

ОЦЕНКА РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА rs2010963 ГЕНА VEGF В РАЗВИТИИ РОЗАЦЕА И ЕГО СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.А. БАБАДЖАНОВ¹, Х.Я. КАРИМОВ², С.С. АРИФОВ³, К.Т. БОБОЕВ²

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, 223, г. Ташкент, Республики Узбекистан

² Научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови, ул. Бунедкор-43, г. Ташкент, Республики Узбекистан

³ Ташкентский институт усовершенствования врачей, ул. Паркентская -51, г. Ташкент, Республики Узбекистан

E-mail: kity_1508@mail.ru, abdukadir_babaev@mail.ru, arifov1961@rambler.ru

Проведен анализ частоты генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) у 140 больных розацеа у 145 условно здоровых лиц узбекской национальности. Показано, что распределение генотипов в исследованных группах соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Установлены значимые различия частот встречаемости аллелей rs2010963 гена VEGF между группами больных розацеа с различной клинической формой заболевания и группой условно здоровых лиц ($P < 0,05$). Носительство функционально неблагоприятного аллеля 634C VEGF в гетеро- или гомозиготном варианте значительно увеличивает риск развития розацеа. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации данного ДНК-локуса с формированием розацеа в узбекской популяции.

Ключевые слова: розацеа, эритематозная форма, папуло-пустулезная форма, ген VEGF, полиморфизм rs2010963.

Введение. Розацеа – это рецидивирующее хроническое воспалительное кожное заболевание, поражающее преимущественно центральную часть лица и характеризующееся стадийным течением [1,2]. Показатель заболеваемости розацеа составляет 1,65 на 1000 человек в год [3].

Патогенез розацеа может быть обусловлен многочисленными внешними факторами, такими как, инфекционные (*Helicobacter pylori*) [4] и паразитарные (*Demodex folliculorum*) агенты [5,6], воздействие солнечного излучения [7], кишечный дисбактериоз [8], патологии иммунной и эндокринной систем [5,9,10,11], психовегетативные нарушения [2], влияние антимикробных пептидов [12, 13] и т.д..

Имеется гипотеза о генетическом компоненте, предопределяющем развитие розацеа [2,

14]. Так, например, некоторыми авторами показаны семейный риск заболевания [15, 16] и более выраженная связь клинических показателей розацеа у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [14].

Тем не менее, потенциальная генетическая основа розацеа и гены, ассоциированные с данной патологией, до настоящего времени не известны.

В данном исследовании нами был изучен полиморфизм гена VEGF, предположительно являющиеся геном-кандидатом розацеа. Ген VEGF человека расположен на хромосоме 6 в локусе 6р21.3 [17]. В литературе имеются данные о том, что некоторые полиморфизмы регулируют экспрессию гена и уровень протеина VEGF [18,19]. Повышенная экспрессия VEGF может быть непосредственно связана с молекулярным механизмом патогенеза розацеа, поскольку данный фактор не только способствует пролиферации сосудистого эндотелия, но также повышает проницаемости, атонии и хрупкости стенок сосудов и обладает воспалительной активностью [20-22]. В результате происходит повреждение соединительной ткани, способствующее расширению кровеносных сосудов и застою крови, что приводит к развитию стойких эритематозных явлений. Экспрессия VEGF может наблюдаться как в нормальном эпидермисе, так и при воспалительных заболеваниях кожи и глаз, в частности повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста наблюдается у больных розацеа.

На сегодняшний день известны более 25 потенциально функциональных однонуклеотидных SNP полиморфизмов ДНК VEGF [23–26].

Одним из наиболее функционально значимых полиморфных вариантов VEGF является полиморфизм rs2010963, который представляет

© О.А. БАБАДЖАНОВ, Х.Я. КАРИМОВ, С.С. АРИФОВ,
К.Т. БОБОЕВ, 2019

собой замену G на C в 634-положении нуклеотидной последовательности гена [19]. В литературе имеются данные о повышении уровня VEGF в плазме крови при нуклеотидной замене G/C полиморфного варианта rs2010963 [20, 27, 28]. Однако связь rs2010963 гена *VEGF* с формированием и тяжестью клинических проявлений розацеа до настоящего времени остается малоизученной областью.

Цель исследования: анализ возможной ассоциативной связи полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* с развитием и клиническими формами розацеа.

