

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ЯКУБОВА АЗИЗАХОН САИДКАСИМОВНА

**ВИТИЛИГО РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИКО-
ИММУНОГЕНЕТИК ВА БИОКИМЁВИЙ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ДАВОЛАШ УСУЛИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Якубова Азизахон Саидкасимовна

Витилиго ривожланишининг клинико-иммуногенетик ва биокимёвий
механизмлари ва даволаш усулини такомиллаштириш. 3

Якубова Азизахон Саидкасимовна

Клинико-иммуногенетические и биохимические механизмы развития
витилиго и усовершенствование метода терапии 21

Yakubova Azizakhon Saidkasimovna

Clinical-immunogenetic and biochemical mechanisms of vitiligo development and
improvement of the therapy method. 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ЯКУБОВА АЗИЗАХОН САИДКАСИМОВНА

**ВИТИЛИГО РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИКО-
ИММУНОГЕНЕТИК ВА БИОКИМЁВИЙ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ДАВОЛАШ УСУЛИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2. PhD/Tib 1177 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Сабиров Улугбек Юсупханович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Вайсов Адхам Шавкатович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: tashpmi@mail.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ кунни тарқатилди.
(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов,
илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Қ. Н. Хаитов,
илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш илмий котиби, тиббиёт
фанлари доктори

Д. И. Ахмедова,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда дерматологик касалликлар орасида витилигога чалинганлар сонининг тобора ортиб бораётганлиги кузатилмоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «... витилигонинг аҳоли ўртасида тарқалганлик даражаси 0,5–2,0% бўлиб, тери касалликлари орасида ушбу дерматозга чалинганларнинг умумий сони 8,2% ни ташкил этади...»¹. Замонавий қарашларга кўра «...витилиго барча этник гуруҳлар орасида кузатилади ҳамда бу патология катталар ва болалар, эркаклар ва аёллар, барча ирқ ва тери фототипларида учрайди...»². Касалланиш даражасининг, айниқса, меҳнатга лаёқатли шахслар орасида ўсиши, узоқ давом этиши, даволаш самарадорлигининг пастлиги, нейрпсихологик зўриқтириш, ушбу патологияга чалинган беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши, этиопатогенетик механизмлари ўрганилмаганлиги, даволашнинг самарали усуллари яратилмаганлиги, бу эса витилигони эрта ташхислаш, даволаша ва профилактика усуллари самарадорлигини оширишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда витилиго келиб чиқишининг клиник, молекуляр-генетик, этиологик ва патофизиологик хусусиятларини аниқлаш, даволашнинг юқори самарадорлигига эришишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, витилиго ривожланишининг кўзгатувчи омилларни ўрганиш, меланогенезга таъсир қилувчи биокимёвий жиҳатлар, касалликнинг шаклланиши ва клиник кечишида турли популяцияларда номзод генларнинг аллел ва генотипик вариантлари аҳамиятини баҳолаш, биокимёвий ва молекуляр генетик тадқиқотлар асосида витилиго ривожланиши ва клиник кечиши хавфини эрта ташхислаш ва башоратлаш, шунингдек, даволаш алгоритмларини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...диагностика ва даволашнинг замонавий усуллари жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»³га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида турли тери касаликлари тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш, даволаш ва профилактиканинг самарали усуллари ишлаб чиқариш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига

¹ United Nations, 2018. www.who.int/maternal

² Bergqvista Ch., Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020;236:571–592

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 11 ноябрдаги ПҚ-6-сон « Аҳолига тиббий хизматлар кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш соҳасида кадрлар салоҳиятини янада оширишга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Европа дерматовенерологлар ассоциацияси олимлари илмий мақолаларида: витилиго ривожланишининг сабаблари ва ўзгарган жараёнларни нормаллаштиришга қаратилган даво усулига ёндошув қандай бўлиши керак, каби саволлар хали ҳам муҳокама қилинмоқда. Сўнгги йилларда, кўп изланишлар витамин D (VD) нинг фаол тури витилигонинг патогенези, клиник кечиши ва даволашда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди (Al Ghamdi K. et al. 2013). Ушбу витамин меланоцитлар дифференцировкаси ва пролиферациясида фаол иштирок этади ва хужайралар деструкциясидан ҳимоя қилади. Изланувчилар ўтказилган тизимли муҳокама ва мета-таҳлил натижаларига кўра, витилиголи беморларда 25-hydroxyvitamin D миқдори сезиларли даражада пасайган деган хулосага келишди (Varikasuvu S.R., Aloori S. et al. 2021). Бунга қарама қарши равишда бошқа муаллифлар, витамин D миқдорининг витилиголи беморлар ва шартли соғлом инсонлар ўртасида статистик жихатдан фарқ аниқлай олмадилар (Upala S, Sanguankeo A. 2016). Шу муносабат билан, витилиго ривожланишида витамин D миқдорининг аҳамияти касаллик ривожланишидаги хавф омиллари масаласини ўрганиш муҳим бўлиб ҳисобланади

Хорижий муаллифларнинг маълумотига кўра, витилиго ривожланиш хавфи ва VDR полиморфизми (FokI, BsmI, ApaI and TaqI) ассоциациясини ўрганишда, BsmI-B, ApaI-A и TaqI-t аллелларида витилиго ривожланиш хавфи сезиларли даражада камайиши аниқланди (Li K., Shi Q., et al. 2012). Муаллифлар, VDR полиморфизмлари 25 (OH) D кўрсаткичига билан боғлиқ ва хитой аҳолисининг витилигога генетик мойиллиги мавжуд деган хулосага келишган. Ҳозирги кунда, яллиғланиш чақирувчи интерлейкин-17 (IL-17) айрим иммун тизимига боғлиқ аутоиммун касалликлар патогенезидаги, шу жумладан витилиго ривожланишидаги иштироки олимлар эътиборини жалб этмоқда (Karagün E, Ergin C. et al. 2016). Аммо, адабиётларда патофизиологик жараёнларда ушбу яллиғланиш келтириб чиқарувчи цитокиннинг аҳамияти

аниқланмаган.

Ўзбекистон олимлари витилигонинг тарқалиши, этиологик омиллари, патогенетик механизмларини ўрганиш бўйича Ваисов А.Ш (1989), С.С. Арифов (1994), М.И. Абдуллаев (2005), Б.Т. Саатов (2018), Б.А. Тоиров (2021) илмий изланишлар олиб боришмоқда, бироқ, витилигони ривожланиш хавфини прогнозлаш ва даволаш масалалари уни янада такомиллаштиришни талаб этади. Витилгонинг турларида витамин D ҳамда оксидловчи стресс ҳолатини IL-17 ва VDR генлари полиморфизмида аллел ва генотипик вариантларининг учраш частотаси билан боғлиқлигини ўрганиш ушбу касаллик ривожланишининг патофизиологик жиҳатларини янада чуқурроқ тушунишга имкон беради.

Ўзбек миллатига мансуб витилиголи беморларда ген полиморфизмлари (VDR ва IL-17) ва витамин D миқдори ўртасидаги боғлиқлик адабиётларда акс этмаган. Витилигони даволаш масаласи мураккаблигича қолмоқда. Даволаш натижасида беморлар доим ҳам соғайиш кузатимлмайдди, баъзан касаллик зўрайиши ҳам мумкин. Шу сабабли замонавий даволаш усуллари на беморлани, на шифокорларни тўлиқ қониқтирмайдди. Касаллик асосан аҳолининг меҳнатга лаёқатли ёшда кўп учраши, касалликнинг этиопатогенетик механизмлари тўлиқ ўрганилмаганлиги ҳамда самарли даволаш усуллари ишлаб чиқилмаганлиги дерматовенерологиянинг энг муҳим муаммоси бўлиб қолмоқда. Шунинг учун ҳисобга олган ҳолда, витилигонинг патогенезини молекуляр-генетик, клиник ва биокимёвий нуқтаи назардан ёритиб бериш, касаллик ривожланишини прогнозлаш ва даволаш профилактик чоралари ҳамда комплекс ва индивидуаллаштирилган даволаш усуллари ишлаб чиқиш зарурати мавжуд.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази режасига мувофиқ «Ташхис қўйиш, даволаш ва касаллик олдини олишнинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш» (2019–2021) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади витилиго патогенези ва клиник кечишида клиник-иммуногенетик ва биокимёвий кўрсаткичларнинг ролини ўрганиш ва олинган маълумотлар асосида касалликнинг клиник кечишини башоратлаш ҳамда даволаш усулини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

витилиго ривожланиши ва клиник кечишида иштирок этувчи омилларни аниқлаш;

витилиголи беморларда IL – 17 ва VDR генлар полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари учраш частотасини ва қон зардобиди D витамини ва оксидловчи стресс ҳолатини баҳолаш;

D витамини ва оксидловчи стресс ҳолати билан боғлиқ IL – 17 ва VDR генетик маркерларининг витилиго ривожланишига боғлиқлигини аниқлаш;

касаликнинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда витилиголи беморларда генетик ва биокимёвий маркерларнинг прогностик мезонларини ишлаб чиқиш;

ўрганилаётган генлар полиморфизмида генотипик турларнинг учраш даражасига боғлиқ ҳолда ўтказилган даволаш самарадорлигини баҳолаш ҳамда клиник, биокимёвий кўрсаткичлар асосида витилигони даволашнинг самарали усулини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида 2020–2021 йиллар оралиғида даволанган 133 нафар беморлар, ҳамда 92 нафар соғлом инсонлар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунофермент текширувлар учун периферик қон материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунофермент, статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

витилигонинг ривожланиши ва клиник кечишидаги VDR гени BsmI с.IVS7 G>A полиморфизмининг А аллел варианты ташувчилари ўртасидаги боғлиқлиги (OR=1.5; 95% CI:0.915-2.32), жумладан витилиго ривожланиш хавфининг ортиши, айниқса витилигонинг носегментар тури билан ассоциацияланиши ($\chi^2=2.8$; OR=1.5; 95% CI:0.92-2.61) исботланган;

VDR генининг G>A ва IL – 17 генининг G-197A полиморизми гетерозигот вариантлари комбинацияси витилигонинг молекуляр механизмида синтроп таъсир кўрсатиши ва витилиго ривожланиш хавфини уч баробаргача ошириши ($\chi^2=6.0$; p=0.01; OR=3.0; 95% CI:1.21–7.618) исботланган;

витилиго турларининг ривожланиши ва клиник кечишида D витаминининг аҳамияти, ҳамда малондиалдегиднинг салбий корреляцияси ва супероксид дисмутаза фаоллигининг қон зардобидаги D витамини миқдори билан ижобий боғлиқлиги исботланган;

витилиголи беморлар қон зардобида оксидловчи стресс, антиоксидант ҳолат ва D витамини билан IL – 17 ҳамда VDR ген полиморфизмлари ўртасидаги боғлиқлик исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

витилиго ривожланишини прогностлаш, эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларига йўналтирилган комплекс ёндашув ишлаб чиқиш тартиби асосланган;

олинган натижалар витилиго ривожланишининг молекуляр ва генетик механизмларини тушунишга, янги прогностлаш алгоритмининг ҳамда даволаш ва профилактика чора-тадбирлари учун мослаштирилган ёндашув ишлаб чиқиш учун асосланган;

