



ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА RS2010963 VEGFA У
БОЛЬНЫХ С ОФТАЛЬМОРОЗАЦЕА

Абдуллаев Ш.Р., Янгиева М.А.

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских
работников*

***Study of rs2010963 VEGFA gene polymorphism in patients with
ophthalmic rosacea***

Sh.R. Abdullaev M.A.Yangiyeva

*The centr for the development of professional qualifications of medical
workers*

***Офтальморозацеали беморларда rs2010963 vegfa генининг
полиморфизмини ўрганиш***

Абдуллаев Ш.Р., Янгиева М.А.

Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази.

Аннотация: трудности диагностики и выбора адекватного лечения широко распространённого в последнее время офтальморозацеа вынуждают искать новые пути исследования этиопатогенеза ангиогенез-зависимых патологий, куда относится офтальморозацеа. Наиболее информативными являются генетические исследования полиморфизма некоторых генов.

Ключевые слова: офтальморозацеа, диагностика, лечение, полиморфизм генов.

Abstract: the difficulties of diagnosing and choosing adequate treatment for the recently widespread ophthalmic rosacea force us to look for new ways to study the etiopathogenesis of angiogenesis-dependent pathologies, which include ophthalmic rosacea. The most informative are genetic studies of polymorphism of



some genes. Key words: ophthalmic rosacea, diagnosis, treatment, gene polymorphism.

Аннотация: Хозирги кунда кенг тарқалган офтальморозацеа диагностикаси ва адекват даволашни белгилашдаги қийинчиликлар ангиогенезга боғлиқ патологияларнинг этиопатогенезини аниқлашда замонавий услубларни излашга мажбур қилади. Генетик тадқиқотлардан баъзи генларнинг полиморфизмини ўрганиш энг аниқ усуллардандир.

Калит сўзлар: офтальморозацеа, таъхис, даволаш, ген полиморфизми.

Офтальморозацеа и розацеа является широко распространенным хроническим заболеванием кожи, в основе которого лежит поражение мелких сосудов кожи и сально-волосяных фолликулов, локализованных преимущественно в центральных областях лица (щеки, подбородок, носа, лба), сопровождающееся транзиторной или стойкой эритемой, образованием телеангиэктазий, папул, пустул [1,4-6,8,12].

Несмотря на то, что розацеа и демодекоз считается дерматологическими заболеваниями, у 58-72% больных клинические проявления этой патологии локализуются в области глаз, приводя к развитию блефарита, конъюнктивита. [7,10,18]. Примерно у трети пациентов с розацеа наблюдается поражение роговицы, которое может приводить к нарушению остроты зрения. Проблема офтальморозацеа усугубляется тем, что в ряде случаев больные с легкими формами заболевания могут заниматься самолечением, принимая симптомы заболевания за проявления аллергической реакции, либо вовсе не обращаться за медицинской помощью [2,11,20]. В 20% случаев поражение конъюнктивы и склеры может предшествовать характерным для розацеа проявлениям на коже, что существенно затрудняет диагностику заболевания [13,17,19].

По современным представлениям ведущая роль в этиопатогенезе офтальморозацеа отводится регуляторам активации ангиогенеза и воспаления, к которым относится фактор роста сосудов эндотелия (VEGF) [15]. Данный

противовоспалительный цитокин синтезируется кератиноцитами эпидермиса и придатков дермы и участвует в физиологической регуляции ангиогенеза и патологической неоваскуляризации. Генетическое разнообразие фактора роста сосудов эндотелия связывает с механизмами возникновения и развития ангиогенез-зависимых патологий, в частности и розацеа [14,16].

Цель. Определить частоту встречаемости розацеа в офтальмологии и подобрать тактику лечения в зависимости от полиморфизма вариации генов.

Материалы и методы. Полиморфный вариант rs2010963 является одним из наиболее функционально значимых локусов, который представляет собой замену «G» на «C» в 634-позиции нуклеотидной последовательности гена VEGFA. Считается, что данный локус связан с более высокой экспрессией сосудистого эпидермального фактора роста приводящие, к нарушению пролиферации эндотелия и увеличению проницаемости сосудов. В результате происходит деградация волокон дермы, способствующая атонии стенок сосудов и повышая их хрупкость что может иметь непосредственное отношение к механизму формирования розацеа.