Материалы и методы. Объектом для исследований послужила выборка неродственных больных с диагнозом розацеа, проживающих в различных регионах республики ($n = 140$). Диагноз розацеа был поставлен на основании клинических симптомов, течения заболевания, подтвержденные лабораторно-инструментарными методами исследования. Все обследованные пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1) пациенты с эритематозной формой заболевания (подгруппа А, $n = 100$); 2) пациенты с папуло-пустулезной формой заболевания (подгруппа В, $n = 40$). Контрольную группу составили 145 условно здоровых неродственных индивида узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов и не имевших в анамнезе кожной патологии.

Для выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови использовали набор Рибосорб («AmpliSens®», Россия). Тестирование полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* проводили аллель-специфической ПЦР с детекцией результатов электрофорезом в 2%-ном агарозном геле с использованием набора компании ООО «Литех» (РФ), согласно инструкции производителя. Для амплификации использовали термоциклеры CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) и «AppliedBiosystems» 2720 (США).

Оценка отклонения распределений генотипов от канонического распределения Харди-Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы «GenePop», доступной в интернете(<http://wbiomed.curtin.edu.au/generop>). В качестве инструмента статистических вычислений использовали пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования и их обсуждение. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* больных розацеа и условно-здоровых доноров узбекской национальности, представлены в таблице и на рис. 1 и 2. В исследованных выборках больных и контроля наблюдаемое распределение частот генотипов rs2010963 гена *VEGF* соответствовали теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга ($P > 0,05$).

Функционально неблагоприятный аллель «C» статистически значимо чаще встречался в основной группе пациентов по сравнению с популяционной выборкой (31,4 и 11,4 %, соответственно; $\chi^2 = 34,2$; $P < 0,05$; OR = 3,7; 95%CI 2,295–5,551). Частота дикого аллеля «G» была достоверно выше в группе контроля по сравнению основной группой пациентов (88,6 и 68,6 %, соответственно; $\chi^2 = 34,2$; $P < 0,05$; OR = 3,7; 95%CI 2,29–5,55). Полученные данные позволяют предположить существование ассоциации между наличием неблагоприятного аллеля «C» полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* и развитием розацеа. При этом дикий аллель «G» в нашем исследовании связан с отсутствием предрасположенности к данному типу дерматита и, по-видимому, имеет протективный характер в отношении развития заболевания.

Как видно из таблицы, в обеих изученных подгруппах пациентов вариантный аллель «C» встречался чаще, чем в группе популяционного контроля. В подгруппе больных с эритематозной формой аллель «C» имел значимую разницу в сравнении с контрольной группой (28,0 и 11,4 % соответственно; $\chi^2 = 22,0$; $P < 0,05$; OR = 3,0; 95%CI 1,882–4,875). Еще более значимую разницу в сравнении с контролем имела частота аллеля «C» в подгруппе больных с папуло-пустулезной формой, характеризующейся более тяжелым течением патологии, (40,0 и 11,4 % соответственно; $\chi^2 = 35,5$; $P < 0,05$; OR = 5,2; 95%CI 2,92–9,233). Сравнительный анализ частоты встречаемости аллеля «C» в обеих изученных подгруппах больных также выявил достоверную значимое различие (28,0 и 40,0 % соответственно; $\chi^2 = 3,8$; $P = 0,05$; OR = 1,7; 95%CI 0,9956–2,952). Полученные данные указывают, на то, что носительство аллеля «C» достоверно повышает шанс

развития эритематозной формы в 3,0 раза, а папуло-пустулезной формы розацеа – в 5,2 раза. Соответственно, частота дикого аллеля «G» в исследованных подгруппах А и В была достоверно ниже контроля (72,0 и 60,0 против 88,6 % соответственно; $P < 0,05$) что свидетельствует о протективном характере данного аллеля в отношении развития заболевания. Значимая разница частоты аллеля «G» в подгруппах А и В (72,0 и 60,0 %; $\chi^2 = 3,8$; $P = 0,05$; OR = 1,7; 95%CI 0,9956–2,952) говорит о том, что протективное действие дикого аллеля в большей степени относится к папуло-пустулезной форме заболевания.