витилигони даволашда ишлаб чиқилган патогенетик усул дерматовенерология муассасаларида синовдан ўтказилган, амалиётга тадбиқ этилган ва унинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умум клиник, молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунофермент, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти витилигонинг юзага келиши ва клиникасини башоратлаш, витилигога ўхшаш тери касалликлари келиб чиқишининг наслий мойиллик структураси тушунчасига ойдинлик киритиш усуллари ишлаб чиқилганлиги, беморларда витамин D миқдори ва оксидатив стресс (МДА, СОД) ҳолатининг тадқиқ этилаётган генлар (VDR, IL-17) полиформизмига боғлиқлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти касалликни эрта прогнослаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган. Комплекс антиоксидант ва витамин D сақловчи дори воситаларини қўллаш орқали витилигони комплекс даволаш усули ишлаб чиқилди. Тавсия этилган даволаш усули хавфсиз ва юқори самарали бўлиб, ушбу усул дерматокосметология амалиётида кенг фойдаланиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Витилиго ривожланишининг клиник-иммуногенетик ҳамда биокимёвий механизмлари ва даволаш усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

витилигони самарали ташхислаш ва даволаш алгоритмларидан фойдаланиш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида «Витилиго патогенезида D витаминининг роли ва даволашнинг комплекс усулини ишлаб чиқиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 ноябрдаги 8н-р/443-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома витилиголи беморларда эрта ташхислаш, даволаш самарадорлигини ошириш, уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаниш муддатини қисқартириш имконини берган;

витилиго касаллигининг ривожланишида клиник-генетик, иммунофермент ва биокимёвий механизмларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Тиббиёт ҳодимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази дерматовенерология ва косметология кафедраси ўқув жараёнига, шунингдек, Жиззах ҳамда Тошкент вилоят тери ва таносил диспансерларининг клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 1 мартдаги 08-09/6606-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари даволаш самарадорлигини ошириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий сарф харажатларни 1,2 баробар қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси Мазкур тадқиқот натижалари 15 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 13 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 21 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 та республика, 1 та Scopus журналида мақола чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 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 очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Витилиго касаллигининг тарқалиши, этиологияси ва патогенези**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида витилиго касаллигининг этиологияси, патогенези, ички аъзоларнинг аҳамияти, D витаминининг аҳамияти, касалликнинг патогенези ва клиник кечишида оксидловчи стресс ва антиоксидант тизимнинг роли ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари, шунингдек, унинг келиб чиқишида генетик омилларнинг ўрни таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Меланогенез патофизиологиясида иштирок этувчи генлар ва цитокинлар генетик полиморфизмининг аҳамияти, турли патологиялар, хусусан, витилиго касаллигининг ривожланишида организмнинг генетик ва биокимёвий кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик атрофлича таҳлил қилинган. Витилигони даволашнинг замонавий методлари изоҳланиб, мазкур тери касаллигига доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

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

Тадқиқотга витилигонинг турли шакллари билан оғриган ҳамда 2020–2021 йилларда РИДВваКИАТМ давлат муассасаси 1-дерматология бўлимида стационар даволанган 7–68 ёш оралиғидаги 133 нафар бемор жалб этилди. Уларнинг ўртача ёши $39,0 \pm 1,9$ ёш бўлиб, 86 нафари (66,7%) меҳнатга лаёқатли

(16–60) ёшда. Беморларнинг 63 нафари (47,4%) аёл ва 70 нафари (52,6%) эркак. Эркаклар ва аёллар ўртасидаги нисбат 1:1,1 ни ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги бўйича энг юқори кўрсаткич (20,3%) 1 йилдан 5 йилгача ҳамда ёш гуруҳи бўйича 11–20 ёш оралиғида бўлди.

Витилиго билан оғриган беморларда терининг фототиби Фицпатрик Т. (1987) бўйича аниқланди.

Липидларнинг перекисли оксидланишини (ЛПО) интенсивлигини ўрганиш унинг якуний маҳсулоти – малондиалдегид (МДА) ни текшириш орқали амалга оширилди. Супероксид дисмутаза (СОД) фаоллиги Е.В. Макаренко томонидан таклиф этилган усул (1988) орқали аниқланади. Шу каби кўрсаткичлар соғлом шахсларда ҳам (назорат гуруҳи) ўрганилди.

Витилиголи беморлар ва соғлом шахсларнинг қон зардобидидаги D витамини миқдори, 25-ОН D витамини рақобатбардошлик тамойилига асосланиб қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил (ИФТ) тест усулида аниқланди.

Витилиго билан касалланган беморлар ва шартли соғлом донорлардан олинган биоматериалларнинг молекуляр-генетик текшируви РИГИАТМ молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар бўлимида (проф. Х.Я. Каримов раҳбарлигида) амалга оширилди. IL – 17 ва VDR генларининг генетик маркерлари витилиго билан касалланган беморларнинг периферик қон лимфоцитларидан ажратиб олинган 95 та ДНК намунаси ва 92 нафар ўзбек миллатига мансуб, қариндош бўлмаган шартли соғлом донорлар олинган қон зардобиди бўйича ўрганилди (назорат намунаси). Беморларнинг периферик қони ҳамда амалий соғлом шахслардан ДНК ажратиш умумқабул қилинган методологияга мувофиқ амалга оширилди.

Касалликнинг оғирлик даражаси International Vitiligo Score Working group Construction and copyright of the VES calculator (2017) томонидан таклиф этилган VES калкулятори ёрдамида аниқланди.

Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили жараёнида қўлланиладиган амалий дастурлар пакети ёрдамида уларнинг ўртача арифметиклиги (M), ўртача квадратик оғиш (y), стандарт хатолик (m) ва нисбий қийматларлар (частота, %) ҳисоблаб чиқилиб, статистик ишлов берилди. Статистик нуқтаи назардан муҳим ўзгаришлар сифатида ҳаққонийлик даражаси сифатида $p < 0,05$ қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Витилиголи беморларнинг клиник характеристикаси**» деб номланган учинчи бобида витилиго касаллигининг келиб чиқиши ёхуд ривожланишига сабаб бўлган асосий омиллар, витилиго билан бирга кечадиган касалликликлар таҳлил қилиниб, беморларда касалликнинг клиник кўриниши ва кечишини ҳисобга олган ҳолда витилиго турларга ажратилди. Касалликнинг бошланишини таҳлил қилинганда 110 нафар (82,7%) бемор витилигонинг келиб чиқишини турли сабаблар билан боғлаб кўрсатди, жумладан, уларнинг 51 нафари (38,3%) – асабийлашиш-психик ва стрессли вазиятлар, 16 нафари (12,0%) – ирсий мойиллик, 12 нафари (9,0%) – ички аъзолар патологияси, 10 нафари (7,5%) – механик ва жисмоний жароҳатлар, 8 нафари (6,0%) – гижжа инвазияси, 7 нафари (5,3%) –

қалқонсимон без касалликлари, 6 нафари (4,5%) – қуёш инсоляция билан боғлади. Қолган 23 нафар (17,3%) бемор витилиго сабабини кўрсата олмадилар.

Тадқиқотга жалб этилган 133 нафар бемордан 42 нафарида (31,6%) витилигонинг сегментар тури, 91 нафарида (68,4%) – носегментар тури ташхисланди. Касалликнинг сегментар тури жинс бўйича тенг тақсимланган, яъни ҳар бир гуруҳда беморлар сони 21 нафардан. Носегментар турида эса эркаклар аёллардан сон жиҳатдан бироз устунликка эга бўлди (1,2:1). Витилиго билан касалланган 98 нафар (73,7%) беморда йўлдош касалликлар аниқланди ва улар витилиго турига кўра фарқланди. Ёндош касалликларни ўрганилганда, касалликнинг сегментар турида неврологик (52,4%), меъда-ичак тракти касалликлари (23,8%) ташхиси носегментар турдаги беморларга нисбатан кўпроқ (мос ҳолда 9,9% ва 20,9%) аниқланди. Эндокрин тизим патологиялари (30,8%), аутоиммун касалликлар (3,3%) ва ревматологик патологиялар (2,2%) носегментар турдаги беморларда кўпроқ кузатилди. Депигмент доғларнинг жойлашиши ўрганилганда касалликнинг сегментар тури бўлган беморларда 47,6% ҳолатда – юз, бўйин ва бошнинг сочли қисми терисида, 21,4% ҳолатда – танада ва 28,6% ҳолатда – қўл ва оёқда жойлашганлиги қайд этилди. Носегментар турдаги беморларнинг 51,6% ида депигмент ўчоқлар танада, 25,2% ида – қўл ва оёқларда, 22% ида – юз, бўйин ва бош терисида жойлашган. Кўриш мумкинки, касалликнинг ҳар иккала турида ҳам патологик элементлар жойлашиши сезиларли даражада фарқланди. Терининг депигмент соҳаларида соч толаларининг рангсизланиши касалликнинг сегментар тури бўлган 21 нафар (50%), носегментар тури бўлган 10 нафар (11%) беморда кузатилди.

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқот натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида молекуляр-генетик ва биокимёвий тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Биокимёвий тадқиқотларда малондиалдегид миқдори, СОД фаоллиги, иммунофермент текширувда эса D витамини даражаси ўрганилди. Витилиго билан оғриган 116 нафар беморнинг қон зардобидаги D витамини миқдори иммунофермент текширув усулида касалликнинг давомийлиги, клиник кўриниши, кечиши ва беморлар ёшига кўра ўрганилди.

Беморларнинг 64 нафари эркаклар (55,2%) ва 52 нафари аёллар (44,8%) бўлди. Қон зардобида D витамини танқислиги витилиго билан оғриган 74 нафар (63,8%) беморда аниқланди ва унинг ўртача қиймати $12,3 \pm 0,43$ нг/мл ни ташкил этди ва назорат гуруҳидан статистик жиҳатдан ишончли фарқларга эга бўлди ($35,4 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,001$). Шунга кўра 30 нафар (25,9%) беморда D витамини даражаси организмда ушбу витаминнинг етарли бўлмаган миқдорига ($24,3 \pm 0,80$ нг/мл) тўғри келади ва назорат гуруҳига нисбатан ишончли паст бўлди ($35,4 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,001$). 12 нафар (10,3%) беморда D витамини миқдори 30 нг/мл га тенг ёки ундан юқори бўлиб, бу витаминнинг етарли даражасига тўғри келди ва статистик жиҳатдан назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқ қилмади ($35,4 \pm 1,2$ нг/мл, $p > 0,05$) (1-жадвал).

Витилиголи беморлар витамин D миқдориغا нисбатан тақсимоти (нг/мл)

Витамин D миқдори	M±m	Беморлар сони	
		абс.	%
Назорат гуруҳи	35,4±1,2	42	100
Витилиголи беморлар	18,2±0,58*	116	100
<20 нг/мл -танқислик	12,3±0,43*	74	63,8
21-29 нг/мл –етишмовчилик	24,3±0,80*	30	25,9
≥ 30 нг/мл – етарлича	39,7±1,4	12	10,3

Изох: *-ишончилилик кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан олинган (*-p<0,001)

Липидларнинг переокисли оксидланиши якуний маҳсулоти бўлган малондиалдегид текшируви шуни кўрсатдики, витилиголи беморлар қон зардобдаги малондиалдегид (МДА) даражаси (1,45±0,01 нмоль/мл) соғлом шахслардаги ушбу кўрсаткичга нисбатан ишончли юқори бўлди (1,24±0,02 нмоль/мл, p>0,001). Шунингдек, витилигонинг сегментар ва носегментар турлари билан ҳам назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан МДА (p>0,001) миқдорининг статистик жиҳатдан ишончли ўсганлиги кузатилди.

Супероксид дисмутаза (СОД) ёрдамида антиоксидант фаоллик ҳолати ўрганилганда ушбу фермент миқдори витилиго билан касалланган беморларда (44,95±0,85 ш.б.) назорат гуруҳига нисбатан пасайганлиги аниқланди (54,12±0,59 ш.б., p<0,001). Витилигонинг сегментар туридаги беморларда СОД фаоллиги (48,94±0,80 ш.б) назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли паст бўлди (54,12±0,59 ш.б., p<0,01). Шунингдек, носегментар турдаги витилиголи беморларда СОД миқдори (42,44±1,19 ш.б.) назорат гуруҳи кўрсаткичиги нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли пасайганлиги кузатилди (54,12±0,59 ш.б., p<0,001).

