случаев, а в контрольной выборке – в 1,4% случаев. Сравнительный анализ также показал статистически достоверные различия между этими группами ($P<0.05$). Риск развития розацеа у пациентов (основная группа) при данном генотипе достоверно увеличивается более чем в 5 раз ($\chi^2=5.9$; $P=0.01$; $OR=5.5$; 95% CI 1.183, 25.57).

Сильное повышение частоты данного генотипа отмечалось у больных с папуло-пустулёзным субтипом розацеа (20,0%) по сравнению с контрольной группой (1,4%). Риск развития папуло-пустулёзным субтипом болезни при данном генотипе увеличивается более чем в 17 раз ($\chi^2=21.3$; $P<0.05$; $OR=17.9$; 95% CI 3.623, 88.19).

Зарегистрировано некоторое повышение частоты данного генотипа у подгруппы больных А (2,0%), по сравнению с контрольной группой (1,4%), однако при статистической обработке не было выявлено достоверных отличий, что возможно связано с малочисленностью данной подгруппы больных ($\chi^2=0.1$; $P=0.7$; $OR=1.4$; 95% CI 0.2021, 10.53).

Между контрольной группой, группой и подгруппами больных розацеа обнаружены статистически значимые различия в распределении частот дикого генотипа ($P<0.05$). Дикый генотип rs2010963*G/G преобладал в группе контроля, где его частота составила 78,6%, а у пациентов с розацеа – 44,3% ($\chi^2=34.2$; $P<0.05$; $OR=3.7$; 95% CI 2.295, 5.551). Значимое снижение частоты данного генотипа зафиксировано также в подгруппах больных А ($\chi^2=27.8$; $P<0.05$; $OR=0.2$; 95% CI 0.1325, 0.405) и Б ($\chi^2=27.8$; $P<0.05$; $OR=0.2$; 95% CI 0.1325, 0.405) по сравнению с группой контроля. Между подгруппами больных А и Б не обнаружено статистически значимых различий в распределении частоты генотипа rs2010963*G/G ($\chi^2=0.4169$; $P=0.5$; $OR=1.3$; 95% CI 0.6067, 2.691).

Таким образом, на основании полученных результатов исследования выдвинута гипотеза о роли полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в механизме регуляции ангиогенеза при формировании розовых угрей.

Для поиска генотипических сочетаний, или «межгенных комбинаций», ассоциированных с риском развития розацеа, в работе был проведен анализ

так называемого «ген-генного взаимодействия» в общей группе больных розацеа и в группе контроля.

В результате анализа межгенного взаимодействия некоторых генов (VDR, TNF- α , IL-1 β , IL-6 и VEGFA), вовлеченных в регуляцию воспалительного процесса и ангиогенеза, выявлены взаимодействующие гены, детерминирующие риск развития розацеа.

В основной выборке выявлены 2 редких случая комбинации из 5-х генотипов, тогда как в популяционной выборке такого сложного межгенного сочетания не выявлено.

Одновременное носительство различных комбинаций из 4-х генотипов (VDR, TNF- α , IL-6 и VEGFA) обнаруживалось почти в 4.5 раз чаще среди пациентов по сравнению с контрольной выборкой (8,6% против 2,1%, соответственно; $\chi^2=6.0$; P=0.001; OR=4.4; 95% CI 1.225, 16.08). При анализе подгруппы Б также выявлено достоверное повышение встречаемости комбинаций из 4-х генотипов (14,3%) среди больных розацеа по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

В основной выборке больных розовыми угрями и группе контроля статистически значимой оказалась также комбинация из трех ДНК-локусов, (VDR, TNF- α и VEGFA), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию данной патологии ($\chi^2=12.7$; P<0.05; OR=2.7; 95% CI 1.1552, 4.747).