Анализ распределения генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGF выявил значимое преобладание гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю в популяционной выборке (78,6 %). Частота генотипа G/G в основной группе больных, а также в подгруппах А и В находилась в пределах близких друг к другу значений, и в каждой выборке больных данное значение имело достоверное различие с контролем: основная группа – 44,3 против 78,6 % – контроля ($\chi^2 = 35,5$; $P < 0,05$; OR = 0,2; 95%CI 0,1287–0,363), подгруппа А – 46,0 против 78,6 % – контроля ($\chi^2 = 27,8$; $P < 0,05$; OR = 0,2; 95%CI 0,1325–0,405) и подгруппа В – 40,0 против 78,6 % – контроля ($\chi^2 = 27,8$; $P < 0,05$; OR = 0,2; 95%CI 0,1325–0,405). Превалирование G/G генотипа в группе условно здоровых доноров подтверждает протективную функцию данного генотипа в отношении развития розацеа.

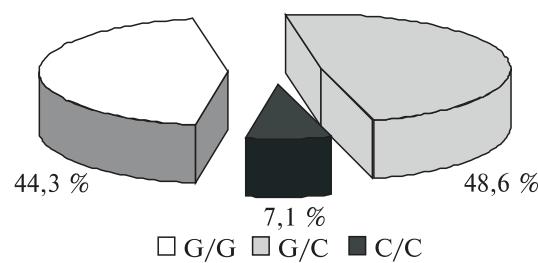


Рис. 1. Частота распределения генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGF в основной группе ($n = 140$)

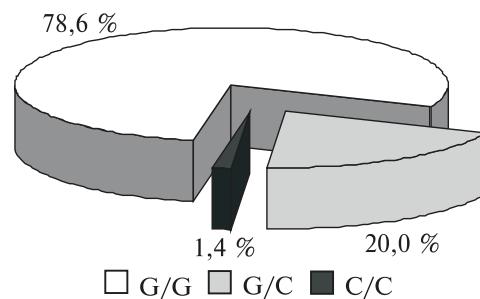


Рис. 2. Частота распределения генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGF в контрольной группе ($n = 145$)

Частота гетерозиготного генотипа G/C в основной группе больных розацеа была достоверно выше контрольного значения (48,6 и 20,0 % соответственно; $\chi^2 = 26,0$; $P < 0,05$; OR = 3,8; 95%CI 2,235–6,385). В подгруппах пациентов с различными клиническими формами розацеа гетерозиготный генотип также встречался достоверно чаще, чем в группе популяционного контроля (подгруппа А: 52,0

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGF в подгруппах пациентов

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		C		G/G		G/C		C/C	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
A										
Подгруппа больных с эритематозной формой ($n = 100$)	144	72,0	56	28,0	46	46,0	52	52,0	2	2,0
B										
Подгруппа больных с папуло-пустулезной формой ($n = 40$)	48	60,0	32	40,0	16	40,0	16	40,0	8	20,0

против 20,0 %; $\chi^2 = 27,4$; $P < 0,05$; $OR = 4,3$; 95%CI 2,462, 7,626; подгруппа В: 40,0 против 20,0 %; $\chi^2 = 6,8$; $P = 0,01$; $OR = 2,7$; 95%CI 1,257–5,657). Как показывают результаты анализа, наличие генотипа G/C достоверно увеличивает шанс развития эритематозной формы розацеа в 4,3 раза, а папуло-пустулезной формы – в 2,7 раза. При этом, не удалось выявить значимой различия частоты гетерозиготного генотипа при сравнении изучаемых подгрупп (52,0 и 40,0 %, соответственно; $\chi^2 = 1,6$; $P = 0,2$). В целом, полученные данные свидетельствуют на то, что гетерозиготный генотип полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* вносит значимый вклад в развитие розацеа.