Витилиго билан касалланган беморларда D витамини ҳолатига боғлиқ ҳолда МДА ва СОД кўрсаткичларини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. D витамини танқислиги кузатилган беморларда МДА миқдори (1,43±0,05 нмоль/мл) статистик жиҳатдан сезиларли ўсганлиги (p<0,05) ва СОД фаоллигининг (45,88±1,6 ш.б., p<0,001) назоратга гуруҳига нисбатан (мос ҳолда 1,24±0,04 нмоль /мл, 54,12±1,9 ш.б) сезиларли даражада камайганлиги кузатилди (2-жадвал).

Шундай қилиб, D витамини етишмовчилиги бўлган беморларда МДА миқдори 1,48±0,05 нмоль/мл, СОД эса 44,29±1,5 ш.б. ташкил этди ва бу назорат кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қилди (p<0,01). D витамини миқдори етарли даражада бўлган беморларда МДА (1,40±0,05 нмоль/мл) миқдори назорат кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан фарқ қилмади, бунга қарама-қарши ўлароқ, D витамини етарли даражада бўлган беморларда СОД миқдори (40,2±1,3 ш.б.) назорат кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан юқори бўлди (p<0,001). Шунга кўра айтиш

мумкинки, олинган маълумотлар D витамини антиоксидант таъсирга эга эканлигини тасдиқлайди.

2-жадвал

Витилиголи беморларда МДА ва СОД кўрсаткичларининг витамин D миқдори билан боғлиқлиги.

Витамин D миқдори	МДА $M \pm m$	Назорат гуруҳи	СОД $M \pm m$	Назорат гуруҳи
< 20 нг/мл (Вит D танқислиги)	1,435±0,049*	1,24±0,043	45,88±1,6**	54,12±1,9
21-29 нг/мл (Вит D етишмовчилиги)	1,483±0,051**		44,29±1,5***	
≥ 30 нг/мл (Вит D миқдори етарли даражада)	1,401±0,046*		40,2±1,3***	

Изох: *-ишончилилик кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан олинган (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$)

IL – 17A генининг G-197A ва Bsm1 c.IVS7 G>A генининг VDR генлар полиморфизми 95 нафар беморда текширилди. IL – 17A гени G-197A полиморфизми текширувида аниқландики, витилиго билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳ намунасида доминант G197 аллел назорат гуруҳига нисбатан (мос ҳолда 66,3% га қарши 69,6%; $\chi^2=0,4$; $p=0,5$) статистик жиҳатдан ишончсиз даражада пастлиги кузатилди. Минор аллел – 197A эса, аксинча, витилиго билан оғриган беморларда назорат намунаси вакилларига нисбатан кўпроқ кузатилди (мос ҳолда 33,7% қарши 30,4%; $\chi^2=0,4$; ва $p=0,5$) (3-жадвал).

3-жадвал

Витилиголи беморлар ва назорат гуруҳида IL-17A гени G-197A полиморфизмининг аллел ва генотиплари учраш частотаси

N	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар учраш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий (n=95)	126	66,3	64	33,7	39	41,0	48	50,5	8	8,4
A	Носегментар (n=60)	74	61,7	46	38,3	21	35	32	53,3	7	11,7
B	Сегментар (n=35)	52	74,3	18	25,7	18	51,4	16	45,7	1	2,9
2	Назорат гуруҳи (n=92)	128	69,6	56	30,4	43	46,7	42	45,6	7	7,6

Шунингдек, IL – 17A генининг G-197A полиморфизми текширилганда аллел ва генотипик вариантларнинг учраш частотаси витилиго билан оғриган

беморлар гуруҳи ҳамда назорат гуруҳидан олинган намуналарда сезиларли фарқларга эга бўлмади ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$). IL – 17A гени G-197A полиморфизмининг A/A гетерозигот генотиби частотаси витилиголи беморларда назорат гуруҳига нисбатан бироз пасайганлиги қайд этилди (мос ҳолда 2,9% қарши 7,6%) ва бу ушбу генотипда витилиго ривожланиш хавфи ортишини кўрсатади.

Шартли соғлом донорлар орасида G/G генотиби ташувчисининг нисбати витилиголи беморларга нисбатан бир мунча юқори эканлиги аниқланди (мос ҳолда 46,7% қарши 41,0%; $\chi^2 = 0,6$; $p = 0,4$) ва бу ушбу генотипнинг витилиго ривожланишига протектив таъсири билан боғлиқ эмас (OR=0,9 да 95% CI: 0,55–1,33).

Беморларнинг NSV ва SV гуруҳлари орасида IL – 17A гени G-197A локуси аллел ва генотиплар частотаси қиёсий таҳлил қилинганда аллелларнинг сезиларли фарқларга мойиллиги аниқланди. NSV гуруҳидаги беморларда назорат гуруҳига нисбатан гетерозигот минор вариант 197A аллели частотасининг ошиб бориш тенденцияси кузатилди (38,3% қарши 30,4%, мос равишда $\chi^2 = 2,0$; $p = 0,2$).

Тадқиқотдан олинган натижалар витилигонинг шаклланиши ва клиник кечиши ҳамда VDR генининг Bsm1 с.IVS7 G>A полиморфизми ташувчанликка мойил аллел вариантлари ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (OR=1,5; 95% CI:0,915–2,32). Беморларнинг асосий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан гомозигот G/G генотиби частотасининг камайишиб бориши аниқланди (мос ҳолда 47,4% қарши 59,8% га; $\chi^2 = 2,9$; $p = 0,1$) ва ушбу генотипда витилигога мойиллик хавфи назорат гуруҳига нисбатан 0,6 баробар паст бўлди (OR=0,6; 95% CI:0,339–1,079). A аллел варианты витилиго ривожланиш хавфининг ортиши ва NSV билан ассоциацияланади ($\chi^2 = 2,8$; OR=1,5; 95% CI:0,92–2,61), бу ушбу аллел варианты ташувчиларида тери пигментацияси бузилишга мойилликни тасдиқлайди (4-жадвал).

3-жадвал

Витилиголи беморлар ва назорат гуруҳида VDR гени Bsm1 с.IVS7 G>A полиморфизмининг аллел ва генотиплари учраш частотаси

N	Гуруҳлар	Аллелар частотаси				Генотиплар учраш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n=95)	134	70,5	56	29,5	45	47,4	44	46,3	6	6,3
a	Носегментар (n=60)	83	69,2	37	30,8	28	46,7	27	45,0	5	8,3
b	Сегментар (n=35)	51	72,9	19	27,1	17	48,6	17	48,6	1	2,9
2	Назорат гуруҳи (n=92)	143	77,7	41	22,3	55	59,8	33	35,9	4	4,3

VDR генининг минор А аллели статистик аҳамиятга эга бўлмаган ҳолда (OR=1,5, юқори ишонч интервалида 95% CI:60,92–2,61) NSV ривожланишини рағбатлантирувчи таъсирга эгаллиги аниқланди ($\chi^2=2,8$; $p=0,1$). Аксинча, майор G аллели NSV (OR=0,6)га нисбатан протектив хусусиятларга эга. Шунингдек, VDR гени BsmI с.IVS7 G>A полиморфизми ва вителигонинг SV тури ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланмади.

Вителиго ривожланиш хавфида VDR гени G>A ва IL – 17 гени G-197A полиморф вариантларининг «ўзаро ген-генлар таъсири» шаклидаги муҳим синтроп таъсири аниқланди. Ушбу локусларнинг иккита гетерозигот генотипик вариантлари комбинацияси вителиго ривожланиш хавфини 3 баробар оширди ($\chi^2=6,0$; $p=0,01$; OR=3,0; 95% CI:1,21–7,618).

IL – 17 гени G-197A полиморфизми ва оксидловчи стресс тизимининг антиоксидант фаоллиги билан боғлиқ ҳолатни вителиго касаллигида ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. Яллиғланиш келтириб чиқарувчи IL – 17 ген номутанасоблиги ва перекисли оксидланиш кучайиши яллиғланиш жараёнининг ривожланишига олиб келади.

IL – 17 гени G-197A полиморфизми A/A генотип ташувчи вителиголи беморларнинг умумий гуруҳига нисбатан таққосланганда МДА нинг ($1,64\pm 0,06$ нмоль /мл, $p<0,05$) статистик жиҳатдан сезиларли ошганлиги ($30,93\pm 1,0$ ш.б.; $p<0,001$) ва СОД фаоллигининг ишончли пасайганлиги кузатилди (мос ҳолда $1,45\pm 0,05$ нмоль/мл ва $44,95\pm 1,5$ ш.б. мос равишда). G/G ва G/A генотип ташувчи беморларда МДА миқдори ва СОД фаоллиги вителиголи беморларнинг умумий гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан фарқ қилмади.

Вителиго билан оғриган беморлар қон зардобидида МДА миқдори ва СОД фаоллиги VDR гени BsmI с. IVS7 G>A полиморфизми генотипларини ҳисобга олган ҳолда ўрганилганда VDR гени BsmI с. IVS7 G>A полиморфизми A/A генотипида МДА миқдори энг юқори ($1,66\pm 0,059$ нмоль/мл, $p<0,05$) ва СОД фаоллиги жудаям ($33,61\pm 1,1$ ш.б.), $p<0,001$) паст кўрсаткичларга эга бўлди ва улар статистик жиҳатдан вителиголи умумий гуруҳдан сезиларли даражада фарқ қилди.

Вителигонинг турли клиник шакллари аниқланган беморлар қонидаги D витамини миқдорининг IL–17 ген G-197A полиморфизми генотипларига боғлиқлиги ўрганилганда A/A генотип ташувчиларида ушбу витамин миқдорининг энг паст даражаси аниқланди ($18,05\pm 0,72$ нг/мл), бундан ташқари G/G ва G/A генотип кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан фарқ қилди ($p<0,001$). Вителигонинг сегментар тури билан оғриган G/G ва G/A генотипларини ташувчи беморларда ушбу витамин даражаси организмнинг етарлича таъминланмаганлиги чегарасида бўлди ва $24,1\pm 0,92$ нг/мл ва $24,8\pm 0,97$ нг/мл ни ташкил этди, бу A/A генотипига нисбатан ($19,7\pm 0,0$ нг/мл) статистик ишончли юқори ($p<0,001$).

Вителиголи беморларда D витамини миқдори VDR гени BsmI с. IVS7 полиморфизми генотипларини ҳисобга олган ҳолда ўрганилганда ушбу ген A/A генотип ташувчи беморларида D витамини миқдорининг танқислиги қайд этилди ($14,9\pm 0,56$ нг/мл), бундан ташқари D витамини миқдори

етишмовчилиги кузатилган G/G ($21,87 \pm 0,8$ нг/мл) ва G/A ($20,13 \pm 0,75$ нг/мл) генотипли беморларга нисбатан сезиларли даражада статистик фарқларга эга бўлди ($p < 0,001$).

VDR гени BsmIc. IVS7 полиморфизми генотипларига боғлиқ ҳолда витилигонинг турли клиник шаклларида D витамини миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, сегментар типдаги A/A генотип сақловчи беморларда ($16,08 \pm 0,0$ нг/мл) D витаминининг миқдори G/G ($21,85 \pm 0,8$ нг/мл) ва G/A ($22,47 \pm 0,85$ нг/мл) генотипли беморларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли фарқларга эга бўлди ($p < 0,001$). Бундан ташқари носегментар типда D витамини танқислиги G/A ($17,79 \pm 0,66$ нг/мл) ҳамда A/A генотипларида ($13,79 \pm 0,52$ нг/мл) ҳам қайд этилди. Ушбу маълумотлар G/G генотипли ($21,9 \pm 0,79$ нг/мл) беморлардан олинган кўрсаткичлардан статистик жиҳатдан фарқ қилди ($p < 0,001$).