Анализ значимости полиморфных локусов изученных генов показал наиболее значимый вклад комбинации генов VDR (rs1544410) + VEGFA (rs2010963), частота которой составила 34,2% против 19,3% среди больных и контроля, соответственно ($\chi^2=8.2$; P=0.04; OR=2.2; 95% CI 1.27, 3.742).

Незначительный вклад в формирование предрасположенности к данному заболеванию у лиц узбекской популяции вносит полиморфных локусов генов и TNF- α , IL-1 β и IL-6 (4,3% против 1,2% среди больных и условно-здоровых лиц, $\chi^2=0.7$; P=0.4; OR=2.1; 95% CI 0.379, 11.67).

Согласно нашим данным, значительный вклад в формирование предрасположенности к данному заболеванию вносит комбинация неблагоприятных генотипов полиморфизма IL-6 rs1800795 гена IL-6 и rs2010963 гена VEGFA (20,0% против 10,3%, $\chi^2=5.2$; P=0.02; OR=2.2; 95% CI 1.102, 4.26).

Таким образом, проведенное исследование достоверно выявило ген-генное взаимодействие между локусами генов, вовлеченных в регуляцию воспалительного процесса и ангиогенеза. Также выявлены взаимодействующие гены в объединенной выборке больных и контроля, что подтвердило полученные результаты анализа ассоциации данных локусов с развитием розовых угрей.

В V главе «Анализ генетических маркеров в развитии розацеа, ассоциированный с микробиологическими факторами» изучен анализ состояния генетических маркеров в ассоциации с *Helicobacter pylori* и *Demodex folliculorum* больных розацеа.

Обследованию были подвергнуты 140 пациентов розацеа, и среди них женщин было 103 (73,6%), мужчин – 37 (26,4%). При микроскопическом исследовании соскоба кожи клещ *Demodex folliculorum* обнаружен у 97 (69,3%) из 140 больных розацеа. В группе здоровых лиц (32 человек) аналогичного возраста, которые составили контрольную группу, *Demodex folliculorum* выявлен у 8 (25,8%) из 31 лиц.

Нами было изучено заселенность *Demodex folliculorum* в очаге поражения с учетом клинического течения (субтипа) заболевания. При эритематозно-телеангиэктотическом субтипе у 66 (47,2%) больных найден *Demodex folliculorum*, тогда как у 34 больных (24,3%) данная инфекция не была найдена. При этом субтипе клещ обнаружили у 31 (22,1%) больных и у 9 (6,4%) больных инфекция не была обнаружена.

При изучении роли полиморфизма rs1544410 гена VDR в развитии розацеа, ассоциированной с клещами *Demodex folliculorum* выявлена значимая роль полиморфизма BsmI G>A гена VDR в развитии розацеа ассоциированной с *Demodex folliculorum*. Отношения шансов развития розацеа, при наличии *Demodex folliculorum* достоверно выше у пациентов с гетерозиготным генотипом G/A.

Исследование полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в развитие розацеа, ассоциированный с клещами *Demodex folliculorum* установлено, что нет явных достоверных различий в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием *Demodex folliculorum*, однако у пациентов с *Demodex folliculorum* по сравнению пациентов без *Demodex folliculorum* выявляется тенденция снижения частоты генотипа G/G.

Значимой ассоциации полиморфизмами rs1143634 гена IL-1 β и rs1800795 гена IL-6 с наличием или отсутствием *Demodex folliculorum* среди больных розацеа в ходе нашей работы выявлено не было.

Выявлена высокая степень ассоциативной связи полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с развитием розацеа как с наличием, так и отсутствием *Demodex folliculorum*. Однако рассчитанный коэффициент соотношения шансов показал незначимо увеличенный риск развития демодекс ассоциированной розацеа на 1.8 раза у носителей генотипа C/C полиморфизма rs2010963 гена VEGFA.

Для анализа состояние генетических маркеров в ассоциации с *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) обследовано 140 пациентов розацеа, женщин было 103 (73,6%), мужчин – 37 (26,4%). Из 140 больных у 87 (62,1%) был выявлен *H.Pylori*. У остальных 53 пациентов (37,8%) этот микроорганизм не был обнаружен.