Гомозиготный генотип C/C полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* оказался самым редким в исследованных группах больных и контроля. В контрольной выборке данный генотип встречался всего в 1,4 % случаев, а в основной группе больных розацеа – в 7,1 % случаев. Сравнительный анализ частоты генотипа C/C между этими группами выявил статистически достоверные различия ($\chi^2 = 5,9$; $P = 0,01$; $OR = 5,5$; 95%CI 1,183–25,57). Это означает, что носительство неблагоприятного гомозиготного генотипа C/C обуславливающий повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора, может увеличивать шанс развития розацеа более чем в 5 раз. В подгруппе больных с эритематозной формой розацеа частота генотипа C/C практически не отличалась от данного показателя в контроле (2,0 и 1,4 %; $\chi^2 = 0,1$; $P = 0,7$; $OR = 1,4$; 95%CI 0,202–10,53), тогда как в подгруппе больных с папуло-пустулезной формой заболевания частота данного генотипа была достоверно выше контрольной группы в 17,9 раза (20,0 и 1,4 %, соответственно; $\chi^2 = 21,3$; $P < 0,05$; $OR = 17,9$; 95%CI 3,623–88,19). Риск протекания заболевания в данной форме при носительстве генотипа C/C увеличивается более чем в 17 раз ($\chi^2 = 21,3$; $P < 0,05$; $OR = 17,9$; 95%CI 3,623–88,19). Полученные данные могут свидетельствовать об достоверной ассоциации гомозиготного генотипа C/C, обуславливающий повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора, с формированием розацеа, причем в отношении как

развития заболевания, так и его протекания в папуло-пустулезной форме.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что функционально неблагоприятные генотипы G/C и C/C полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* достоверно чаще наблюдались в основной группе и подгруппах больных по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$). Высокий уровень прогностической ценности полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* позволяют рассматривать его как доминирующий молекулярно-генетический маркер риска развития розацеа.

Выводы. Генетические факторы считаются сильными детерминантами дерматозов, поэтому изучение генетических полиморфизмов, влияющих на ангиогенез, может стать ключом к пониманию механизмов развития розацеа. Несмотря на многофакторную природу розацеа, ведущим механизмом в развитии данной патологии считается сосудистый компонент. Ключевым регулятором ангиогенеза, контролирующим степень васкуляризации кожи и нарушения микроциркуляции, является фактор *VEGF*. Генетическое разнообразие *VEGF* связывают с повышенной предрасположенностью ко множеству ангиогенез-зависимых заболеваний, в числе которых различные формы рака [29, 30], сердечно-сосудистые заболевания [31, 32], эндометриоз [33, 34], диабетическая ретинопатия [35], саркоидоз [36], повторные спонтанные аборты [37] и другие патологии.

В доступной литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных изучению связи полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* с развитием розацеа, однако существуют исследования, показывающие наличие ассоциации данного маркера с другой распространенной формой дерматозов – псориазом [38–40].

В нашем исследовании была впервые изучена частота аллелей и генотипов полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* в сравнительном аспекте среди больных с розацеа и в общей популяции лиц узбекской национальности. В результате исследования была выявлена статистически значимая ассоциация ($P < 0,05$) данного полиморфизма с развитием розацеа.

Поскольку ангиогенез – один из ключевых механизмов, способствующих сосудистому микроциркуляторному нарушению, а *VEGF*

является доминирующим проангидиогенным фактором, то белковые продукты неблагоприятных генотипов (G/C и C/C) полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* представляются нам основными медиаторами нарушений ангиогенеза. При этом, меньший уровень экспрессии *VEGF* при наличии генотипа G/G, по-видимому, и обеспечивает протективное действие данного генотипа в предрасположенности к формированию розацеа и в отношении прогноза развития заболевания.

Полученные данные развивают молекулярно-генетический аспект концепции розацеа, дополняют знания о связи функционально значимых полиморфизмов *VEGF* с васкуло-ассоциированными заболеваниями и об основах патогенеза дерматозов. Кроме того, результаты исследования дают основание для выдвижения гипотезы о доминирующие роли полиморфизма rs2010963 гена *VEGF* в механизме регуляции ангиогенеза при формировании розацеа.

EVALUATION OF THE ROLE
OF POLYMORPHISM rs2010963 OF *VEGF* GENE
IN THE DEVELOPMENT OF ROSACEA
AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICAL
FORMS OF THE DISEASE

O.A. Babajanov, Ch.Ya. Karimov,
S.S. Arifov, K.T. Boboev

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol Str., Tashkent, the Republic of Uzbekistan
Scientific-Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Bunyodkor-43, Tashkent, the Republic of Uzbekistan
Tashkent Institute of Postdiploma Education, 51, Parkent Str., Tashkent, the Republic of Uzbekistan
E-mail: kity_1508@mail.ru, saboboev@mail.ru, arifov1961@rambler.ru

The frequency of genotypic variants of the rs2010963 polymorphism of the gene for vascular endothelial growth factor (*VEGF*) was analyzed in 140 patients with rosacea in 145 conditionally healthy persons of Uzbek nationality. It was shown that the distribution of genotypes in the studied groups corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0,05$). Significant differences in the frequency of occurrence for rs2010963 alleles of the *VEGF* gene were found between groups of patients with rosacea with different clinical forms of the disease and a group of conditionally healthy individuals ($P < 0,05$). Carrying a functionally unfavorable allele 634C *VEGF* in the hetero- or homozygous variant

significantly increases the risk of developing rosacea. The data obtained indicate the association of this DNA locus with the formation of rosacea in the Uzbek population.