Диссертациянинг «Клиник-генетик ва биокимёвий кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда витилигони даволаш усулларини такомиллаштириш» деб номланган бешинчи бобида витилигони даволашда ишлаб чиқилган усул самарадорлигини ўрганиш натижалари батафсил баён этилган. Бундан ташқари ушбу бобда биокимёвий (малондиалдегид, супероксид дисмутаза) ва иммунофермент (D витамини) кўрсаткичларининг даволаш жараёнидаги динамикаси ва IL – 17 ва VDR ген полиморфизмларига боғлиқ ҳолда витилиго билан оғриган беморларда даволаш самарадорлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тадқиқотга жалб этилган витилиголи 133 нафар бемор тавсия этилган даволашга боғлиқ ҳолда ёш, жинс, касалликнинг клиник шакли, касалликнинг давомийлиги ва оғирлик даражасига кўра иккита бир хил гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳдаги беморлар дерматовенерологияда текшириш ва даволаш стандартларига (2019) мувофиқ анъанавий усулда даволанди. Беморларнинг иккинчи гуруҳи эса тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ишлаб чиқилган даволаш усулига кўра D витамини миқдорини коррекциялаш учун Детримакс (хлекальциферол) ва оксидловчи стрессни нормаллаштириш учун антиоксидант сифатида Веторон (токоферол ацетат, С витамини, бетакаротен) дори воситаларини қабул қилди. Маҳаллий даво сифатида витилигонинг чегараланган шаклида (депигмент ўчоқ тана юзасининг 20% гача қисмида бўлганда) 308 нм тўлқин узунлигидаги эксимер нури ва тарқалган шаклида (депигмент ўчоқ тана юзасининг 20% дан ортиқ қисмида бўлганда) 311 нм тўлқин узунлигидаги тор тармоқли ўрта тўлқинли ультрабинафша нури белгиланди.

Иккала гуруҳда ҳам даволаш самарадорлиги тўртта даволаш курсидан кейин баҳоланди. Анъанавий даволаш усулини тўрт курс қабул қилган 61 нафар витилиголи беморларнинг 26 нафар (42,6%)ида мусбат натижа (4 нафар (6,5%)ида клиник соғайиш ва 22 нафар (36,1%)ида жудаям яхшиланиш), 20 нафар (32,8%)ида яхшиланиш ҳолати қайд этилди, 13 нафар (21,3%) беморда даволаш самарасиз кечди ва 2 нафар (3,3%) беморда теридаги патологик жараён ёмонлашди. Анъанавий даволаш жараёнида 6 нафар (9,8%) беморда фототерапиядан кейин буллёз дерматит кўринишидаги асоратлар кузатилди.

Буллёз дерматит асорати йўқолгандан кейин 2 нафар беморда кучли репигментация ва 4 нафар беморда кам сонли репигментация ўчоқлари аниқланди. Бундан ташқари кўнгил айланиши ва бош айланиши шикоятлари 8 нафар (13,1%), ҳолсизлик 6 нафар (9,8%) беморда қайд этилди.

Ишлаб чиқилган даволаш усулига кўра олиб борилган терапиянинг тўртинчи курсидан сўнг 72 нафар витилиголи беморларнинг 37 нафар (90,2%)ида турли даражадаги репигментация шаклидаги ижобий терапевтик таъсир қайд этилди. Шунингдек, 3 нафар (7,3%) беморда клиник соғайиш, 18 нафар (43,9%)ида – сезиларли яхшиланиш, 16 нафар (39,0%)ида – яхшиланиш кузатилди. 4 нафар (9,7%) беморда даволаш самарасиз бўлди. 4 нафар (5,5%) беморда фототерапиядан кейин буллёз дерматит кўринишидаги асоратлар кузатилди. Буллёз дерматит асорати йўқолгач, беморларнинг 2 нафарида кучли репигментация ҳамда 2 нафарида санокли репигментли ўчоқлар қайд этилди. Бундан ташқари беморларнинг 6 нафар (8,3%)ида бош айланиши, 3 нафар (4,2%)ида ҳолсизлик қайд этилди. Бу ишлаб чиқилган даво усулининг клиник самарадорлиги ва ноҳўя таъсирларининг камлигига кўра анъанавий даволаш усулидан устунлигини кўрсатади.

Ўтказилган даво усулларида сўнг D витамини миқдорида ижобий динамика кузатилди. Ишлаб чиқилган даво усули олган иккинчи гуруҳдаги беморларда ушбу D витаминиаражаси дастлабки қийматларга нисбатан ва анъанавий даволаш билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошди. Биринчи гуруҳдаги D витамини кам бўлган беморлар унинг даражаси даволашдан кейин бироз кўтарилди ($13,8 \pm 0,47$ нг/мл), лекин даволашдан олдинги қийматга ($12,4 \pm 0,42$ нг/мл) нисбатан статистик жиҳатдан ($p < 0,05$) аҳамиятсиз даражада бўлди. Бундан ташқари D витамини тақчиллиги бўлган иккинчи гуруҳ беморларида даволашдан олдинги кўрсаткичга ($13,2 \pm 0,44$ нг/мл) нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли ўсиш ($18,0 \pm 0,62$ нг/мл, $p < 0,001$) қайд этилди.

Анъанавий усулда даволанган беморлар гуруҳида D витамини миқдори даволашдан олдинги кўрсаткичга ($24,9 \pm 0,86$ нг/мл) нисбатан юқори бўлди ($23,3 \pm 0,79$ нг/мл), лекин статистик жиҳатдан ишончли фарқлар кузатилмади. Иккинчи гуруҳдаги беморларда ушбу витаминнинг даволашдан олдинги ва кейинги миқдори статистик жиҳатдан фарқларга эга бўлди (мос ҳолда $24,2 \pm 0,83$ нг/мл ва $28,4 \pm 0,96$ нг/мл; $p < 0,01$).

Ўтказилган даволаш усулларида сўнг МДА кўрсаткичи ва СОД фаоллигида ижобий динамика қайд этилди. Шунингдек, биринчи гуруҳ беморларида МДА миқдори даволашдан олдинги кўрсаткичларга ($1,43 \pm 0,02$ нмоль/мл) нисбатан ишонарли даражада пасайди ($1,34 \pm 0,02$ нмоль/ $p < 0,01$). Даволашлардан кейин СОД фаоллиги ортди ($46,11 \pm 1,19$ ш.б.), аммо дастлабки қийматларга ($44,04 \pm 1,18$ ш.б.) нисбатан ишончсиз бўлди. Иккинчи гуруҳдаги беморларда МДА кўрсаткичи даволанишдан олдин олинган кўрсаткичларга ($1,46 \pm 0,01$ нмоль/мл) нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайди ($1,27 \pm 0,01$ нмоль/мл; $p < 0,001$). СОД фаоллиги кўрсаткичи ($45,77 \pm 1,22$ ш.б.) статистик жиҳатдан сезиларли даражада кўтарилди ($53,43 \pm 1,26$ ш.б., $p < 0,001$).

Ўтказилган анъанавий даволаш усули самарадорлиги $\Pi - 17A$ гени G-197A полиморфизм генотипларига боғлиқ ҳолда ўрганилганда G/G генотиби бўлган шахсларда клиник соғайиш (7,7%) ва сезиларли яхшиланиш (46,1%) гетерозиготали G/A генотипига нисбатан кўпроқ учради (мос ҳолда 4,2% ва 29,2%; $p < 0,01$).

VDR гени Bsm1 c.IVS7 полиморфизма генотипларида анъанавий даволашнинг самарадорлиги ўрганилганда ушбу ген G/G генотиби бўлган беморларда клиник соғайиш (11,1%) ва сезиларли яхшиланиш (44,4%) гетерозиготали G/A генотипига нисбатан сезиларли даражада кўп учради (мос ҳолда 5,3% ва 36,8%; $p < 0,01$). Гетерозиготали G/A генотиби бўлган шахсларда анъанавий даволаш натижаси самарасизлиги (5,3%) ва касаллик ҳолати ёмонлашиши (5,3%) ҳолати ҳам кузатилди.

Иккинчи гуруҳда даволаш самарадорлиги $\Pi - 17A$ гени G-197A полиморфизма генотипига кўра ўрганилганда $\Pi - 17A$ гени G/G генотиби бўлган беморларда клиник соғайиш 11,5% ва сезиларли яхшиланиш 8,3% ҳолатда қайд этилди. G/A генотипини (8,3%) ташувчи шахсларда G/G генотипига (3,8%) нисбатан даволашнинг самарасизлиги кўпроқ кузатилди.

Иккинчи гуруҳдаги беморларда ҳам VDR гени Bsm1 c.IVS7 полиморфизми генотипига кўра даволаш самарадорлиги ўрганилганда G/G генотипли беморларда клиник соғайиш 11,1% ва сезиларли яхшиланиш 48,2% юқорилиги қайд этилди. G/A генотипини ташувчи беморларда эса бу кўрсаткич сезиларли даражада паст бўлди (мос ҳолда 8,0% ва 36,0%) ва G/G генотипли шахслар кўрсаткичидан статистик жиҳатдан фарқларга эга бўлди ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, тадқиқотдан олинган натижалар $\Pi - 17A$ гени G-197A ва VDR гени Bsm1 c.IVS7 полиморфизлари генотипига кўра ўрганилганда, даволаш усулидан қатъи назар, даволашнинг энг яхши натижалари, яъни клиник соғайиш ва сезиларли яхшиланиш гетерозиготали G/A генотипли беморларга нисбатан гомозиготали G/G генотипли беморларда кўпроқ кузатилди. G/A генотипини ташувчи шахсларни даволаш самарадорлигини ошириш учун тизимли, маҳаллий ва бошқа турдаги қўшимча даво усуллари тавсия этиш зарур.

ХУЛОСА

«Витилиго ривожланишида клиник-иммуногенетик ва биокимёвий механизмлар ва даволаш усулини такомиллаштириш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Витилиго билан оғриган беморлар орасида касалликнинг носегментар тури (68,4%) устунлик қилди, витилигонинг оилавий учраш ҳолати, аутоиммун касалликлар ва Кебнер феномени сегментар турига нисбатан кўпроқ учради, лейкотрихия симптоми носегментар турига нисбатан сегментар (50%) турида кўпроқ кузатилди.

2. Витилиго (63,8%) ва унинг носегментар тури (70,9%) билан оғриган беморларнинг кўпчилигида D витамини танқислиги аниқланди, унинг яққоллиги касалликнинг давомийлиги ва ёшига боғлиқлиги исботланди.

3. Касалликнинг носегментар тури бўлган витилиголи беморларнинг қон зардобида малондиалдегид миқдори статистик даражада юқорилиги, супероксид дисмутазиинг фаоллиги сезиларли даражада камайди ва улар касалликнинг сегментар тури бўлган беморлар ($p > 0,001$) ҳамда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқи аниқланди ($p > 0,001$).

4. Витилигонинг ривожланиши ва клиник кечишидаги VDR гени Bsm1 с.IVS7 G>A полиморфизмининг А аллел варианты ташувчилари ўртасидаги боғлиқлиги (OR=1.5; 95% CI:0.915-2.32), жумладан витилиго ривожланиш хавфининг ортиши, айниқса витилигонинг носегментар тури билан ассоциацияланиши ($\chi^2=2.8$; OR=1.5; 95% CI:0.92-2.61) аниқланди, бу ушбу аллел вариант ташувчиларида тери пигментацияси бузилишига мойиллик исботланди.

5. Назорат намунаси ва витилиго билан оғриган беморлар гуруҳида IL – 17A гени G-197A полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари тақсимланиш частотасида сезиларли фарқлар аниқланмади ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$), ушбу ген полиморфизми ва IL – 17 цитокин экспрессияси ўртасида аутоиммун жавобни шакллантириш билан боғлиқ муҳим ассоциатив муносабатлар мавжудлигига қарамасдан, витилиго ривожланиши ва клиник кечишида ушбу локуснинг мустақил роли аҳамиятсиздир.