Среди больных с эритематозно-телеангиэктотическим субтипом у 63 (45%) из 140 пациентов найдена хеликобактерная инфекция, тогда как у 37 (26,4%) – не была обнаружена. При папуло-пустулезном субтипе хеликобактерная инфекция была выявлена у 24 (17,1%) из 140 больных розацеа и у 16 (11,4%) пациентов она не была зафиксирована.

Выявлено наличие зависимости полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с развитием розацеа ассоциированной *H.pylori*, поскольку пациенты, несущие гетерозиготный генотип G/C имели наиболее высокий риск развития розацеа в сочетании с *H.pylori*.

Значимая ассоциация полиморфизма rs1544410 гена VDR с наличием или отсутствием штамма *H.pylori* среди больных розацеа в ходе нашего исследования нами выявлено не было. По всей видимости, это связано с отсутствием достоверного влияния конечных продуктов гена VDR на инфицирование бактерией штамма *H.pylori* желудка и двенадцатиперстной кишки.

Установлена положительная ассоциативная связь функционального неблагоприятного генотипа rs1800629G/A гена TNF- α с риском развития розацеа ассоциированной с *H.pylori*.

Таким образом, у больных несущие гетерозиготный генотип G/C полиморфизма rs2010963 гена VEGFA и неблагоприятный генотип rs1800629G/A гена TNF- α имеют наиболее высокий риск развития розацеа в сочетании с *H.pylori*.

В VI главе «**Результаты терапии больных розацеа в зависимости от частоты выраженности генотипических вариантов генов (VEGFA, VDR, TNF- α , ИЛ-1 β И ИЛ-6)**» изучена эффективность терапии в зависимости от выраженности и распределения частот генотипов полиморфизма изучаемых генов у больных розацеа.

140 больных розацеа получили терапию согласно стандартам обследования и лечения по дермато-венерологии (2017) и клинические рекомендации (протоколы) по розацеа (2008), утвержденные Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Стандартное лечение включало следующие препараты: метронидазол (трихопол – по 0,25 – 4 раза в день в течение 15–20 дней), антибиотики (доксциклин) – при папуло-пустулезном субтипе, витаминные препараты (аевит, тиамин бромид, рибофлавин мононуклеотид), наружно – метронидазол (0,75% крем или гель, или 1,0% крем), а также антигистаминные, седативные (транквилизаторы) препараты по показаниям и наружная терапия проводилась в зависимости от патоморфологических проявлений заболевания.

Эффективность терапии больных розацеа оценивалась после проведения курса терапии и через полгода после проведенной терапии. Клиническое выздоровление считалось в случае полного регресса высыпаний и остаточных явлений в виде незначительного количества телеангиэктазий, значительное улучшение – при остаточных явлениях в виде слабой неотечной эритемы, исчезновении папуло-пустул и сохранений телеангиэктазий и улучшении – при незначительном уменьшении отека и эритемы, уменьшение количества папуло-пустулезных элементов, телеангиэктазий. Если после проведенной терапии не наблюдались изменения в клинической картине заболевания, то этот результат расценивали как отсутствие клинического эффекта.

В результате стандартной терапии клиническое выздоровление наблюдали у 17,9% больных (25/140), значительное улучшение – у 35% (49/140) и улучшение у 47,1% (66/140) пациентов. При этом в обеих группах больных отсутствие эффективности результатов или ухудшение кожного процесса от проводимой терапии нами не было отмечено.

При анализе эффективности проведенной терапии больных розацеа в зависимости от полиморфизма VEGFA установлено, что наилучший положительный результат (80%) в виде клинического выздоровления (50%) и значительного улучшения (30%) был отмечен у носителей гомозиготного генотипа C/C полиморфизма rs2010963 гена VEGF. Тогда как у больных с генотипом G/C данного полиморфизма мы отмечали самый низкий эффект после проведенной терапии (клиническое выздоровление – 11,8%, значительное улучшение – 32,4%).