ОЦІНКА РОЛІ ПОЛІМОРФІЗМУ rs2010963 ГЕНА *VEGF* В РОЗВИТКУ РОЗАЦЕА І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

O.A. Бабаджанов, Х.Я. Каримов,
С.С. Арифов, К.Т. Бобоев

Проведений аналіз частоти генотипічних варіантів поліморфізму rs2010963 гена судинного ендотеліального чинника зростання *VEGF* (Vascular Endothelial GrowthFactor) у 140 хворих розацеа у 145 умовно здорових осіб узбецької національності. Показано, що розподіл генотипів в дослідженіх групах відповідає рівновазі Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Встановлені значимі відмінності частот тієї, що зустрічається аллелей rs2010963 гена *VEGF* між групами хворих розацеа з різною клінічною формою захворювання і групою умовно здорових осіб ($P < 0,05$). Носительство функціонально несприятливого аллеля 634C *VEGF* в гетеро- або гомозиготному варіанті значимо збільшує ризик розвитку розацеа. Отримані дані свідчить про асоціацію цього ДНК-локуса з формуванням розацеа в узбецькій популяції.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Karpouzis, A., Avgeridis, P., Tripsianis, G., Gatzidou, E., Kourmouli, N., and Veletza, S., Assessment of Tachykinin Receptor 3' Gene Polymorphism rs3733631 in Rosacea, *Int. Sch. Res. Notices*. doi: 10.1155/2015/469402.
2. Woo, Y.R., Lim, J.H., Cho, D.H., and Park, H.J., Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition, *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, no. 9. doi: 10.3390/ijms17091562.
3. Spoendlin, J., Voegel, J.J., Jick, S.S., and Meier, C.R., A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br. J. Dermatol.*, 2012, vol. 167, no. 3, pp. 598–605. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x.
4. Gravina, A.G., Federico, A., Ruocco, E., Schiavo, A., Masarone, M., Tuccillo, C., Peccerillo, F., Miranda, A., Romano, L., de Sio, C., de Sio, I., Persico, M., Ruocco, V., Riegler, G., Loguercio, C., and Romano, M., Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea, *United Eur. Gastroenterol. J.*, 2015, vol. 3, pp. 17–24. doi: 10.1177/2050640614559262.
5. Casas, C., Paul, C., Lahfa, M., Livideanu, B., Lejeune, O., Alvarez-Georges, S., Saint-Martory, C., Degouy, A., Mengeaud, V., Ginisty, H., Durbise, E.,