Результаты и обсуждение.

Результаты сравнительного анализа генотипирования полиморфизма rs2010963 гена VEGFA исследуемых пациентов с офтальморозацеа и контрольной группы представлены в таблице 1.

Анализ распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в группах пациентов с офтальморозацеа и здоровых индивидуумов показал, что для данного маркера в популяционной выборке собственное фактическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (таблицах 2,3). Распространенность G и C аллелей данного локуса в группах пациентов с офтальморозацеа и контроля соответственно составили: 0.80 и 0.20 против 0.86 и 0.14.

Таблица 1.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в группах пациентов с офтальморозацеа и контроля

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа	132	79,	34	20,	55	66,	22	26,	6	7,2
2	Демодекс (+) (n=22)	34	77,	10	22,	14	63,	6	27,	2	9,1
3	Демодекс (-) (n=61)	98	80,	24	19,	41	67,	16	26,	4	6,6
4	Контрол. группа	139	85,	23	14,	61	75,	17	21,	3	3,7

В объединенной группе пациентов офтальморозацеа наблюдаемые и ожидаемые частот G/G, G/C и C/C генотипов составили 0.66/0.63, 0.27/0.33 и 0.07/0.04 соответственно. В сравнительной группе частота этих генотипов составила - 0.75/0.74, 0.21/0.24 и 0.04/0.02. Как видно, в обеих исследованных выборках различие между собственной ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов локуса rs2010963 гена VEGFA оказалось статистически незначимым ($p>0,05$).

Таблица 2

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA по РХВ в общей группе пациентов.

Аллели	Частота аллелей				
G	0,8				
C	0,2				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			

G/G	0,66	0,63	0,12	0,09	1
G/C	0,27	0,33	0,94		
C/C	0,07	0,04	1,82		
Всего	1.0	1.0	2,88		

При этом в объединённой группе пациентов наблюдался дефицит гетерозигот G/C и отмечена низкая частота редких гомозигот C/C, что может быть связано с естественным отбором против них.

Таблица 3

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA по РХВ в группе условно-здоровых индивидуумов.

Аллели	Частота аллелей				
G	0,86				
C	0,14				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G/G	0,75	0,74	0,1	0.2	1
G/C	0,21	0,24	0,7		
C/C	0,04	0,02	1,3		
Всего	1.0	1.0	2,1		

Уровень наблюдаемой гетерозиготности N_{obs} этого полиморфного варианта был ниже ожидаемого N_{exp} – 0.27 против 0.33. Зафиксированное отрицательное значение относительного отклонения D^* показывает о недостатке гетерозиготности свидетельствующее, об отсутствии селективного преимущества данного генотипа в нашей популяции (таблица 4).

Таблица 4

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности rs2010963 гена VEGFA .

Группы	H _o	H _e	D*
Основная группа	0,27	0,33	-0,19
Контрольная группа	0,21	0,24	-0,14

Примечание: $D^* = (H_o - H_e) / H_e$

Выводы. Таким образом, распределение собственных наблюдаемых и ожидаемых частот локуса rs2010963 гена VEGFA как в контрольной, так и в исследованной выборке пациентов соответствует каноническому распределению по РХВ, что свидетельствует о репрезентативности полученных данных. Эти результаты позволяют нам перейти к выполнению второго этапа работы - анализу ассоциаций данного полиморфизма с формированием офтальморозацеа.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N et al. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Molecular Vision* 2021; 27:323-353.
2. Sinikumpu SP, Vähänikkilä H, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Ocular Symptoms and Rosacea: A Population-Based Study. *Dermatology*. 2022; 238(5):846-850. doi: 10.1159/000522494.
3. Wladis EJ, Carlson JA, Wang MS, Bhoiwala DP, Adam AP. Toll-like receptors and vascular markers in ocular rosacea. *Ophthalmic PlastReconstr Surg*. 2013 Jul-Aug;29(4):290-3. doi: 10.1097/IOP.0b013e318293764c. PMID: 23839635.
4. Jabbehdari S, Memar O.M., B.Caughlin and A.R Djalilian Update on the pathogenesis and management of ocular rosacea: an interdisciplinary review. *European Journal of Ophthalmology* 2021, Vol. 31(1) 22–33. Ген факторы
5. Awosika O., Oussedik E., Genetic Predisposition to Rosacea, *Dermatologic Clinics*, Volume 36, Issue 2, 2018, Pages 87-92 doi.org/10.1016/j.det.2017.11.002.
6. Simcoe MJ, Khawaja AP, Hysi PG, Hammond CJ; UK Biobank Eye and Vision Consortium. Genome-wide association study of corneal biomechanical properties identifies over 200 loci providing insight into the genetic etiology of