У больных с генотипом G/G эффективность терапии была ниже чем у носителей гомозиготного генотипа rs2010963*C/C и выше чем по сравнению с больными несущий G/C генотип, т.е. клиническое выздоровление наступило у 19,4% больных и значительное улучшение – у 38,7%.

Следовательно, от проведенной терапии наилучший эффект наблюдался у больных розацеа с генотипом rs2010963*C/C полиморфизма rs2010963 гена VEGF по сравнению с другими генотипами.

Изучение эффективности терапии в зависимости от распределения частот генотипов rs1544410 полиморфизма гена VDR установлено, что самый лучший клинический эффект от проводимого лечения нами был отмечено у больных с генотипом G/G. Так, клиническое выздоровление наблюдали у 13 (21,7%) больных, значительное клиническое улучшение – у 28 (46,7%) и улучшение – у 19 (31,7%) пациентов. Тогда как у больных с G/A результаты лечения были менее эффективными, чем у больных с генотипом G/G и составили соответственно: 14,3%, 25,7% и 60%.

Самые низкие результаты терапии были отмечены у пациентов с генотипом A/A, у которых клиническое выздоровление наступило у 2 (20%) больных, значительное улучшение – у 3 (30%) и клиническое улучшение – у 5 (50%) больных.

Следовательно, у больных розацеа с генотипом G/G гена VDR от проведенной терапии отмечалась больше как клиническое выздоровление и значительное улучшения по сравнению с другими генотипами.

Эффективность терапии больных розацеа с полиморфизмом rs1800629 гена TNF- α изучена только с диким rs1800629*G/G и неблагоприятным гетерозиготным генотипом G/A. Поскольку в исследованных группах больных и контроля гомозиготный генотип rs1800629*A/A гена TNF- α не был выявлен.

При анализе эффективности проведенной терапии больных розацеа в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α выявлено, что положительный результат (40%) в виде клинического выздоровления (8%) и значительного улучшения (32%) был отмечен у носителей

неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α , тогда как улучшение отмечали 60% больных. У больных с диким rs1800629*G/G генотипом полиморфизма rs1800629 гена TNF- α результаты проведенной терапии были более эффективным, чем у лиц носителей генотип G/A. При этом клиническое выздоровление отмечали у 23,3% больных и значительное улучшение у 36,7%, т.е. положительный результат в виде клинического выздоровления и значительного улучшения при генотипе G/G было отмечено у 54 (60%) больных, против 40% при носительстве генотипа G/A.

При изучении эффективности терапии в зависимости от распределения частот генотипов rs1143634 полиморфизма гена IL-1 β нами установлено, что результаты лечения между исследуемыми генотипами резко не различались. Так у больных с генотипом rs1143634C/C полиморфизма гена IL-1 β клиническое выздоровление составило 17,7%, значительное улучшение – 35,6% и улучшение – 46,7%. Тогда как у больных носителей генотипа rs1143634C/T данные показатели составили 18,8%, 33,3% и 47,9%, а у больных с генотипом rs1143634T/T -0%, 50% и 50% соответственно.

Такие результаты, как указано в главе 4, скорее всего, объясняются тем, что вклад исследуемого полиморфизма rs1143634 гена IL-1 β в увеличение риска развитие розацеа незначим и статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по данному полиморфизму цитокина интерлейкина IL-1 β между контрольной группой и группой больных с розацеа не выявлено.

Изучение эффективности проводимого лечения в зависимости от распределения частот генотипов rs1800795 полиморфизм гена IL-6 отмечено, что результаты по эффективности между генотипами не различались. При этом клиническое выздоровление в изучаемых генотипах оставило 16,7% для лиц с наличием неблагоприятным гомозиготным вариантом генотипа rs1800795*G/G, 17,9% для лиц с наличием дикого гомозиготного генотипа rs1800795*C/C и 18% для лиц с наличием генотипа rs1800795*C/G. При этом положительный результат в виде клинического выздоровления и значительного улучшения для генотипа rs1800795*C/C составил 53,6%, для генотипа rs1800795*C/G – 52% и для генотипа rs1800795* G/G – 50% соответственно.