- Schmitt, A.M., Redouli, D. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp. Dermatol.*, 2012, vol. 21, no. 12, pp. 906–10. doi: 10.1111/exd.12030.
6. Forton, F.M., Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2012 vol. 26, no. 1, pp. 19–28. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04310.x.
 7. Cribier, B., Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013, vol. 27, no. 11, pp. 1336–43. doi: 10.1111/jdv.12121.
 8. Weinstock L.B., Steinhoff, M., Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013 May; 68(5):875–6. doi: 10.1016 /j.jaad.2012.11.038.
 9. Chen, Y., Moore, C.D., Zhang, J.Y., Hall, R.P., MacLeod, A.S., and Liedtke, W., TRPV4 Moves toward Center-Fold in Rosacea Pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2017, vol. 137, no. 4, pp. 801–4. doi: 10.1016/j.jid.2016.12.013.
 10. Nikolakis, G., Zouboulis, C.C., Skin and glucocorticoids: effects of local skin glucocorticoid impairment on skin homeostasis. *Exp. Dermatol.*, 2014, vol. 23, no. 11, pp. 807–8. doi: 10.1111/exd.12519.
 11. Nikolakis, G., Stratakis, C.A., Kanaki, T., Slomins-ki, A., Zouboulis, C.C., Skin steroidogenesis in health and disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2016, vol. 17, no. 3, pp. 247–58. doi: 10.1007/s11154-016-9390-z.
 12. Yamasaki, K., Nardo, A.D., Bardan, A., Murakami, M., Ohtake, T., Coda, A., Dorschner, R.A., Bonnart, C., Descargues, P., Hovnanian, A., Morhenn, V.B., and Gallo, R.L., Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat. Med.*, 2007, vol. 13, no. 8, pp. 975–80. doi: 10.1038/nm1616.
 13. Chang, A.L.S., Raber, I., Xu, J., Li, R., Spitale, R., Chen, J., Kiefer, A.K., Tian, C., Eriksson, N.K., Hinds, D.A., and Tung, J.Y., Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, vol. 135, no. 6, pp. 1548–55. doi: 10.1038/jid.2015.53.
 14. Aldrich, N., Gerstenblith, M., Fu, P., Tuttle, M.S., Varma, P., Gotow, E., Cooper, K.D., Mann, M., and Popkin, D.L., Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol.*, 2015, vol. 151, no. 11, pp. 1213–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2230.
 15. Abram, K., Silm, H., Maaroos, H.I., and Oona, M., Risk factors associated with rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2010, vol. 24, no. 5, pp. 565–71. doi: 10.1111 /j.1468-3083.2009.03472.x.
 16. Steinhoff, M., Schauber, J., and Leyden, J.J., New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, vol. 69, no. 6, S15–26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
 17. Vincenti, V., Cassano, C., Rocchi, M., and Per-sico, G., Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.*, 1996, vol. 93, no. 8, pp. 1493–5.
 18. Brogan, I.J., Khan, N., Isaac, K., Hutchinson, J.A., Pravica, V., and Hutchinson, I.V., Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. *Hum. Immunol.*, 1999, vol. 60, pp. 1245–9. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(99\)00132-9](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(99)00132-9).
 19. Watson, C.J., Webb, N.J., Bottomley, M.J., and Brenchley, P.E., Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 2000, vol. 12, pp. 1232–5. <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0692>.
 20. Rogers, M.S., D'Amato, R.J., The effect of genetic diversity on angiogenesis. *Exp. Cell Res.*, 2005, vol. 312, pp. 561–74. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.10.021>.
 21. Yamasaki, K., Gallo, R.L., The molecular pathology of rosacea. *J. Dermatol. Sci.*, 2009, vol. 55, no. 2, pp. 77–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.04.007.
 22. Smith, J.R., Lanier, V.B., Braziel, R.M., Falkenhag, K.M., White, C., and Rosenbaum, J.T., Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007, vol. 91, no. 2, 226–9. doi: 10.1136/bjo.2006.101121.
 23. Jain, L., Craig, A., Vargo, RomanoDanesi, Tris-tan, M., Sissung, Douglas, K., Price, David Venzon, Jürgen Venitz, William, and Figg, D., The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors. *Mol. Cancer Ther.*, 2009, vol. 8, no. 9, pp. 2496–508. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0302.
 24. Heba H. Al-Habboubi, Mai S. Sater, Ahmad W. Almawi, Ghada M. Al-Khateeb, Wassim Y. Almawi, Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, vol. 22, no. 3, pp. 154–8. doi: 10.1684/ecn.2011.0289.
 25. Al-Khateeb, G.M., Mustafa, F.E., Sater, M.S., Almawi, W.Y., Effect of the functional VEGFA-583C/on vascular endothelial growth factor levels and the risk of recurrent spontaneous miscarriage. *FertilSteril.*, 2011, vol. 95, no. 8, 2471–3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.010.
 26. Wassim, Y., Almawi Fabiola Lisa Saldanha Naeema, A., Mahmood Intissar Al-Zaman Mai, S., Sater Fekria, and E., Mustafa, Relationship between VEGFA

- polymorphisms and serum VEGF protein levels and recurrent spontaneous miscarriage. *Hum. Reprod.*, 2013, vol. 28, no. 10, pp. 2628–35. doi: 10.1093/humrep/det308.

27. Wang, M., Zhou, X., Zhang, H., Liu, R., and Xu, N., Associations of the VEGF level, VEGF rs2010963 G/C gene polymorphism and ankylosing spondylitis risk in a Chinese Han population. // *Immunol. Lett.* 2016;179:56–60. doi: 10.1016/j.imlet.2016.09.003.