- ocular diseases. *Hum Mol Genet.* 2020 Nov 4;29(18):3154-3164. doi: 10.1093/hmg/ddaa155. PMID: 32716492; PMCID: PMC7645703.
7. Xi-Min Hu, Zhi-Xin Li, Dan-Yi Zhang, Yi-Chao Yang, Sheng-Yuan Zheng, Qi Zhang, Xin-Xing Wan, Ji Li, Rong-Hua Yang, Kun Xiong, Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis, *Heliyon*, Volume 8, Issue 10, 2022
8. O'Reilly N, Gallagher C, Reddy Katikireddy K, Clynes M, O'Sullivan F, Kavanagh K. Demodex-associated *Bacillus* proteins induce an aberrant wound healing response in a corneal epithelial cell line: possible implications for corneal ulcer formation in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 May 31;53(6):3250-9. doi: 10.1167/iovs.11-9295. PMID: 22531699.
9. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis.* 2021 May 13; 27:323-353. PMID: 34035646; PMCID: PMC8131178.
10. Aponte JL, Chiano MN, Yerges-Armstrong LM, et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *HumMolGenet.* 2018;27(15):2762-2772. doi:10.1093/hmg/ddy184
11. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA, Tung JY. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jun;135(6):1548-1555. doi: 10.1038/jid.2015.53. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25695682; PMCID: PMC4434179.
12. Awosika O, Oussedik E. Genetic Predisposition to Rosacea. *Dermatol Clin.* 2018 Apr;36(2):87-92. doi: 10.1016/j.det.2017.11.002. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29499803.
13. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 15;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562. PMID: 27649161; PMCID: PMC5037831.



14. Gökçınar NB, Karabulut AA, Onaran Z, Yumuşak E, Budak Yıldırım FA. Elevated Tear Human Neutrophil Peptides 1-3, Human Beta Defensin-2 Levels and Conjunctival Cathelicidin LL-37 Gene Expression in Ocular Rosacea. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27(7):1174-1183. doi: 10.1080/09273948.2018.1504971. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30142005.
 15. Drozhkina, Marianna and Bobro, Varvara. (2022). Mechanisms of rosacea pathogenesis. a phenotypic approach to therapeutic tactics. demonstration of a clinical case. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 98. 10.25208/vdv1310.
 16. Smith JR, Lanier VB, Brazier RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):226–229. doi: 10.1136/bjo.2006.101121.
 17. Moura AKA, Guedes F, Rivitti-Machado MC, Sotto MN. Inate immunity in rosacea. Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, Toll-like receptors and inducible oxide nitric synthase (iNOS) expression in skin specimens: case-control study. *Arch Dermatol Res* 2018; 310:139-46.
 18. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Mori-zane S, Nakatsuji T, Cogen AL, Gallo RL. TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011; 131:688-97.
 19. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol.* 2009;129:375
 20. Randon M, Liang H, El Hamdaoui M, Tahiri R, Batellier L, Denoyer A, Labbé A, Baudouin C. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of *Demodex* eye lid infestation. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:336-41.
- Абдуллаев Шерзод Рахматович – PhD, старший преподаватель, кафедра офтальмологии ЦРПКМР (ТХКМРМ). Тел. +99898 3128600



Камилов Халиджан Махамаджанович – д.м.н., профессор,
зав.кафедрой офтальмологии ЦРПКМР, тел. +998901897683

Бабаханова Диларам Мухутдиновна – к.м.н., доцент, кафедра
офтальмологии ЦРПКМР (ТХКМРМ). Тел. +998903152334. e-mail:
diloram_mb59@mail.ru

Максудова Лайло Масхутовна – д.м.н., доцент, кафедра
офтальмологии ЦРПКМР, тел. +998901897683 e-mail:
doclaylo@gmail.com