Следовательно, нами не было отмечена разница в результатах лечения между изучаемыми генотипами. Поскольку, как было указано в 4 главе, полиморфизм rs1800795 гена IL-6, секретирующий межклеточный цитокин и участвующий в процессе воспаления и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ, играет не очень значимую роль в развитии розацеа.

Таким образом, результаты стандартного лечения больных розацеа в зависимости от rs2010963 полиморфизма гена VEGFA rs1544410 полиморфизма гена VDR, rs1800629 полиморфизма гена TNF- α , rs1143634 полиморфизма гена IL-1 β и rs1800795 полиморфизм гена IL-6 показал, что

результаты терапии варьировались от распределения частот генотипов. Для улучшения результатов лечения больных несущих генотип G/C полиморфизма rs2010963 гена VEGF, генотип A/A rs1544410 полиморфизма гена VDR и гетерозиготный генотип G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α , возможно, к проводимой терапии необходимо подключить дополнительные средства в виде системных или местных препаратов для коррекции сопутствующих патологии или физиотерапевтических процедур с учетом показаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук на тему: «**Клинические и молекулярно-генетические основы формирования розацеа**» могут быть сделаны следующие выводы и практические рекомендации.

1. Среди больных розацеа преобладают женщины (73,6%), лица в возрасте от 41 до 60 лет (44,3%), в активном трудоспособном возрасте (90%), неврологические нарушения являются частыми провоцирующими факторами (25%), среди клинического течения преобладает эритематозно-телеангиэктатический субтип (71,4%).

2. Гетерозиготный генотип A/G полиморфизма rs1544410 гена VDR являются значимым маркером повышенного риска развития розовых угрей в Узбекистане ($P < 0,05$). Риск развития патологии при наличии данного генотипа достоверно увеличивается почти в 1,7 раза ($\chi^2 = 4,7$; $P = 0,03$; OR=1,7; 95% CI 1.051, 2.703). При этом, гомозиготный генотип rs1544410G/G является достоверным протективным маркером в отношении развития данного заболевания ($P < 0,05$).

3. Частота функционально неблагоприятного генотипа rs1800629*G/A гена TNF- α достоверно выше у больных розацеа по сравнению с таковой в контрольной группе, что свидетельствует о наличии ассоциации носительства данного генотипа с риском развития розацеа. Риск развития патологии при наличии этого генотипа может возрасть более чем в 3 раза, а появление эритематозной стадии болезни при его наличии увеличивается более чем в 4,5 раза ($\chi^2 = 29,7$; $P < 0,05$; OR=4,9; 95% CI 2,704, 8,865).

4. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфизмам rs1143634 и rs1800795 генов IL-1 β и IL-6 между группой больных розацеа и популяционной выборкой не выявлено ($P > 0,05$). Самостоятельный вклад этих маркеров в увеличение риска развития розацеа незначителен.

5. Частота функционально неблагоприятных генотипов G/C и C/C полиморфизма rs2010963 гена VEGFA достоверно увеличивается в основной группе и подгруппах больных по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). При этом сильное повышение частоты гомозиготного

генотипа отмечалось у больных с папуло-пустулёзной стадией розацеа по сравнению с контрольной группой (20,0% против 1,4%, соответственно). Риск формирования папул и пустул при данном генотипе увеличивается более чем в 17 раз ($\chi^2=21,3$; $P<0,05$; $OR=17,9$; 95% CI 3,623, 88,19).