28. Gilmar Ferreira do Espírito Santo, Bianca Borsatto Galera, Elisabeth Carmen Duarte, Elisabeth Suchi Chen, Lenuce Azis, Amilcar Sabino Damazo, Gabriela Tognini Saba, Flávia de Sousa Gehrke, Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, and Jaques Waisberg, Prognostic significance of vascular endothelial growth factor polymorphisms in colorectal cancer patients. *World Gastrointest. Oncol.*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 78–86. doi: 10.4251/wjgo.v9.i2.78.

29. Zidi, S., Stayossef, M., Gazouani, E., Mezlini, A., Yacoubi-Loueslati, B., and Almawi, W.Y., Relationship of common vascular endothelial growth factor polymorphisms and haplotypes with the risk of cervical cancer in Tunisians. *Cytokine*, 2015, vol. 74, no. 1, pp. 108–12. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.009.

30. Riera, P., Virgili, A.C., Salazar, J., Sebio, A., Tobeca, M., Sullivan, I., and Páez, D. Genetic variants in the VEGF pathway as prognostic factors in stages II and III colon cancer. *Pharmacogenomics J.*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 556–64. doi: 10.1038/s41397-017-0009-x.

31. Wang, Y., Huang, Q., Liu, J., Wang, Y., Zheng, G., Lin, L., Yu, H., Tang, W., and Huang, Z., Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget.*, 2017, vol. 8, no. 18, pp. 30539–51. doi: [10.18632/oncotarget.15546]

32. Henidi, B., Kaabachi, W., Naouali, A., Kaabachi, S., Zhioua, A., Haj Sassi, F., and Hamzaoui, K., Vascular endothelial growth factor (−460 C/T, +405 G/C, and +936 C/T) polymorphisms and endometriosis risk in Tunisian population. *Syst. Biol. Reprod. Med.*, 2015, vol. 61, no. 4, pp. 238–44. doi: 10.3109/19396368.2015.1041622.

33. Cardoso, J.V., Abrro, M.S., Vianna-Jorge, R., Ferrari, R., Berardo, P.T., Machado, D.E., and Perini, J.A., Combined effect of vascular endothelial growth factor and its receptor polymorphisms in endometriosis: a case-control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2017, vol. 209, pp. 25–33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.046.

34. Han, L., Zhang, L., Xing, W., Zhuo, R., Lin, X., Hao, Y., Wu, Q., and Zhao, J., The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. *J. Diabetes Res.*, 2014, vol. 2014. doi: 10.1155/2014/805801.

35. Pabst, S., Karpushova, A., Diaz-Lacava, A., Herms, S., Walier, M., Zimmer, S., Cichon, S., Nickenig, G., Nöthen, M.M., Wienker, T.F., and Grohé, C., VEGF gene haplotypes are associated with sarcoidosis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 1, pp. 156–63. doi: 10.1378/chest.09-1003.

36. Al-Khurji, A.F. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in Recurrent Spontaneous Abortions in Saudi Women. *J. Immuno. Biol.*, 2017, vol. 2, pp. 120. doi:10.4172/2476-1966.1000120.

37. Qi, M., Huang, X., Zhou, L., and Zhang, J., Four polymorphisms of VEGF (+405C>G, −460T>C, −2578C>A, and −1154G>A) in susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. *DNA Cell Biol.*, 2014, vol. 33, no. 4, pp. 234–44. doi: 10.1089/dna.2013.2252.

38. Lee, Y.H., Song, G.G., Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 14396–405. doi: 10.4238/2015.November.18.3.

39. Bozduman, T., Evans, S.E., Karahan, S., Hayran, Y., Akbiyik, F., and Lay, I., Genetic Risk Factors for Psoriasis in Turkish Population: −1540 C/A, −1512 Ins18, and +405 C/G Polymorphisms within the Vascular Endothelial Growth Factor Gene. *Ann Dermatol.*, 2016, vol. 28, no. 1, pp. 30–9. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.30.

40. Sudhesan, A., Rajappa, M., Chandrashekhar, L., Ananthnarayanan, P.H., Thappa, D.M., Satheesh, S., and Chandrasekaran, A., Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum. Immunol.*, 2017, vol. 78, no. 10, pp. 657–63. doi: 10.1016/j.humimm.2017.08.004.

Поступила в редакцию 02.05.18

После доработки 17.09.18

Принята к публикации 18.05.19