6. Витилиго ривожланиш хавфида VDR гени G>A ва IL – 17 гени G-197A полиморф вариантларининг «ўзаро ген-генлар таъсири» шаклидаги муҳим синтроп таъсири аниқланди, ва ушбу локусларнинг иккита гетерозигот генотипик вариантлари комбинацияси витилиго ривожланиш хавфини 3 баробар ошиши исботланди ($\chi^2=6,0$; $p=0,01$; OR=3,0; 95% CI:1,21–7,618).

7. Ўрганилаётган генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда витилиго ривожланиш хавфи, клиник кечиши ва даволашни башоратлашнинг самарали усули ишлаб чиқилди, шунингдек ушбу ишлаб чиқилган усул эрта репигментация ҳосил бўлиши, даволаш муддатини қисқартириш, беморлар клиник соғайиш фоизини ошириш, МДА миқдорини камайтириш, D витамини кўрсаткичи ва СОД фаоллигини ошириш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

ЯКУБОВА АЗИЗАХОН САИДКАСИМОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВИТИЛИГО И УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
МЕТОДА ТЕРАПИИ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.2.PhD/Tib 1177

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

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

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

Официальные оппоненты: **Ваисов Адхам Шавкатович,**
доктор медицинских наук, профессор
Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский государственный стоматологический институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в «___» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: tashpmi@mail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № _____) Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2022 года).

А. В. Алимов,
председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

К. Н. Хаитов,
ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н.

Д. И. Ахмедова,
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире среди дерматологических заболеваний отмечается рост витилиго. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...витилиго страдают около 0,5-2,0% населения, и данный дерматоз среди кожных заболеваний составляет 8,2%...»¹. Последние исследования показали, что «... витилиго встречается у всех этнических групп, и данной патологией болеют как взрослые, так и дети, мужчины и женщины, встречается во всех расах и фототипах кожи...»². Частая встречаемость витилиго в трудоспособном возрасте, длительное течение, отсутствие эффективных методов терапии, нервно-психологические переживания, снижение качества жизни больных по поводу данной патологии придает определенное медицинское и социальное значение этому заболеванию. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения проблемы витилиго, что позволит разработать высокоэффективные методы ее терапии.

Во всем мире при изучении проблемы витилиго основное внимание направлено на изучение этиологии, патофизиологии развития, ранней диагностики, разработке эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания. В этом направлении изучение провоцирующих факторов развития витилиго, биохимических аспектов влияющих на меланогенез, оценка значения аллельных и генотипических вариантов кандидат генов в различных популяциях в формировании и клиническом течении заболевания, а также усовершенствование алгоритмов лечения остаются приоритетными направлениями современных научных исследований проводимых в дерматовенерологии. Раннее диагностирование и прогнозирование риска развития и клинического течения витилиго на основе биохимических и молекулярно-генетических исследований, а также разработка лечебных мероприятий являются актуальными проблемами, которые стоят перед специалистами отрасли.

В нашей стране проводится масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты, приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Поднимая уровень медицинских услуг на новый уровень были определены важные задачи, «...внедрение современных методов диагностики и лечения, оказание высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины...»³. При выполнении этих задач важно не допустить распространения различных кожных заболеваний среди населения, поднять уровень современных медицинских услуг на новый этап, уменьшить осложнения заболевания за счет улучшения применения современных технологий.

¹ United Nations, 2018. www.who.int/maternal

² Bergqvista Ch., Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020;236:571–592.

³ Постановления Президента за №-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения.

Данная научно-исследовательская работа соответствует задачам, поставленным в Государственных программах: № УП – 6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в 3 деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», ПП-6 от 11 ноября 2021 года «О дополнительных мерах по улучшению качества оказания медицинских услуг населению и дальнейшему повышению кадрового потенциала в сфере здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В научных статьях ученых Европейской ассоциации дерматовенерологов все еще дискутируется вопрос: каковы причины развития витилиго и каким должен быть терапевтический подход для нормализации нарушенных процессов. В последние годы ряд исследований показали, что активная форма витамина D (VD) имеет существенное значение в патогенезе, клиническом течении и лечении витилиго (Al Ghamdi K. et al. 2013). Поскольку он активно участвует в дифференцировке, пролиферации меланоцитов и данный витамин защищает клеток от деструкции. Проведенном систематическом обзоре и мета-анализе исследователи пришли к заключению, что у больных витилиго наблюдается значительное снижение уровня концентрации 25-hydroxyvitamin D (Varikasuvu S.R., Aloori S. et al. 2021). В противоположность к этим данным другие авторы не смогли обнаружить статистической различии в уровне витамина D между больными витилиго и здоровыми лицами ((Upala S, Sanguankeo A. 2016).

По мнению зарубежных авторов, при изучении ассоциации полиморфизма VDR (FokI, BsmI, ApaI and TaqI) и риска развития витилиго установили, что значительно сниженный риск развития витилиго был связан с аллелями BsmI-B, ApaI-A и TaqI-t (Li K., Shi Q., et al. 2012). По заключению авторов полиморфизмы VDR связаны с уровнями 25 (OH) D и что существует генетическая предрасположенность к витилиго в китайской популяции. В настоящее время внимание ученых привлекает участие провоспалительного интерлейкина-17 (IL-17) в патогенезе некоторых иммуноопосредованных аутоиммунных заболеваний, в том числе и витилиго (Karagün E, Ergin C. et al. 2016). Однако, в литературе значение этого провоспалительного цитокина в патофизиологии четко не определено.

В нашей стране изучением распространенности, этиологических факторов и патогенетических механизмов развития витилиго занимаются

Ваисов А.Ш (1989), С.С. Арифов (1994), М.И. Абдуллаев (2005), Б.Т. Саатов (2018), Б.А. Тоиров (2021), однако вопросы прогнозирования риска развития и лечения витилиго требуют ее дальнейшего совершенствования. Корреляционное исследование состояния витамина D, окислительного стресса, частоту аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов IL-17 и VDR у больных с различными типами витилиго несомненно позволит глубже понять многие патофизиологические аспекты развития данной патологии.

Взаимосвязь между полиморфизмом генов (VDR и IL-17) и содержанием витамина D у лиц узбекской популяции страдающих витилиго в существующей литературе не имеется. Вопрос лечения витилиго 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 населения трудоспособного возраста, хорошо не изучены этиопатогенетические механизмы заболевания, а также не найдены эффективные методы его лечения. В связи с этим актуальной проблемой сегодняшнего дня считается попытка раскрыть патогенез витилиго с молекулярно-генетических, клинических и биохимических позиций организма, страдающего этой патологией, прогнозировать ее развитие и разработать лечебно-профилактические мероприятия и комплексный, индивидуализированный метод терапии данного заболевания.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в рамках темы «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2019–2021 гг.)

Цель исследования изучить клинико-иммуногенетические и биохимические параметры в патогенезе и клиническом течении витилиго и с учетом полученных данных усовершенствовать метод терапии и прогнозирования клинического течения заболевания.

Задачи исследования:

выявить и определить факторов формирования клинической картины витилиго;

оценить частоту встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов IL-17 и VDR и состояния окислительного стресса, содержание витамина D в сыворотке крови у больных витилиго;

анализ генетических маркеров IL-17 и VDR в развитии витилиго, ассоциированный с состоянием окислительного стрессом и витамина D;

оценить и разработать прогностические критерия генетических и биохимических маркеров у больных витилиго с учетом клинического течения заболевания;

разработать метод лечения витилиго с учетом клинических, биохимических показателей и оценить эффективность проводимой терапии в зависимости от частоты выраженности генотипических вариантов полиморфизма изучаемых генов.

Объект исследования: были 133 больных с витилиго и 92 практически здоровые лица наблюдавшихся с 2020 по 2021 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз.

Предмет исследования: были периферическая кровь для биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В работе были использованы общеклинические, молекулярно-генетические, биохимические, иммуноферментные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано зависимость между формированием и клиническим течением витилиго и носительством предрасполагающим аллельным вариантом А полиморфизма Bsm1 c.IVS7 G>A гена VDR (OR=1.5; 95% CI:0.915-2.32), который ассоциируется с повышенным, риском развития витилиго, особенно с несегментарным типом витилиго ($\chi^2=2.8$; OR=1.5;95% CI:0.92-2.61);

доказано, что комбинация полиморфных неблагоприятных вариантов G>A гена VDR и G-197A гена IL-17 свидетельствует об их возможном синтропном эффекте в молекулярном механизме витилиго и увеличивает риск развития в три раза ($\chi^2=6.0$; p=0.01; OR=3.0; 95% CI:1.21- 7.618);

доказано значимость витамина D в развитии и клиническом течении типов витилиго. Установлено отрицательная корреляция малонового диальдегида и положительная корреляция активности супероксиддисмутазы с содержанием витамина D в сыворотке крови;

доказано зависимость между полиморфизмом гена VDR и гена IL17 с окислительным стрессом и антиокислительным статусом и витамина D в сыворотке крови больных витилиго.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан комплексный подход, направленный на разработке диагностики, прогнозирование развития и стратегии лечебно-профилактических мероприятий витилиго с целью своевременной профилактики данной патологии;

полученные результаты вносят значимый вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов развития витилиго и являются базой для разработки нового прогностического алгоритма и персонализированного подходу к лечебно-профилактическим мероприятиям;

разработанный патогенетический метод лечения витилиго апробирован и внедрен в практику дерматовенерологических учреждений и его эффективность доказана.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствие полученных

результатов исследования данным литературы, методологическая адекватность проведенных исследований, достаточное количество пациентов, применение современных общеклинических, молекулярно-генетических, биохимических, иммуноферментных, статистических методов, примененных в исследовании, сравнительный анализ полученных результатов исследования с результатами международных и отечественных исследований, утверждением полученных результатов исследования уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что разработаны методы прогнозирования возникновения и клинического течения витилиго, уточняющие представления о структуре наследственной предрасположенности к возникновению витилиго, происхождении кожных заболеваний, сходных с витилиго, взаимосвязь уровня витамина D и состояния оксидативного стресса (МДА, СОД) с полиморфизмом изучаемых генов (VDR, IL-17).

Практическая значимость работы заключается в том, что она направлена на раннего прогнозирования заболевания, повышение эффективности диагностики и лечения. Разработан комплексный метод лечения витилиго с применением витамин D содержащего препарата и комплексного антиоксидантного препарата. Предложенный метод лечения безопасен и высокоэффективен, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в дерматокосметологии.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования по разработанному методу лечения больных витилиго с учетом уровня витамина D в сыворотке крови оформлены и утверждены:

методическая рекомендация «Роль витамина D в патогенезе витилиго и разработка комплексного метода лечения» (Заключение № 8н-р/443 Министерства здравоохранения от 18 ноября 2021 года) метод терапии способствовал получить клиническое выздоровление у большого количества пациентов, улучшению качества жизни пациентов и уменьшению продолжительности лечения;

научные результаты по определению клинико-генетических, иммуноферментных и биохимических механизмов развития витилиго внедрены в систему здравоохранения, в частности учебному процессу кафедры дерматовенерологии и косметологии Ташкентского института усовершенствования врачей, а также в практическую деятельность Джизакского и Ташкентского областных кожно-венерологических диспансеров (Заключение № 08-09/6606 Министерства здравоохранения от 1 марта 2022 года). Результаты внедрения позволили повысить экономическую эффективность на 1,2 раз за счет снижения частоты рецидивов заболевания, уменьшения продолжительности лечения, улучшения качества жизни больных путем применения усовершенствованного метода лечения больных витилиго.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 15 научных конференциях, их них на 2 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 21 научных работ, из них: 4 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 1 журнале Scopus, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, и списка цитированной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе **«Распространенность, этиология и патогенез витилиго»** на основе отечественных и зарубежных опубликованных данных представлены современные научные сведения об этиологии, патогенезе витилиго, исчерпывающие сведения о роли внутренних органов, роль витамина D, окислительного стресса и антиоксидантной системы в патогенезе и клиническом течении заболевания. Глубоко анализировано значение генетического полиморфизма различных генов и цитокинов, участвующих в патофизиологии меланогенеза, а также взаимосвязь генетических и биохимических параметров организма в развитии различных патологии, в частности витилиго. Подробно описаны современные методы лечения витилиго, схемы их применения, а также были рассмотрены не решенные аспекты данного заболевания.