6. Среди больных с полиморфизмом rs2010963 гена VEGFA и функционального неблагоприятного генотипа rs1800629G/A гена TNF α отмечается риск развития розацеа ассоциированной с *H.pylori*. Риск развития розацеа при наличии *D. folliculorum* достоверно выше у пациентов с гетерозиготным генотипом G/A гена VDR и у лиц с генотипом G/C полиморфизма rs1800629 гена TNF- α риск развитие розацеа при сочетания с *D. folliculorum* увеличено в 2 раза ($OR=2.0$ при 95% CI 0.88–4.37).

7. Эффективность проводимой терапии розацеа определяется распределением частот генотипов полиморфизма изучаемых генов и у больных несущих генотип G/C полиморфизма rs2010963 гена VEGF, генотип A/A rs1544410 полиморфизма гена VDR и гетерозиготный генотип G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α наблюдается низкая эффективность терапии по сравнению с лицами несущий другие генотипы. Это диктует о необходимости дополнительных средств для повышения эффективности лечения розацеа.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

BABADJANOV OYBEK ABDUJABBAROVICH

**CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC BASIS OF ROSACEA
FORMATION**

14.00.11 – Dermatology and venerology

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

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2018.1.DSc/Tib623

The dissertation has been prepared at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Arifov Saidkasim Saidazimovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Letyaeva Olga Ivanovna**
Doctor of medical sciences, professor

Vaisov Adhamjon Shavkatovich
Doctor of medical sciences, professor

Muhammedov Rustam Sultanovich
Doctor of medical sciences

Leading organization: **Tashkent dental institute**

Defense will take place «____» _____ 201__ at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. _____. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14

Abstract of dissertation sent out on «____» _____ 2019 year
(mailing report _____ on «____» _____ 2019 year)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council for the
award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova

Scientific Secretary of the Scientific Council
for the award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.I. Ahmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council for the award of the degree
of Doctor of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract doctoral DSC dissertation)

The aim of the research is assessing the role of polymorphic variants of key genes of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α), the angiogenesis family (VEGF) and vitamin D receptors (VDR) in the pathogenesis and clinical course of rosacea.

The object of the research. 140 patients with various rosacea subtypes were monitored and treated at the Department of Dermatology and Clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology. The control group consisted of 30 healthy individuals.

Scientific novelty of the research

for the first time, a comprehensive study was conducted to determine the molecular mechanisms of rosacea development, based on the analysis of functionally significant polymorphic loci of key genes of inflammatory mediators and angiogenesis factor.

for the first time, general and specific syntropic genes of “dermatosis” were characterized, the participation of the VDR genes, vascular endothelial growth factor – VEGFA and proinflammatory cytokines in rosacea gene network was proved. The data obtained develop the molecular genetic aspect of the concept of rosacea and complement the knowledge of the basics of the pathogenesis of dermatosis.

data were obtained on the frequency of alleles and genotypes of polymorphic loci of the VDR rs1544410, TNF- α rs1800629, IL-1 β rs1143634, IL-6 rs1800795 and VEGFA rs2010963 genes among patients with rosacea and the control group (Uzbek nationality). It was revealed that the frequency distribution of gene alleles in Uzbekistan (except for rs1800629 TNF- α) corresponded to the expected Hardy-Weinberg equilibrium law ($P > 0.05$).

a statistically significant association ($P < 0.05$) of polymorphic variants of the VDR rs1544410, TNF- α rs1800629 and VEGFA rs1143634 genes with the development of rosacea was established. Significant gene-gene interactions during the formation of rosacea were determined.

the prognostic significance of the rs1143634 polymorphism of the VEGFA gene showed a high level of efficiency. In the presence of an unfavorable rs1143634 C/C genotype of the VEGFA gene, the risk of papules and pustules formation (papule-pustular rosacea) increases by more than 17 times ($\chi^2 = 21.3$; $P < 0.05$; OR = 17.9; 95% CI 3.633 88,19), which indicates a sufficiently independent effect of this locus on the risk of developing rosacea in the Uzbek population. Based on the results of the research, we put forward a hypothesis about the independent role of the rs2010963 polymorphism of the VEGFA gene in the mechanism of regulation of angiogenesis in the formation of rosacea.

a positive associative association of the rs2010963 polymorphism of the VEGFA gene and the functional unfavorable rs1800629 G/A genotype of the TNF- α gene with the risk of developing rosacea associated with *Helicobacter pylori* was established.

the significant role of the BsmI G>A polymorphism of the VDR gene in the development of rosacea associated with demodex and the risk of rosacea in the presence of Demodex follicularum was revealed to be significantly higher in patients with heterozygous genotype G/A of the VDR gene and in individuals with the G/C genotype of the rs1800629 TNF gene - α the risk of developing rosacea when combined with Demodex follicularum is doubled (OR = 2.0 with 95% CI 0.88–4.37).

Implementation of research results. The results of the study were used in the educational process at medical and biological faculties of universities, in the medical process of skin and venereal diseases institutions and in the pedagogical activities of the Institute for Advanced Medical Studies.

two methodological recommendations “Methodological foundations of testing genetic markers of rosacea development” and “Predicting individual risk of developing rosace in Uzbekistan based on an assessment of genetic predictors” were introduced into practice, and a monograph “Rosacea” was published.

the best results from standard therapy were observed in patients with carriers of the homozygous genotype C/C of the rs2010963 polymorphism of the VEGF gene, the G/G genotype of the rs1544410 VDR gene, the rs1800629 genotype of the GF of the TNF gene.

to improve the results of treatment for patients carrying the G/C genotype of the rs2010963 polymorphism of the VEGF gene, the A/A genotype rs1544410 of the VDR gene polymorphism and the heterozygous G/A genotype of the rs1800629 TNF – polymorphism; local preparations for the correction of comorbidities or physiotherapeutic procedures, taking into account the indications.

The structure and volume of dissertation. The thesis consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 176 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

Бўлим (I часть; Part I)

1. Babadjanov O.A., Arifov S.S. Role of G308A polymorphism of TNF- α gene in the formation of rosacea // European Science Review. Nov. – Dec. 2015. – P. 67-69 – Австрия (14.00.00,19).
2. Каримов Х.Я., Бабаджанов О.А., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Влияние на формирование заболевания розацеа полиморфизма G308A гена // Медицинский журнал Узбекистана. – 2017 г. – №6. – С. 2-6 (14.00.00,8).
3. Каримов Х.Я., Бабаджанов О.А., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Изучение связи развития розацеа с генетическим полиморфизмом BsmI G>A гена VDR // Медицинский журнал Узбекистана. – 2018 г. №1. – С. 6-9 (14.00.00,8).
4. Бабаджанов О.А., Каримов Х.Я., Арипов С.С., Бобоев К.Т. Изучение у больных розацеа молекулярного анализа полиморфизма C3953T гена IL-1B // Медицинский журнал Узбекистана. – 2018 г. – №2. – С. 41-44 (14.00.00,8).
5. Арифов С.С., Каримов Х.Я., Бабаджанов О.А., Бобоев К.Т. Анализ роли межгенного взаимодействия полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в формировании предрасположенности к розацеа // Медицинский журнал Узбекистана. – 2018 г. – №3. – С. 10-13 (14.00.00,8).
6. Бабаджанов О.А., Арифов С.С. Молекулярные механизмы формирования розацеа // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2018 г. – №1, 2. – С. 4-6 (14.00.00,14).
7. Каримов Х.Я., Арифов С.С., Бобоев К.Т., Бабаджанов О.А. Анализ ассоциации H.Py101, ассоциированной с розацеа, с генотипическими вариантами полиморфизмов генов VDR и TNF- β // Медицинский журнал Узбекистана. – 2018 г. – №4. – С. 2-4 (14.00.00,8).
8. Bobojonov O.A., Karimov N.Ya., Arifov S.S., Boboev K.T. Analysis of the role rs1544410 polymorphism of the VDR gene to the development of rosacea associated with demodex folliculorum mites // European Science Review. – 2018. – July-August №7-8. P. 80-82 – Австрия (14.00.00,19).
9. Бабаджанов О.А., Каримов Х.Я., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Исследование полиморфизма гена IL-1 β у больных розацеа в ассоциации с клещами Demodex folliculorum // Медицинские новости (Ежемесячный научно-практический информационно-аналитический журнал) – 2018 (ноябрь) – №11. – С. 56-58 – Республика Беларусь (14.00.00,82).
10. Бабаджанов О.А., Каримов Х.Я., Арифов С.С., Бобоев К.Т., Маннанов А.М. Анализ ассоциации полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в развитии розацеа в узбекской популяции // Медицинские новости

(Ежемесячный научно-практический информационно-аналитический журнал) – 2019 (январь) – №1. – С. 75-78 – Республика Беларусь (14.00.00,82).

11. Арифов С.С., Бабаджанов О.А., Уринбаева Д.А. Клиническая манифестация и течение розацеа // Медицинский журнал Узбекистана – 2019 г. – №1. – С. 16-18 (14.00.00,8).

12. Babadjanov O.A., Karimov N.Ya., Arifov S.S., Boboev K.T. Evaluation into the Role of the VEGF Gene Polymorphism rs2010963 in the Development of Rosacea and its Relationship with Clinical Subtypes of the Disease // Cytology and Genetics. – 2019 – Vol. 53, No. 3. P. 233-238 (14.00.00, Pubmed, Springer, Интерпериодика, SCOPUS, THOMSON REUTERS).

II Бўлим (II часть, Part II)

13. Бабаджанов О.А. Программа для диагностики и прогнозирования развития розацеа // DGU от 06.08.2015

14. Арифов С.С., Бабаджанов О.А. Розацеа // Монография. – 2019 г. – С. 175. – Ташкент.

15. Бабаджанов О.А., Каримов Х.Я., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Прогнозирование индивидуального риска розацеа в Узбекистане на основе оценки генетических предикторов // Методические рекомендации. – 2019 г. – С. 20. – Ташкент.

16. Бабаджанов О.А., Каримов Х.Я., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Методологические основы тестирования генетических маркеров риска развития розацеа // Методические рекомендации. – 2019 г. – С. 32. – Ташкент.

17. Бабаджанов О.А., Арифов С.С. Значение полиморфизма гена IL-6 в развитии розацеа // Дерматовенерология и эстетическая медицина (Научно-практический журнал) – №2/2017 (34). – С. 19.

18. Бабаджанов О.А., Арифов С.С., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Ассоциация полиморфизма гена цитокинов с уровнем содержания глюкозы в крови у больных розацеа // Дерматовенерология и эстетическая медицина (Научно-практический журнал) – №3/2018 (39) – С. 24.

19. Бабаджанов О.А., Арифов С.С., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Роль полиморфизма RS1800629 гена TNF- α в развитии розацеа, ассоциированной с *Demodex Folliculorum* // Дерматовенерология и эстетическая медицина (Научно-практический журнал) – №3/2018 (39) – с. 24-25.

20. Arifov S., Babadjanov O. Role of the rs 1143634 polymorphism of IL-1 gene in the formation of rosacea // 27th EADV Congress. – 12-16 September 2018. – Paris, France.

21. Арифов С.С., Бабаджанов О.А., Бобоев К.Т. Современные представления патогенеза развития розацеа и ее лечения // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья (Центральноазиатский научно-практический журнал). – 3-4.2018. – С. 73-74.

22. Арифов С.С., Бабаджанов О.А., Бобоев К.Т. Значение полиморфизма rs1143634 гена IL-1 β в развитии розацеа, ассоциированной с *Demodex folliculorum* // Рахмановские чтения. Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии / XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием: сборник тезисов. – 2019 г. – С. 20-21.