Во второй главе диссертации, озаглавленная **«Материалы и методы исследования»**, в соответствии с целями и задачами работы описываются характеристика клинического материала, молекулярно-генетический, биохимический и иммуноферментный методов обследования больных витилиго

Клинические исследования проводились среди больных, в 2020-2021 гг. находящихся на стационарном лечении в 1-м дерматологическом отделении ГУ «РСНПМЦДВиК» МЗ РУз. Под нашим клиническим наблюдением находились 133 больных, страдающих различными типами витилиго. Из 133 больных женщин было 63 (47,4%) и мужчин – 70 (52,6%), при этом соотношение мужчин и женщин составило 1:1,1. При анализе возрастного состава больных выявлено, что они были в возрасте от 7 до 68 лет,

средний возраст составил $39,0 \pm 1,9$ года. Больных в активном трудоспособном возрасте (от 16 до 60 лет) были 86 человек (66,7%). Самое большое количество больных было зарегистрировано с давностью заболевания от 1 до 5 лет и возрастной группы от 11 до 20 лет (20,3%).

Фототип кожи у больных витилиго определяли по Фицпатрику Т. (1987).

Исследование интенсивности ПОЛ проводили с помощью изучения его конечного продукта – малонового диальдегида (МДА). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определится по методу, предложенному Е.В. Макаренко (1988). Аналогичные показатели изучали у здоровых лиц (контрольная группа).

Содержания витамина D в сыворотке крови у больных витилиго и здоровых лиц определяли методом ИФА - тест для твердофазного иммуноферментного анализа, основанный на принципе конкурентного связывания 25-ОН Витамин D.

Молекулярно-генетическое исследование биоматериалов у больных витилиго и условно здоровых доноров выполняли на базе РСНПМЦГ МЗ РУз в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (Рук. – проф. Каримов Х. Я.). Генетические маркеры генов IL-17 и VDR были изучены на 95 образце ДНК, выделенном из лимфоцитов периферической крови больных витилиго и 92 неродственных условно здоровых доноров узбекской национальности (контрольная выборка). Выделение ДНК из периферической крови больных витилиго и практический здоровых лиц проводили в соответствии с общепринятой методикой.

Степень тяжести заболевания определяли с помощью калькулятора VES предложенной International Vitiligo Score Working group Construction and copyright of the VES calculator ().

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

В главе **«Клиническая характеристика больных витилиго»** анализированы перенесенные и сопутствующие заболевания, с учетом клинических проявлений и течения заболевания больные были классифицированы на типы витилиго. При анализе начало заболевания 110 (82,7%) больных смогли указать на различные причины. При этом 51 (38,3%) больных начало витилиго связывали с нервно-психическими и стрессовыми ситуациями, 16 (12,0%) – с наследственной предрасположенностью, 12 (9,0%) – с патологией внутренних органов, 10 (7,5%) – с механическими и физическими травмами, 8 (6,0 %) – с глистной инвазией, 7 (5,3 %) с заболеваниями щитовидной железы, 6 (4,5%) – с солнечной инсоляцией,. Остальные 23 (17,3%) пациентов не смогли назвать причину появления витилиго.

Из 133 у 42 (31,6%) больных были диагностированы сегментарный тип, у 91 (68,4%) – несегментарный тип витилиго. Сегментарный тип по полу был распределен равномерно, т.е. по 21 больным в каждой группе. Тогда как, при несегментарном типе мужчины незначительно преобладали над женщинами (1,2:1). Сопутствующие заболевания были диагностированы в 98 (73,7%) больных витилиго, которые различались в зависимости от типа витилиго. При изучении сопутствующих заболеваний в зависимости от типа выявлено, что у больных с сегментарным типом неврологические заболевания (52,4%), патология желудочно-кишечного тракта (23,8%) часто были диагностированы, чем у больных с несегментарным типом (9,9% и 20,9% соответственно). Такие заболевания патология эндокринной системы (30,8%), аутоиммунные (3,3 %) и ревматологические патологии (2,2%) больше были выявлены у пациентов с несегментарным типом. При изучении локализации депигментных пятен отмечено, что при сегментарном типе у 47,6% больных очаги располагались на лице, шеи и волосистой части головы, у 21,4% - на туловище и у 28,6% - на нижних и верхних конечностях. Тогда как, при несегментарном типе у 51,6% больных очаги депигментации располагались на туловище, у 25,2% - на конечностях и у 22% - на лице, шеи и волосистой части головы. Как видно локализация элементов сыпи при обоих типах существенно отличались. Обесцвечивание волос (лейкотрихия) в пределах витилигозного пятна при сегментарном типе было отмечено у 21 (50%) больных, а среди пациентов с несегментарным типом наблюдали у 10 (11%) витилиго.

В четвертой главе диссертации **«Результаты собственных исследований»** представлены результаты молекулярно-генетических и биохимических исследований.

При биохимических исследованиях изучали содержание малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), при иммуноферментном анализе – уровень витамина D.

Содержание витамина D в сыворотке крови были исследованы у 116 больных витилиго с помощью иммуноферментного анализа в зависимости от клинической картины, типа течения, давности и возраста заболевания. Из них мужчин было 64 (55,2%), женщин – 52 (44,8%).

Дефицит витамина D в сыворотке крови выявлен у 74 (63,8%) больных витилиго и его среднее значение составило $12,3 \pm 0,43$ нг/мл и статистически достоверно отличался от контрольной группы ($35,4 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,001$). Тогда как, у 30 (25,9%) больных уровень витамина D соответствовал недостаточному содержанию ($24,3 \pm 0,80$ нг/мл) данного витамина в организме и достоверно был низким по сравнению с контролем ($35,4 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,001$). У 12 (10,3%) больных содержание витамина D был равен или выше 30 нг/мл, что соответствовало достаточному уровню этого витамина и статистически ($p > 0,05$) не различался от показателей контрольной группы ($35,4 \pm 1,2$ нг/мл) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных витилиго по содержанию витамина D (нг/мл)

Уровень витамина D	M±m	Количество больных	
		абс.	%
Контрольная группа	35,4±1,2	42	100
У больных витилиго	18,2±0,58*	116	100
< 20 нг/мл - дефицит	12,3±0,43*	74	63,8
21-29 нг/мл - недостаточное	24,3±0,80*	30	25,9
≥ 30 нг/мл - достаточное содержание	39,7±1,4	12	10,3

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,001)

Исследование содержания витамина D в зависимости от типа и пола витилиго показало, что уровень данного витамина у больных с несегментарным (NSV) типом (16,9±0,57 нг/мл) было статистически снижено по сравнению с сегментарным (SV) типом (21,04±0,75 нг/мл, p<0,001). Тогда как, содержание витамина D у женщин (15,38±0,51 нг/мл) было статистически достоверно (p<0,001) ниже показателей мужского пола (20,63±0,72 нг/мл). При этом у женщин как сегментарным (17,08±0,60 нг/мл), так и несегментарным типом (13,49±0,46 нг/мл) витилиго уровень данного витамина был статистически достоверно (p<0,001) ниже, чем у мужчин. Самый низкий уровень витамина D наблюдали при давности заболевания более 11 лет (17,3±0,61 нг/мл).

Исследование конечного продукта ПОЛ - малонового диальдегида показало, что уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови у больных витилиго (1,45±0,01 нмоль/мл) был достоверно увеличен по сравнению с данными здоровыми лицами (1,24±0,02 нмоль/мл, p>0,001). При этом, как при сегментарном, так и с несегментарном типом витилиго наблюдалось статистически достоверное повышение уровня МДА (p>0,001) по сравнению с данными контрольной группы.

Изучение состояния антиоксидантной активности с помощью СОД выявили снижение активности данного фермента у больных витилиго (44,95±0,85 у.е.) по сравнению с данными контрольной группы (54,12±0,59 у.е., p<0,001). У больных с сегментарным типом витилиго активность СОД (48,94±0,80 у.е.) статистически достоверно снижается по сравнению с контрольной группой (54,12±0,59 у.е., p<0,01). Тогда как у больных витилиго с несегментарным типом отмечено более достоверное снижение активности СОД (42,44±1,19 у.е.) против контрольных значений (54,12±0,59 у.е., p<0,001).

Определенный интерес представляет исследование содержания МДА и СОД в зависимости от уровня витамина D у больных витилиго. У больных с дефицитом витамина D отмечалось статистически достоверное повышение (p<0,05) содержания МДА (1,43±0,05 нмоль /мл) и достоверное снижение показателей СОД (45,88±1,6 у.е., p <0,001) против контроля (1,24±0,04 нмоль /мл, 54,12±1,9 у.е. соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

**Содержания МДА и СОД в зависимости от с уровня витамина D у
больных витилиго.**

Уровень Витамина D	МДА M±m	Контрольная группа	СОД M±m	Контрольная группа
< 20 нг/мл (Дефицит Вит D)	1,435±0,049*	1,24±0,043	45,88±1,6**	54,12±1,9
21-29 нг/мл (Недостаточное Вит D)	1,483±0,051**		44,29±1,5***	
≥ 30 нг/мл (Достаточное содержание Вит D)	1,401±0,046*		40,2±1,3***	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001)

Так, у больных с недостаточностью витамина D содержание МДА составил 1,48±0,05 нмоль/мл, а СОД – 44,29±1,5 у.е. и они различались статистически по сравнению с контрольными величинами (p<0,01). У больных с достаточным содержанием витамина D содержание МДА (1,40±0,05 нмоль/мл) статистически не различались с показателями контроля, тогда как содержание СОД (40,2±1,3 у.е.) у больных с достаточным уровнем витамина D был статистически высоко достоверным (p<0,001) по сравнению с контрольной значении.

Следовательно, полученные данные показывают, что витамин D обладает антиоксидантным эффектом.

Анализ полиморфизма генов G-197A в гене IL17A и Bsm1 c.IVS7 G>A гена VDR проведено у 95 больных.

Исследование полиморфизма G-197A гена IL17A выявило, что в объединенной выборке пациентов с витилиго аллель G197 является доминирующей и встречается статистически недостоверно ниже, по сравнению группы контроля (66,3% против 69,6%, соответственно; $\chi^2=0.4$; p=0.5). Минорный аллель -197A наоборот, незначимо чаще встречается у пациентов с витилиго, чем у представителей контрольной выборки (33.7% против 30.4%, соответственно, при $\chi^2=0.4$; и p=0.5) (табл. 3).

При этом исследованиями не было выявлено значимое различие в распределении частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-197A гена IL17A в группе пациентов с витилиго и контрольной выборке ($\chi^2<3.84$; p>0.05). Интересно отметить, что выявлено некоторое снижение частоты неблагоприятного генотипа A/A полиморфизма G-197A гена IL17A среди пациентов по сравнению контроля (2.9% против 7.6%, соответственно) и при данном генотипа увеличивается риск развития витилиго.

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-197A гена IL17A в группах пациентов с витилиго и контроля

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная (n=95)	126	66,3	64	33,7	39	41,0	48	50,5	8	8,4
A	Несегментарная (n=60)	74	61,7	46	38,3	21	35	32	53,3	7	11,7
B	Сегментарная (n=35)	52	74,3	18	25,7	18	51,4	16	45,7	1	2,9
2	Контрольная (n=92)	128	69,6	56	30,4	43	46,7	42	45,6	7	7,6

Установлено, что доли носительства предкового генотипа G/G среди условно-здоровых доноров оказалось незначительно выше, чем у пациентов с витилиго (46.7% против 41.0%, соответственно; $\chi^2=0.6$; $p=0.4$), и данный генотип не был ассоциирован с протективным эффектом в отношении развития витилиго (OR=0.9 при 95% CI:0.55-1.33).

Сравнительный анализ по частотам аллелей и генотипов локуса G-197A гена IL17A между подгрупп пациентов NSV и SV обнаружил тенденцию к значимому различию по аллелям. Выявлена тенденция к увеличению частоты неблагоприятного минорного вариантного аллеля 197A среди пациентов NSV по сравнению группы контроля (38.3% против 30.4%, соответственно $\chi^2=2.0$; $p=0.2$).

Исследованиями выявлена зависимость между формированием и клиническим течением витилиго и носительством предрасполагающих аллельных вариантов полиморфизма Bsm1 c.IVS7 G>A гена VDR (OR=1.5; 95% CI:0.915-2.32). Частота благоприятного предкового генотипа G/G имела тенденцию к снижению в основной группе пациентов, чем у представителей контрольной выборки (47,4% против 59,8%, соответственно; $\chi^2=2.9$; $p=0.1$) и при данном генотипе риск подверженности к витилиго в 0.6 раза ниже по сравнению с контрольной группой (OR=0.6; 95% CI:0.339-1.079). Аллельный вариант A определенно ассоциируется с повышенным, риском развития витилиго, особенно с NSV ($\chi^2=2.8$; OR=1.5; 95% CI:0.92-2.61), что подтверждает подверженность к нарушениям пигментации кожи носительство данного аллельного варианта.

Выявлено, что минорный аллель A гена VDR оказывает предрасполагающее действие на развитие NSV, (OR=1.5, при высоком доверительном интервале 95% CI:60.92-2.61) без достижения статистической достоверности ($\chi^2=2.8$; $p=0.1$). И, наоборот, мажорная аллель G обладает протективными свойствами по отношению NSV (OR=0.6). При этом не было

выявлено четкой зависимости между полиморфизмом Bsm1 c.IVS7 G>A гена VDR и с SV формы витилиго (табл. 4).

Таблица 4

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Bsm1 c.IVS7 G>A гена VDR группах пациентов с витилиго и контроля

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n=95)	134	70,5	56	29,5	45	47,4	44	46,3	6	6,3
a	NSV (n=60)	83	69,2	37	30,8	28	46,7	27	45,0	5	8,3
b	SV(n=35)	51	72,9	19	27,1	17	48,6	17	48,6	1	2,9
2	КГ (n=92)	143	77,7	41	22,3	55	59,8	33	35,9	4	4,3

Установлено значимое синтропное влияние “ген-генных взаимодействий” полиморфных вариантов G>A гена VDR и G-197A гена IL17 на риск развития витилиго. Комбинация из 2-х неблагоприятных генотипических вариантов этих локусов в 3 раза значимо ($\chi^2=6.0$; $p=0.01$; OR=3.0; 95% CI:1.21- 7.618) повышает риск развития витилиго.

Определенный интерес представляет изучение взаимосвязи между полиморфизмом G-197A гена IL-17 и состоянием сопряженных систем – оксидативный стресс – антиоксидантная активностью при витилиго. Поскольку дисбаланс в провоспалительном гене IL-17 и усиление перекисного окисления приводит к развитию воспалительного процесса.

Исследования показали, что у больных несущий генотип A/A полиморфизма G-197A гена IL-17 отмечалось статистически достоверное повышение малонового диальдегида ($1,64\pm 0,06$ нмоль/мл, $p<0,05$) и достоверное снижения активности СОД ($30,93\pm 1,0$ у.е.), $p<0,001$) по сравнению с общей группой больных витилиго ($1,45\pm 0,05$ нмоль/мл и $44,95\pm 1,5$ у.е. соответственно). Тогда как содержание МДА и активность СОД у больных с генотипами G/G и G/A статистически не различались от показателей общей группы витилиго.

При изучение содержания МДА и активности СОД в сыворотке крови у больных витилиго с учетом генотипов полиморфизма Bsm1c. IVS7 G>A гена VDR показало, что с генотипом A/A полиморфизма Bsm1c. IVS7 G>A гена VDR был самый высокий уровень МДА ($1,66\pm 0,06$ нмоль/мл, $p<0,05$) и низкая активность СОД ($33,61\pm 1,1$ у.е.), $p<0,001$) и они статистически достоверно отличались от общей группы витилиго.

Исследование содержания витамина D в крови у больных витилиго и ее различными клиническими типами в зависимости от генотипа полиморфизма G-197A гена IL17 показало, что при генотипе A/A. содержание данного витамина было самым низким ($18,05\pm 0,72$ нг/мл) от статистически различался ($p<0,001$) от генотипов G/G и G/A. У больных с сегментарным типом несущие

генотипы G/A и G/G уровень данного витамина находились в пределах недостаточной обеспеченности организма и составил $24,1 \pm 0,92$ и $24,8 \pm 0,97$ нг/мл, что статистически достоверно были выше ($p < 0,001$), чем у генотипа A/A ($19,7 \pm 0,0$ нг/мл).

При изучении содержания витамина D в крови у больных витилиго с учетом генотипов полиморфизма Bsm1c. IVS7 гена VDR установлено, что в группе больных имеющие генотип A/A данного гена отмечался дефицит витамина D ($14,9 \pm 0,56$ нг/мл) и статистически достоверно ($p < 0,001$) отличался от больных с генотипами G/G ($21,85 \pm 0,8$ нг/мл) и G/A ($20,13 \pm 0,75$ нг/мл), у которых уровень витамина D находились на уровне недостаточности.

Изучение содержания витамина D у больных клиническими типами витилиго с учетом генотипов полиморфизма Bsm1c. IVS7 гена VDR выявлено, что у больных с сегментарным типом имеющие неблагоприятный генотип A/A ($16,08 \pm 0,0$ нг/мл) уровень витамина D статистически достоверно различался ($p < 0,001$), от его уровня при генотипах G/G ($21,85 \pm 0,8$ нг/мл) и A/A ($22,47 \pm 0,85$ нг/мл). Тогда как, при несегментарном типе дефицит витамина D был отмечен как при генотипе G/A ($17,79 \pm 0,66$ нг/мл), так и при генотипе A/A ($13,79 \pm 0,52$ нг/мл). Эти данные статистически различались от данных больных несущие генотип G/G ($21,9 \pm 0,79$ нг/мл) ($p < 0,001$).

Пятая глава диссертации **«Совершенствование метода лечения витилиго с учетом биохимических и клинико-генетических показателей»** посвящена изучению эффективности разработанного метода терапии витилиго. Все 133 больных витилиго в зависимости от назначаемого лечения были разделены на две группы, одинаковые по возрасту, полу, клиническим типам, давности заболевания и степень тяжести заболевания. Первая группа больных получали традиционное лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии (2019 г.). Вторая группа больных получали разработанное лечение, которое состояло из препарата Детримакс (хлекальциферол) для коррекции уровня витамина D и Веторона (токоферол ацетат, витамин С, бетакаротен), как антиоксидант, для нормализации окислительного стресса. В качестве наружной терапии при ограниченной формах (площадь поражения до 20% поверхности туловища) витилиго назначали эксимерный свет с длиной волны 308 нм, при распространенных формах (площадь поражения свыше 20% поверхности туловища) - узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 311 нм. Кроме того, в данной главе была изучена динамика биохимических (малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза) и иммуноферментных (витамин D) показателей в процессе лечения и эффективности терапии больных витилиго в зависимости от полиморфизма гена IL-17 и VDR.

Эффективность проводимой терапии, в обеих группах, были оценены после 4 курсов терапии. Из 61 больного витилиго, получивших четыре курса традиционной терапии, положительный результат в виде клинического выздоровления и значительного улучшения отмечено у 26 (42,6%), в том числе клиническое выздоровление наступило у 4 (6,5%) больных,

значительное улучшение – у 22 (36,1%), улучшение – у 20 (32,8%, эффект не отмечали 13 (21,3%) и ухудшение кожно-патологического процесса – 2 (3,3%) больных. В процессе традиционной терапии осложнения в виде буллезного дерматита, от фототерапии наблюдались у 6 (9,8%) больных. После разрешения буллезного дерматита у 2 больных отмечена бурная репигментация, а у 4 – единичные репигментированные очаги. Кроме того, жалобы на тошноту и головокружение зарегистрированы у 8 (13,1%) и слабость у 6 (9,8%) пациентов.

Разработанный метод лечения получили 72 больных витилиго и после четвертого курса лечения положительный терапевтический эффект в виде репигментации разной степени, наступил у 37 (90,2%) больных. При этом клиническое излечение у 3 пациента (7,3%), значительное улучшение у 18 (43,9%), улучшение у 16 (39,0%). Эффекта от терапии не отмечено у 4 (9,7%) больных. В процессе разработанной терапии осложнения в виде буллезного дерматита, от фототерапии наблюдались у 4 (5,5%) больных. После разрешения буллезного дерматита у 2 больных отмечена бурная репигментация, а у 2 – единичные репигментированные очаги. Кроме того, жалобы на тошноту и головокружение зарегистрированы у 6 (8,3%) и слабость у 3 (4,2%) пациентов. Разработанный метод по клинической эффективности и низкой частотой побочных эффектов превосходить традиционный метод терапии.

После проводимых методов терапии отмечалось положительная динамика в содержания витамина D. У больных второй группы, получавших разработанный метод уровень данного витамина статистически достоверно повышался по отношению исходных значений по сравнению с традиционной терапии. У больных первой группы с дефицитом витамина D после проведенной терапии его уровень повышался ($13,8 \pm 0,47$ нг/мл) незначительно, но статистически достоверно ($p < 0,05$) против значения до лечения ($12,4 \pm 0,42$ нг/мл). Тогда как, у больных второй группы с дефицитом витамина D отмечали статистически значительное увеличение ($18,0 \pm 0,62$ нг/мл, $p < 0,001$) по сравнению до лечения ($13,2 \pm 0,44$ нг/мл).

При недостаточном содержании витамина D у больных получавших традиционное лечение также повышался ($24,9 \pm 0,86$ нг/мл) незначительно по отношению к показателям до лечения ($23,3 \pm 0,79$ нг/мл), но статистически не различались. Тогда как уровень данного витамина у больных второй группы до и после полученной терапии статистически отличались ($24,2 \pm 0,83$ нг/мл и $28,4 \pm 0,96$ нг/мл, $p < 0,01$).

После проведенных методов терапии отмечали положительную динамику в показателях МДА и активности СОД. При этом у больных первой группы уровень МДА достоверно снижался ($1,34 \pm 0,02$ нмоль/мл) по сравнению с показателями до лечения ($1,43 \pm 0,02$ нмоль/мл, $p < 0,01$). Активность СОД после терапии повышался, но недостоверно ($46,11 \pm 1,19$ у.е.) против исходных значений ($44,04 \pm 1,18$ у.е.). У больных второй группы показатель МДА достоверно снижался ($1,27 \pm 0,01$ нмоль/мл,

$p < 0,001$) против до лечения ($1,46 \pm 0,01$ нмоль/мл). Активность СОД статистически достоверно повышался ($45,77 \pm 1,22$ у.е.) по отношению до лечения ($53,43 \pm 1,26$ у.е., $p < 0,001$).

Изучение эффективности проводимой традиционной терапии с учетом генотипов полиморфизма исследуемых G-197A гена IL17A показало, что наибольшее количество клинического выздоровления (7,7%), значительного улучшения (46,1%) отмечено у лиц имеющих генотип G/G, по сравнению с гетерозиготным генотипом G/A (4,2% и 29,2% соответственно, ($p < 0,01$).

Установлено, что эффективности традиционной терапии в зависимости от генотипов полиморфизма Bsm1 c.IVS7 гена VDR установлено, что у генотипа G/G данного гена было значительно больше больных с клиническим выздоровлением (11,1%) и значительным улучшением (44,4%) по сравнению с гетерозиготным генотипом G/A – 5,3% и 36,8% соответственно, $p < 0,01$. Кроме того, у лиц носителей гетерозиготного генотипа G/A наблюдались больные, у которых результаты традиционной терапии оказались без эффекта (5,3%) и наступало ухудшение заболевания (5,3%).

Эффективность терапии во второй группе в зависимости от генотипов полиморфизма G-197A гена IL17A показало, что клиническое выздоровление отмечено у 11,5%, значительное улучшение – у 8,3% больных с генотипом G/G гена IL17A. Кроме того, отсутствие эффекта от проводимой терапии часто отмечался у лиц несущий генотип G/A (8,3%), чем генотип G/G (3,8%).

У больных второй группы эффективность терапии в зависимости от генотипов полиморфизма Bsm1 c.IVS7 гена VDR также было выше у больных генотипом G/G, у которых клиническое выздоровление отмечено у 11,1%, значительное улучшение - у 48,2%. В то время как у больных несущие генотип G/A данные показатели были значительно ниже и составили 8,0% и 36,0% соответственно и статистически различались ($p < 0,01$) от показателя лиц с генотипом G/G.

Таким образом, полученные результаты терапии в зависимости от генотипов полиморфизма генов G-197A гена IL17A и Bsm1 c.IVS7 гена VDR показали, что независимо от метода терапии лучшие результаты лечения в виде клинического выздоровления и значительного улучшения были отмечены у больных имеющих гомозиготный генотип G/G, чем гетерозиготный генотип G/A. Для повышения эффективности у лиц несущих генотип G/A необходимо рекомендовать дополнительные средства в виде системных, местных препаратов и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследования, проведенного по диссертации на тему: «Клинико-генетические и биохимические механизмы развития витилиго и усовершенствование метода терапии» на соискание ученой степени доктора философии в области медицинских наук, можно сделать следующие выводы:

1. Среди больных витилиго превалирует несегментарный тип (68,4%), у которых семейный случай витилиго, аутоиммунные заболевания феномен Кебнера встречается чаще по сравнению с сегментарным типом. Симптом лейкотрихии (50%) часто наблюдается среди больных сегментарным типом.

2. У большинства больных витилиго (63,8%) и особенно с несегментарным типом (70,9%) отмечается дефицит витамина D, выраженность которого зависит от давности и возраста заболевания.

3. У больных несегментарным типом витилиго уровень малонового диальдегида в сыворотке крови повышен, активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови достоверно снижена, и они статистически достоверно отличаются от сегментарного типа ($p > 0,001$) и контрольной группы ($p > 0,001$).

4. Выявлена зависимость между формированием и клиническим течением витилиго и носительством предрасполагающих аллельных вариантов полиморфизма Bsm1 c.IVS7 G>A гена VDR (OR=1.5; 95% CI:0.915-2.32). Аллельный вариант А определенно ассоциируется с повышенным, риском развития витилиго, особенно с NSV ($\chi^2=2.8$; OR=1.5; 95% CI:0.92-2.61), что подтверждает подверженность к нарушениям пигментации кожи носительство данного аллельного варианта.

5. Констатировано отсутствие статистически достоверной разницы частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-197A гена IL17A у больных витилиго и здоровых людей ($\chi^2 < 3.84$; $p > 0.05$). Несмотря на наличие достоверной ассоциативной связи между данным полиморфизмом и гиперэкспрессией цитокина IL17A с последующим формированием аутоиммунного ответа, самостоятельная роль данного локуса в развитии и клиническом течении витилиго незначима.

6. Выявлено значимое синтропное влияние “ген-генных взаимодействий” полиморфных вариантов G>A гена VDR и G-197A гена IL17 на риск развития витилиго. Комбинация из 2-х неблагоприятных генотипических вариантов этих локусов в 3 раза значимо ($\chi^2=6.0$; $p=0.01$; OR=3.0; 95% CI:1.21- 7.618) повышает риск развития витилиго.

7. Разработаны эффективные методы прогнозирования риска развития и клинического течения и лечения витилиго с учетом полиморфизма исследуемых генов. Ранее появление репигментации, сокращение сроков лечения, больше процент больных с клиническим выздоровлением, снижение уровня малонового диальдегида, повышение содержания витамина D и активности СОД наблюдается при разработанном методе по сравнению со стандартным методом.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

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

YAKUBOVA AZIZAKHON SAIDKASIMOVNA

**CLINICAL- IMMUNOGENETIC AND BIOCHEMICAL MECHANISMS
OF VITILIGO DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF THE THERAPY
METHOD**

14.00.11 - Dermatology and Venereology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2020.2.PhD/Tib 1177.

The dissertation was carried out at Republican specialization scientific and practical medical center dermenoverology and cosmetology.

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

Scientific supervisor: **Sabirov Ulugbek Yusupxonovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Vaisov Adkham Shavkatovich**
Doctor of Medicine, Professor

Muxamedov Rustam Sultanovich
Doctor of Biology, Professor

Leading organization: **Tashkent state dental institute**

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2022, at _____ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: tashpmi@mail.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2022.
(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2022)

A. V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

K. N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine

D. I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research was to study the clinical, immunogenetic and biochemical parameters in the pathogenesis and clinical course of vitiligo and, taking into account the data obtained, to improve the method of therapy and prediction of the clinical course of the disease.

The object of the research: there were 133 patients who were observed from 2020 to 2021 in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time, the relationship between the formation and clinical course of vitiligo and the carrier of the predisposing allele variant A of the Bsm1 c.IVS7 G>A polymorphism of the VDR gene (OR=1.5; 95% CI:0.915-2.32), which is associated with an increased risk of developing vitiligo, especially with non-segmental type of vitiligo ($\chi^2=2.8$; OR=1.5; 95% CI:0.92-2.61).

for the first time established that a combination of adverse polymorphic variants G>A of the VDR gene and G-197A of the gene IL-17 indicates their possible syntropic effect in the molecular mechanism of vitiligo and increases the risk of three times ($\chi^2=6.0$, $p=0.01$; OR=3.0; 95% CI:1.21 - 7.618).

the importance of vitamin D in the development and clinical course of vitiligo types. A negative correlation of malondialdehyde and a positive correlation of the activity of superoxide dismutase with the content of vitamin D in blood serum was established.

for the first time, the relationship between the polymorphism of the VDR gene and the IL17 gene with oxidative stress and antioxidant status and vitamin D in the blood serum of vitiligo patients was revealed.

Implementation of the research results. Based on the results of scientific research on the developed method of treatment of patients with vitiligo, taking into account the level of vitamin D in blood serum:

The methodological recommendation "The role of vitamin D in the pathogenesis of vitiligo and the development of a comprehensive treatment method" was approved (Conclusion No. 8n-d/443 of the Ministry of Health dated November 18, 2021). The proposed method of therapy helped to achieve clinical recovery in a large number of patients, improve the quality of life of patients and reduce the duration of treatment;

the obtained scientific results on the determination of clinical, genetic, enzyme immunoassay and biochemical mechanisms of vitiligo development have been introduced into the health care system, in particular, the educational process of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of the Tashkent Institute for the Improvement of Doctors, as well as into the practical activities of the Jizzakh and Tashkent regional skin and venereological dispensaries (Conclusion No. 08-09/6606 of the Ministry of Health dated March 1, 2022). This proposed technique also made it possible to increase economic efficiency by 1.2 times by reducing the frequency of relapses of the disease, reducing the duration of treatment, improving

the quality of life of patients through the use of an improved method of treating patients with rosacea.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 21 scientific papers have been published, of which: 4 journal articles, including 3 in republican and 1 article published in the journal Scopus recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of the main scientific results of the dissertation.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters of own research, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Арифов С.С., Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Роль окислительного стресса в патогенезе витилиго // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Тошкент, 2019, №4 С. 31-34, (14.00.00. № 1)
2. Сабилов У.Ю., Якубова А.С., Арифов С.С. Клинические особенности сегментарной и несегментарных форм витилиго// Клиническая дерматология и венерология, Москва, 2021. №6, 20 том. С. 140-144. (14.00.00. № 65)
3. Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Роль иммунного и цитокинового статуса в развитии витилиго//Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Тошкент, 2021, №1-2 С. 13-16, (14.00.00. № 1)
4. Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Значение витамина D в патогенезе развития витилиго// Tibbiyotda yangi kun, Бухоро, 2021, №6 (38) С. 74-78, (14.00.00. № 22)

II бўлим (II часть; II part)

5. Сабилов У.Ю., Якубова А.С., Арифов С.С., Роль витамина D в патогенезе витилиго и разработка комплексного метода лечения// Методические рекомендации, Тошкент -2021
6. Significance of the g-197a polymorphism of the P-17a gene in the formation of vitiligo// World bulletin of public health (wbph) available online at: <https://www.scholarexpress.net> volume-4, p-126-132, november 2021 issn: 2749-3644
7. М.Х. Арифова Якубова А.С. Терапия ограниченной формы витилиго// Новости Дерматологии Репродуктивного здоровья, Ташкент 2008, №4, с. 72
8. S. Arifov, M. Arifova, Arifova A.S. Topical mometasone furoate 0,1% cream and low-energy laser in the treatment of vitiligo// Journal of EADV, Gothenburg, 2010, P481
9. Арифов С.С., Якубов А.А., Якубова А.С., Нурматова И.Б., Арифова М.Х. Комплексный метод терапии ограниченной формы витилиго// Материалы из 6-съезда дерматовенерологов и косметологов Узбекистана, 2012, 30 с
10. Якубова А.С., Арифова М.Х. Топический глюкокортикостероид «мезонит» в практике врача дерматолога// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2014-1,21, 44 с
11. Якубова А.С. Артыков А.Ф., Алексанян Э.Г., Якубов А.А. Встречаемость витилиго среди амбулаторных дерматологических больных// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2015-3(27), 197с

12. Арифов С.С., Якубова А.С., Арифова М.Х Протопик в терапии воспалительных заболеваний кожи// Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2015-3 (27), 112-113с

13. Якубова А.С., Арифова М.Х Тактика терапии ограниченной формы витилиго// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина» 2018-3 (39), 89 с

14. Якубова А.С., Арифова М.Х. Терапия витилиго с учетом перекисного окисления липидов// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2019-3(43), 183с

15. Сабилов У.Ю, Якубова А.С. Клиническая характеристика больных витилиго// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2020-3(47), 68с

16. Сабилов У.Ю. , Якубова А.С. Анамнестические данные у больных витилиго// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2020-3(47), 68-69с

17. Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Клиническое проявление витилиго// Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии, сборник тезисов-2021, 116 с

18. Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Содержание витамина Д у больных витилиго// Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии. сборник тезисов-2021, 116-117с

19. Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Использование 308 нм эксимерного света в лечение ограниченных форм витилиго// Лазер медицины и в биологии, Самарканд 2021, сборник тезисов, 82-83с

20. Сабилов У.Ю., Якубова А.С. Значение полиморфизма BSM1 C.IVS7 гена VDR в патогенезе витилиго// Фармация, иммунитет ва вакцина илмий амалий журнал, 2021-2, 107-108с

21. Study of IL-17 G-17A polymorphism in the pathogenesis of vitiligo// Features of the development of modern science in the pandemic's era i international scientific and theoretical conference, volume 3, p. 66, Berlin, 2021

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2022 года
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1462-2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru