

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

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

СААТОВ БОТИР ТАЛЪАТОВИЧ

**ВИТИЛИГО ПАТОГЕНЕЗИДА ГЕНЕТИК ВА МЕТАБОЛИК
БУЗИЛИШЛАР ВА УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Саатов Ботир Тальатович

Витилиго патогенезида генетик ва метаболик бузилишлар ва уларни
коррекциялаш усуларини ишлаб чиқиш..... 3

Саатов Ботир Тальатович

Генетические и метаболические нарушения в патогенезе витилиго
и разработка методов их коррекции..... 41

Saatov Botir Talatovich

Genetic and metabolic disorder in pathogenesis of vitiligo, and development
of methods for their correction..... 79

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....83

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

СААТОВ БОТИР ТАЛЪАТОВИЧ

**ВИТИЛИГО ПАТОГЕНЕЗИДА ГЕНЕТИК ВА МЕТАБОЛИК
БУЗИЛИШЛАР ВА УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БУЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib78 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси 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 тармоғида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Арифов Саидкасим Саидазимович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Вайсов Адхамжон Шавкатович тиббиёт фанлари доктори, профессор Маннанов Абдушукур Маликович тиббиёт фанлари доктори, профессор Мухамедов Рустам Султонович биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__»__ соат__ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

Э.А.Шамансурова

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё миқёсида дерматолог олим ва мутахассисларнинг саъй-ҳаракатлари витилигонинг пайдо бўлиш ва ривожланиш механизмларини аниқлаш ҳамда уни самарали даволаш усуллари ишлаб чиқишга қаратилган. Витилиго тери пигментациясининг бузилиши ва терида оқ доғларнинг пайдо бўлиши билан боғлиқ касаллик бўлиб, беморлар терисида меланин пигментини синтезловчи меланоцитларнинг кескин камайиши ёки йўқлиги билан характерланади. Сўнгги йилларда ўтказилган эпидемиологик тадқиқотлар бутун дунёда витилиго касаллигига чалинган беморларнинг ортиб бораётганини кўрсатиб турибди. Витилиго касаллигининг сўнгги пайтларда болалар, ёшлар, меҳнатга лаёқатли кишилар ўртасида жадал ривожланиб бораётганлиги, бемор ҳаёт сифатининг пасайиши мазкур дерматознинг ижтимоий аҳамиятини белгилайди.

Жаҳон миқёсида дерматокосметология касалликлари, жумладан витилиго косметик нуқсон сифатида психоэмоционал ноқулайликка олиб келадиган ва беморлар ҳаёт сифатини пасайтирадиган ижтимоий, тиббий ва иқтисодий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Витилиго мультифакторли касаллик бўлиб, этиопатогенези тўлиқ аниқланмаганлиги, ташхислаш ва патогенетик асосланган самарали даволаш усуллари йўқлиги муаммонинг долзарблигини белгилайди. Шунингдек, витилигонинг ривожланишида меланоцитларнинг дастурланган ўлимига (апоптоз) олиб келувчи оксидатив стресснинг кучайиши, фофолипидлар таркибининг бузилиши, микроэлементлар миқдорининг ўзгариши ҳамда маркер генлар полиморфизмини аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш»¹ вазибалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, тери-таносил касалликлари, жумладан витилигонинг турли шакллари ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқишга қаратилган инновацион технологияларни қўллашни кенгайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Қарори билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021

¹2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисидаги»ги ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи¹.

Витилиго ривожланиш механизмида генетик ва метаболик бузилишлар ролини ўрганиш ва уни даволаш механизмларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Colorado Denver (АҚШ), Istituto Dermatologico San Gallicano (Италия), Department of Dermatology, Fudan University (Хитой), Anhui Medical University (Хитой), University of New Mexico, The Johnson and Johnson Skin Research Center (АҚШ), Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam (Нидерландия), University of Zagreb (Хорватия), РФА Физика-Кимё Фармакологияси Назарий муаммолар маркази (Россия), Астана Тиббиёт университети (Қозоғистон) ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт марказида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

Витилиго эпидемиологияси, этиопатогенези ва уни даволаш соҳасида бутун дунёда ўтказилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: витилигонинг дунё миқёсида аҳолининг ўртача 0,5-1,5% ида учраши аниқланган, аммо айрим этник гуруҳларда бу кўрсаткич анча фарқланади. Витилиго экологик, генетик ва иммунологик омилларнинг комплекс таъсири, шунингдек оксидланиш стресси натижасида пайдо бўлиб, улар терида депигментацияланган жойлар ривожланишига олиб келувчи меланоцитлар бузилишига ўз ҳиссасини кўшади (University of Colorado Denver USA; San Gallicano Dermatological Institute, Italy); витилиго фақат унга мойил бўлган шахслардагина пайдо бўлиши кўрсатилган, у касалликни келтириб чиқарувчи ва унга сабаб бўлувчи омилларнинг биргаликдаги таъсирида ҳосил бўлади; витилиго ривожланишига мойиллик учун жавобгар бўлган «маркерли генлар» идентификацияланган; 6-хромосомада жойлашган катта гистомослашув мажмуасида витилигога хос бўлган ва витилигога мойиллик билан ассоциацияланган локус аниқланган; 17 р хромосомасида витилиго ва бошқа аутоиммун касалликларга мойил NALP-1 гени аниқланган; ундан ташқари, хромосомаларда витилигога мойилликнинг 40дан зиёд локуслари аниқланган, уларнинг аксарияти тўлиқ геном аҳамият касб этиб, витилиго ривожланиши хавфига таъсир кўрсатади; аутоиммун касалликлари билан ассоциацияланган кўплаб маркерли генлар орасида

¹Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи қуйидаги манбалардан фойдаланиб ўтказилган: :<http://www.ucdenver.edu>; <http://www.ifo.it>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <http://www.english.ahmu.edu.cn>; <https://www.unm.edu>; <https://www.erasmusmc.nl>; <http://www.unizg.hr>; <http://www.mathnet.ru>; <http://www.amu.kz>

вителигога мойилликка муносабати бўлган фақат битта–TYR гени ажралиб туриши аниқланган (Fudan University, China; University of New Mexico, USA; University of Colorado Denver, USA).

Ҳозирги вақтда дунёда вителиго пайдо бўлиши ва ривожланишининг молекуляр-генетик механизмларини комплекс аниқлаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий изланишлар олиб борилмоқда: вителигони патогенезида маркёр генларнинг полиморфизмини ўрганиш; терида депигментацион жойлар ҳосил бўлишида эркин радикал жараёнлар ролини аниқлаш; беморлар терисида антиоксидант ферменти каталаза фаоллиги ва липидлар пероксидланиш интенсивлигини ўрганиш; теридаги меланоцитлар парчаланишига олиб келувчи омилларни аниқлаш; тери микроэлементлар таркиби бузилиши вителиго патогенезидаги аҳамиятини аниқлаш; вителигони самарали даволашга ёрдам берадиган самарадор дори воситаларини яратиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хориж олимларидан Spritz R., Jin Y., Picardo M., and Taieb A., Shen Ch. ва Ko R., Zhang Z. ва Xiang L.F., Salinas-Santander M., Wu D. лар вителиго касаллигини генетик ўрганиш ишига ўз хиссаларини қўшдилар. Улар хромосома локусларини карталаштириш, вителигога мойилликка жалб этилган махсус генларни идентификация қилишга муваффақ бўлдилар. Бундай генлар қаторига α -ўсмаси некрози (TNF- α) омили генини қўшиш мумкин. TNF- α ни кодловчи ген аутоиммун касалликлар, жумладан вителиго патогенезида муҳим роль ўйнаши кўрсатилган. Айрим тадқиқотларда TNF- α гени полиморфизмининг вителиго ривожланиш хавфига бўлган ассоциацияси аниқ кўрсатилган (Namian A.M., Laddha N.C., Al-Harhi F.), ваҳоланки бошқа ишларда қарама-қарши маълумотлар келтирилган (Yazici A.C., Wu D.). Демак, TNF- α гени полиморфизми ва вителигога мойиллик ўртасидаги ассоциацияни ўрганиш керак бўлади. Сўнгги пайтларда италиялик (Picardo M., Dell Anna, M.L.), инглиз (Schallreuter K.U., Rokos H. и др.), россиялик (Корсунская И.М., Жаворонкова Е.В., Ломоносов К.М.) ва бошқа олимлар вителигога чалинган беморларнинг оксидант-антиоксидант тизим ҳолати бўйича жадал тадқиқотлар олиб борилмоқда. Кислороднинг эркин радикаллари тўпланиши ва терида ҳам, қон зардобидида ҳам оксидланувчи стресс ривожланишига олиб келувчи антиоксидант ферментлар фаоллигининг бартараф этилиши мазкур дерматознинг етакчи патогенетик омилларидан бири ҳисобланади. АФК, жумладан, H_2O_2 эндоген токсик моддалар сифатида таъсир қилади, улар меланоцитлар функционал фаоллигини тўхтатади ва мана шу хужайралар ўлимини келтириб чиқаради. Адабиётларда вителиго касаллигини даволаш усуллари ҳақидаги масала кенг муҳокамаларга сабаб бўлмоқда. Ташқи терапия вителигога чалинган беморларни даволашнинг энг самарали ва аҳамиятли даволаш усули эканлиги хусусидаги ишонарли маълумотлар олинган (Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М.). Топик кортикостероидлар вителигода яллиғланиш ўчоқларини бартараф этишда асосий воситалардан бири саналади. Глюкокортикоидларнинг характерли хусусиятларига

уларнинг иммунодепрессив фаоллиги киради. Дерматолгик касалликлар, жумладан витилиго маҳаллий терапиясида липосомаларнинг муваффақиятли фойдаланганлиги ҳақидаги янги маълумотлар учрамоқда (J. de-Leeuwetal.; Z.Vanic); витилигони даволашда келлин билан инкапсуллаланган лецитинли липосомалардан фойдаланганда беморнинг шикастланган тери репигментациясида юқори натижага эришилди. Ўзбекистонлик олимлар ҳам витилиго муаммоларини ўрганишга муносиб ҳисса қўшганлар. С.С. Арифовнинг бошқа ҳамкорлар билан биргаликда ўтказган эпидемиологик тадқиқотлари Ўзбекистон аҳолиси орасида витилиго тарқалиши 1,2%ни, тери-таносил касалликлари орасида эса 8,2%ни ташкил этишини кўрсатди. Т.Т.Таджибаев, А.Ш.Ваисов ва Д.С.Хасанов тадқиқотлари витилиго касаллигига чалинган бемор терисидаги микроэлементлар миқдорини ўрганишга бағишланган бўлиб, бемор терисининг депигментацияланган жойларида мис миқдори кескин камайганлиги аниқланган. Олинган натижалар асосида А.Ш.Ваисов витилиго патогенезида бемор терисида мис танқислиги бош роль ўйнайди, деб хулоса қилади. Витилигога чалинган беморларни даволаш соҳасида муайян ютуқларга эришилди (Д.С.Хасанов, М.И. Абдуллаев, А.Ш.Ваисов, А.Б.Рахматов): купир ва Т-активин уйғунлигидаги комплекс ПУВА-терапия ишлаб чиқилиб, у витилигога чалинган беморларда тери жараёнларини анча яхшилашга кўмаклашади. Р.А.Капкаев ва ҳаммуаллифлари кортикостероид гормонларни қўллаган ҳолда витилиго давосининг комплекс усулини ишлаб чиқдилар; даволаш натижалари кортикостероидларни қўллаб даволаш усули самарадорлиги жиҳатидан анъанавий терапиядан анча афзаллиги тўғрисидаги хулосаларни берди. Мазкур диссертацион ишда илк бор витилиго пайдо бўлиши ва ривожланиши механизмларида иштирок этувчи асосий патогенетик омиллар комплекс равишда ўрганилди, олинган натижалар асосида мазкур дерматоз патогенетик терапияси учун янги кўпкомпонентли липосомали «Липовитилин» препарати ишлаб чиқилди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий ишлари режасига мувофиқ ДИТЛ-9 ва А-9-169 «Витилиго ривожланиш механизмларини тадқиқ этиш ва патогенетик терапиянинг янги усулларини ишлаб чиқиш»(2006-2008 йй.) лойиҳалари, К11-004 «Витилигони даволашда теридаги биокимёвий жараёнларни аниқлаш ва липосомали воситани яратиш» (2009-2011 йй.), (ИК-2013-16) «Витилигони даволаш учун липосомали воситани яратиш технологиясини ўзлаштириш» (2013-2014 йй.) лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади витилиго ривожланиши механизмларидаги генетик ва метаболик бузилишлар натижалари асосида унинг патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

TNF- α гени 308 G/A полиморфизмининг витилиго ривожланиши хавфи билан алоқадорлигини аниқлаш;

TYR гени G/A (rs 1393350) полиморфизми ва витилигога мойиллик ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш; соғлом инсонлар ва витилиголи беморларда тери ва қон зардоби фосфолипидлар таркибини аниқлаш;

соғлом инсон ва витилиголи бемор тери ва қон зардобиди липидлар пероксид оксидланиш интенсивлиги (ПОЛ) ва антиоксидант тизими ҳолатини аниқлаш;

соғлом инсон ва витилиголи бемор териси ва сочининг микроэлементли таркибини қиёсий аниқлаш;

липосомали технологиядан фойдаланган ҳолда шахсий тадқиқотлар асосида витилигони патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш;

витилиголи беморларни липосомали «Липовитилин» препарати ёрдамида даволашда терини гистоморфологик тадқиқ этиш ва оксидланиш стресси ҳолатини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида витилигонинг турли клиник шакллари билан касалланган 395 нафар бемор ва 135 нафар назорат гуруҳидаги соғлом инсонлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун беморлар вена қони ва зардоби, морфологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун беморлар тери биоптатлари, нейтрон-активацион таҳлил учун соч толалари ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-анамнестик, биокимёвий, молекуляр-генетик, морфологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор витилиго ривожланиш ҳавфи билан TNF- α гени 308 G/A полиморфизмининг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

соғлом инсонлар ва витилиголи беморларда TYR гени G/A (rs 1393350) полиморфизми аллеллари ва генотиплари тарқалиш фоишларининг ўзгариши билан касалликка бўлган мойиллик ўртасидаги ўзаро боғлиқлик исботланган;

илк бор соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар териси ва қон зардобиди фосфолипидларнинг сифат ва миқдорий таркиби бузилиши оқибатида меланоцитлар апоптозни кучайиши аниқланган;

витилиголи беморларнинг тери ва қон зардобиди оксидланиш стресси юқори даражада эканлиги меланоцитларга токсик таъсир натижасида функционал фаолияти пасайиши аниқланган;

витилиго ривожланишида инсон териси ва соч толасида микроэлементлар таркибининг миқдорий ўзгаришлари жумладан, мис кимёвий элементининг камайиши тирозиназа ферменти фаоллигига таъсир қилиб, меланин синтезини пасайиши аниқланган;

витилигони патогенетик даволашга қаратилган, янги кўп компонентли Липовитилиннинг спрей шакли ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясида витилигода TNF- α ва TYR генлари полиморфизмларининг генотип ва аллеллари аниқланиш тезлигининг ўзгариши исботланган; TNF- α ва TYR генлари полиморфизмларининг витилиго ривожланиши хавфи ўртасида ассоциациялар борлиги аниқланган;

вителигода фосфолипидлар фракцион таркиби ўзгаришлари ва беморлар терисида оксидланиш стрессининг кучайиши янги фундаментал натижа бўлиб, бу шубҳасиз терининг вителигиноз зарарланиши патогенезида муҳим аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

вителиголи беморлар териси ва соч толаси микроэлементларининг таркибидаги миқдорий ўзгаришлар вителиго ривожланиш механизмларидаги муҳим омил эканлиги исботланган;

нанотехнология асосида яратилган кўп компонентли маҳаллий қўлланиладиган Липовитилин препарати, вителигони патогенетик даволаш учун мўлжалланган бўлиб, бу ишнинг амалий аҳамиятини белгилайди. Липовитилин антиоксидант, мембранани модификацияловчи ва меланогенезни рағбатлантирувчи хусусиятларга эга;

Липовитилин, тери зарарланган ўчоғининг репигментациясига кўмаклашган ва вителиголи беморларнинг соғайиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижасининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, вителиго касаллигида молекуляр-генетик омилларни аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш асосида республикада келажакда, чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратгани билан изоҳланади. Шунингдек, фосфолипидлар фракция таркиби, липидлар пероксидли оксидланиши фаоллиги кимёвий элементлар миқдорининг бузилиши ва улар орасидаги ўзаро болиқлик, мазкур дерматозни патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш ва патогенетик даволашга мўлжалланган самарали липосомали «Липовитилин» воситани ишлаб чиқиш ишконини яратди.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган липосомали «Липовитилин» препарати вителигода метаболик жараёнлар бузилишини ҳам маҳаллий, ҳам тизимли биокимёвий коррекциялаш ва касалликни стандарт даволаш усулига қиёслаганда, патогенетик даволашни юқори самарадорлигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Вителиго патогенезида генетик ва метаболик бузилишлар ва уларни коррекциялаш бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари асосида:

ишлаб чиқилган «Вителигони даволаш учун липосомали доривор шакл» га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги ихтирога (IAP 04292-сон) патенти олинган. Илмий тадқиқот натижаси вителиго касаллигини даволаш учун янги Липовитилин препаратини яратиш имконини берган;

вителигонинг этиологияси ва патогенези, даволаш ва профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Вителиго этиологияси ва патогенезининг замонавий жиҳатлари» мавзусидаги услубий

қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 мартдаги 8н-з/39 сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма аҳоли орасида вителигони пайдо бўлиши сабабларини аниқлаш, касалликнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш имконини яратди.

липосомалар асосида кўп компонентли Липовитилин препарати «TOP FARM SERVICE» МЧЖ да спрей шаклида серияли ишлаб чиқаришга тадбиқ этилган ва 1629741-сон билан Давлат рўйхатидан ўтказилган;

Липовитилин, Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизими амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилоят тери-таносил касалликлари диспансери амалий фаолиятига жорий этилган. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 6 январдаги 8н-д/88 – сон маълумотномаси). Тадбиқ этилган Липовитилин иштирокидаги вителигони самарали патогенетик даволаш усули ишлаб чиқилган. Бу усулни амалиётда қўлланилиши вителиголи беморларнинг стационарда даволаниш муддатини қисқартирган ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 7 та Республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 14 мақола, жумладан, 10 таси республикада, 4 таси хорижий журналларда ва 18та тезис нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривжланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижалар ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши рўйхати келтирилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Вителиго этиопатогенези ва уни даволашга оид замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида батафсил ва объектив равишда вителиго тарқалиши, унинг пайдо бўлиш механизмлари ва ривожланишига оид тадқиқотлар шарҳи берилган. Шунингдек, вителиго ривожланишининг асосий патогенетик бўғинлари босқичма-босқич баён қилинган: генетик жиҳатлари, оксидланиш стресси, микроэлементлар таркиби,

вителиго ривожланиш механизмида фосфогликолипидлар роли. Мазкур бобдаги асосий роль дерматологик касалликлар, жумладан вителигони даволаш учун нанотехнология усулларини қўллаган ҳолда липосомаларни ҳосил қилишга бағишланган.

Диссертациянинг «**Биологик объектларни тадқиқ этишнинг замонавий ёндашувлари**» деб номланган иккинчи бобида вителиголи беморларни клиник кузатиш натижалари келтирилган. Жумладан, бемор тери ва қон зардобининг биокимёвий, молекуляр-генетик, морфологик тадқиқотлари, биологик объектлардан липидларни олиш ва липосомали формуляция олишда улардан фойдаланиш усуллари.

Жами 6 ёшдан 70 ёшгача бўлган 395 нафар бемор текширилди. Улардан 221 (56%) нафари эркак бўлиб, 174 (44%) тасини аёллар ташкил этади. Тарқалган вителиголи беморлар орасида кўпинча касалликнинг вульгар шакли учради(43%), чегараланган вителиголи беморларда эса касалликнинг фокал шакли кўпроқ учради (40,7%). Вителиго касаллиги билан касалланиш муддати 1 ойдан 33 йилгача бўлиб, жумладан, 5 йилгача – 260 (65,8%)тани, 6 дан 10 йилгача – 87 (22, %)тани, 11 дан 30 йилгача – 41 (10,5%) тани ва 30 йилдан юқорилар – 7 (1,7%) тани ташкил этди.

Беморларнинг аксарияти – 205 (52,5%) нафари касалликнинг илк белгилари баҳор-ёз мавсумида пайдо бўлишини ёки унинг авж олишини айтиб ўтишган бўлса, 128 (32,5%) нафар бемор эса теридаги оқ доғларнинг куз-қиш мавсумида пайдо бўлганлигини таъкидлашган, 62 нафар бемор эса (15%) касаллик бошланиши ва жараённинг авж олишини йил мавсуми билан боғламаган. Назорат гуруҳини 135 нафар соғлом инсонлар ташкил этган.

Беморларни клиник-лаборатор ва динамик кузатиш махсус ишлаб чиқилган харита бўйича олиб борилган, унда беморнинг анкета маълумотлари, шикоятлари, анамнез кўрсаткичлари, тери ҳолати ва ички аъзоларни объектив кузатиш натижалари, лаборатор тадқиқотлар кузатуви, жумладан, қон, пешоб умумий таҳлили, нажас таҳлили, артериал қон босими кўрсаткичлари, шунингдек, даволаш чора-тадбирлари киритилган.

Диссертациянинг «**Вителиго патогенезининг молекуляр-генетик хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида TNF- α гени 308 G|A полиморфизмининг вителиго ривожланишига алоқаси масаласи тадқиқ этилган.

Вителиголи беморлар ва соғлом инсонларда ўтказилган TNF- α гени rs 1800629 G-308 полиморфизми А аллеллари ва генотипларининг учраш частотасини қиёсий таҳлил қилиш статистик жиҳатдан фарқланувчи кўрсаткичларни аниқлади. Бунда мана шу полиморфизмнинг минор А аллели частотаси вителиголи беморлар ва соғлом инсонлардан иборат назорат гуруҳларида мос равишда – 23,7% ва 10,8%, мувофиқ равишда ($\chi^2 = 9,23$; $p = 0,002$; OR=2,56; 95% CI 1,38-4,75) (1 жадвал) ташкил этди. Вителигонинг чегараланган шаклида А аллелининг учраш частотаси 19,8% ни ташкил этади, назорат гуруҳида эса – 10,8% ($\chi^2 = 3,60$; $p = 0,06$; OR=2,03; 95% CI 0,97-4,27). TNF- α генининг А аллели вителигонинг тарқалган шакли учрайдиган беморларда назорат гуруҳидаги инсонларга қараганда кўпроқ учрайди, бу мос равишда 27,0% ва 10,8% ($\chi^2 = 10,91$; $p = 0,001$; OR=3,05; 95% CI 1,54-6,03)ни ташкил этади. G

аллелининг учраш частотаси витилиголи беморлардан иборат асосий гуруҳда 76,3%ни ташкил этади, назорат гуруҳида эса у 89,2% ни ташкил этади, яъни 15% дан паст. Витилигонинг чегараланган ва тарқалган шакллари учрайдиган беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида G нинг тарқалиш частотаси мос равишда 80,2%, 73% ва 89,2% ни ташкил этган. Кўриниб турибдики, TNF- α гени G 308 G/A полиморфизми частотасининг аллелларининг учраши витилиголи беморларнинг асосий гуруҳида ҳам, унинг чегараланган ва тарқалган шакллари бор беморлар гуруҳида ҳам, назорат гуруҳига қараганда анча паст.

Витилиголи беморлар ва назорат гуруҳларида TNF- α гени G308-A турли генотипларининг тарқалиш частотаси қиёсий таҳлил қилинганда маълум фарқлар аниқланди. Витилиголи беморларнинг асосий гуруҳида мажор rs 1800629*G/G генотипининг тарқалиш частотаси назорат гуруҳига қараганда анча паст бўлиб, бу эса мана шу генотип эгаларини касаллик ривожланиш хавфидан ҳимоя қилиши мумкин. Таъкидлаш жоизки, витилигонинг чегараланган ва тарқалган шакллари бўлган беморларда ҳам TNF- α гени 308 G/A полиморфизми G/G генотипи учраш частотаси назорат гуруҳига қараганда анча паст эканлиги аниқланди (1 жадвал).

1-жадвал.

Беморлар гуруҳида TNF- α гени G-308 A полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

Гуруҳ	n	Аллеллар частотаси				TNF- α генотипларининг тақсимланиш частотаси					
		G		A		G/ G		A/ G		A/A	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Улардан асосий гуруҳлар:	93	142	76,3	44	23,7	53	57,0	36	38,7	4	4,3
Витилигонинг тарқалган шакли	50	73	73,0	27	27,0	26	52,0	21	42,0	3	6,0
Витилигонинг чегараланган шакли	43	69	80,2	17	19,8	27	62,8	15	34,9	1	2,3
Назорат гуруҳи	74	132	89,2	16	10,8	58	78,4	16	21,6	-	0

Витилиголи беморларнинг умумий гуруҳида TNF- α гени rs1800629* G/A номақбул гетерозиготали генотипнинг аниқланган частотаси назорат гуруҳига қараганда 2 бараварга юқорирок. 93 нафар беморлардан 36 нафарида G/A генотипи учраган, бу эса 38,7%, назорат гуруҳида эса 21,6% ни ташкил этади (OR=2,29; p=0,007; $\chi^2=9,88$; 95% CI-1,14-4,58). Юқорида кўрсатилганидек, витилигонинг чегараланган ва тарқалган шаклларида, назорат гуруҳига қараганда, TNF- α гени G/A гетерозиготали генотипи анча кўп учраб, мос равишда 42% ва 34,9% ни ташкил этган, демак, назорат гуруҳида эса – 21,6% ($\chi^2=11,66$; p=0,003; OR-2,63; 95% CI-1,19-5,78; $\chi^2=4,44$; p=0,11; OR-1,94; 95% CI-0,84-4,48 мос равишда).

Ўтказилган тадқиқотлар натижаси таҳлили TNF- α гени номақбул A/A G 308 A генотипи мавжудлигини тасдиқлайди, бу эса витилиголи беморларда TNF- α цитокини ҳаддан зиёд ишлаб чиқилишига олиб келиши мумкин. Витилиголи беморларнинг умумий гуруҳида TNF- α гени полиморфизми A/A генотипининг учраш частотаси 4,3%ни ташкил этган, яъни 93 нафар беморлар орасида 4 ҳолатда мазкур генотип аниқланган. Витилигонинг тарқалган шакли бўлган беморларда TNF- α гени rs 1800629* A/A генотипининг тақсимланиши тарқалиш частотаси 6%ни ташкил этади, яъни 50 нафар бемордан 3 ҳолатда мазкур генотип аниқланган, касалликнинг чегараланган шаклида эса текширувдан ўтказилган 43 нафар бемордан A/A генотипи учрайдиган 1 ҳолат кузатилган (2,3%). Таъкидлаш жоизки, назорат гуруҳида текширилганлар орасида TNF- α генининг rs 1800629* A/A мутант генотипи аниқланмаган.

Шу тариқа, ўзбек миллатига мансуб витилигонинг турли шакллари бўлган беморларда TNF- α гени G 308 A полиморфизмининг турли кўринишдаги витилиго билан ассоциацияси rs1800629* A аллели ва rs1800629* G/A ва 1800629* A/A генотипларига эгалик қилишнинг витилиго ривожланиш ҳавфига алоқаси борлигини кўрсатади.

Тирозиназа-TYR гени rs 1393350 полиморфизми тадқиқи ва витилиго ривожланиш хавфи ассоциацияси билан алоқаси.

Саралаб олинган витилиголи беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида TYR гени rs 1393350 полиморфизми аллели ва генотиплари тарқалиш частотасининг қиёсий таҳлили ўтказилди. Тадқиқот натижалари 2 жадвалда келтирилган.

2-жадвал.

Беморлар ва назорат гуруҳларида TYR гени G/A (rs 1393350) полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси тақсимоти

Гуруҳ	n	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ	58	85	73,3	31	26,7	31	53,4	23	39,7	4	6,9
Назорат гуруҳи	40	64	80,0	16	20,0	26	65,0	12	30,0	2	5,0

Витилиголи беморлар ва назорат гуруҳларида TYR гени полиморфизми аллели ва генотиплари тарқалиш частотаси таҳлили статистик жиҳатдан фарқли кўрсаткичларни аниқлаб берди. Тадқиқ этилаётган гуруҳлар орасида TYR гени rs 1393350 полиморфизми аллелларининг тарқалиши бўйича ўтказилган тадқиқотлар назорат гуруҳига қараганда витилиголи беморлар орасида G мажор аллелининг учраш частотаси паст эканлигини кўрсатди. Витилиголи беморларда G аллелининг учраш частотаси 73,3%ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу

кўрсаткич 80%га тенг бўлган. Бунда назорат гуруҳига қараганда витилиголи беморлар гуруҳида TYR гени полиморфизми номақбул, мутант А аллелининг учраш частотаси анча юқори бўлган, мос равишда - 26,7% ва 20,0%. TYR гени rs 1393350 полиморфизми А мутант аллелининг юқори миқдори витилиго ривожланиш ҳавфини 1,5 бараварга оширади (OR=1,46; 95% CI 0,74-2,89).

Витилиголи беморлар ва назорат гуруҳларида TYR гени rs 1393350 полиморфизми турли генотипларининг тарқалиш частотаси тадқиқи статистик аҳамиятга эга маълум фарқлар борлигини кўрсатди. Витилиголи беморлар гуруҳида TYR гени полиморфизми G/G мажор, гомозиготали генотипининг тарқалиш частотаси назорат гуруҳига қараганда анча паст бўлган – мос равишда 53,4% ва 65% (OR=0,62; 95% CI -0,27-1,42). Витилиголи беморлар гуруҳида TYR гени rs 1393350 полиморфизми номақбул, гетерозиготали G/A генотипининг учраш частотаси назорат гуруҳига қараганда 1,35 баравар юқори бўлган. Витилигога чалинган 58 нафар бемордан 23 тасида G/A генотиплари аниқланган, бу эса 39,7%, назорат гуруҳида эса 30% ни ташкил этади (OR=1,53; 95% CI -0,65-3,61). Витилиголи беморлар гуруҳида TYR гени rs 1393350 полиморфизми генотипларининг тарқалиш частотаси бўйича ўтказилган тадқиқотлар A/A мутант гомозиготали генотипи миқдорининг юқорилигини кўрсатди, унинг миқдори 6,9% ни, назорат гуруҳида эса 5,0% ни ташкил этди (OR=1,41; 95% CI -0,25-8,08). Бу маълумотлар A/A генотипининг витилиго ривожланиш мойиллигига алоқадорлигидан далолат бериб, унга эгалик қилиш бу касалликнинг ривожланиш ҳавфини 1,5 га оширади (OR=1,41).

Шу тариқа, биз ўтказган генетик тадқиқотлар G/A ва A/A номақбул генотиплари борлиги, шунингдек, витилиголи беморларда TYR гени rs 1393350 полиморфизмида А аллели ҳавфини тўла тасдиқлади. Бунда витилиголи беморлар ҳамда назорат гуруҳларида TYR гени полиморфизмининг тадқиқ этилаётган аллеллари ва генотипларининг учраш частотаси бир-биридан фарқ қилади.

Бу кўрсаткичлар A/G, A/A генотиплари, шунингдек А аллели ўзбекларда витилиго ривожланиши ҳавфининг генетик маркерлари бўлиши мумкинлиги ҳақида хулоса чиқариш имконини беради. A/A генотипи эгаларида мазкур патологиянинг пайдо бўлиш ҳавфи бу генотип бўлмаган шахсларга қараганда 1,4 баробар юқори. Шу билан бирга, TYR гени полиморфизми А-аллелига эгалик қилиш ҳам ўзбекларда мазкур патология ривожланиши ҳавфини 1,46 баробарга оширади.

Юқорида келтирилганларнинг барчасини умумлаштириб, таъкидлаш жоизки, ўзбек миллатига мансуб витилигога чалинган беморларда TYR гени rs 1393350 полиморфизмини тадқиқ этиш G/A ва генотиплари ҳамда А аллелига эгалик қилиш билан витилиго ривожланиш ҳавфи ўртасида ассоциация борлигидан гувоҳлик беради.

Диссертациянинг «**Витилиго ривожланишида метаболик жараёнларни аниқлаш**» деб номланган тўртинчи бобида соғлом кишилар ва витилиголи беморлар терисида липидлар таркиби ва миқдори, шунингдек тери ва қон зардобининг фосфолипид таркиби масалалари муҳокама қилинган.

Соғлом кишилар ва витилиголи беморлар терисида липидлар таркиби ва миқдори.

Силикагелдаги юпқа қатламли хроматография ёрдамида терининг умумий фосфолипидларини парчалашда, меъёра ҳам, витилигода ҳам, фосфолипидларнинг барча асосий қисмлари, яъни 8 та фракцияни аниқладик (3 жадвал). Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар териси фракция таркиби ҳамда фосфолипидлар айрим фракцияларининг миқдорий таркиби 3 ва 4 жадвалда келтирилган.

3-жадвал.

Меъёрида ва витилиголи терида фосфолипидларнинг фракцион таркиби (%)

№ п.п .	Фосфолипидлар фракциялари	Соғлом тери (n=24) (1)	Витилиголи терида (n=28)		Ишончлилик
			Зарарланмаган ўчоқ (2)	Зарарланган ўчоқ (3)	
1	Лизофосфатидилхолин	3,37 ± 0,14	5,82 ± 0,26	5,26 ± 0,24	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 > 0,1
2	Сфингомиелин	20,62 ± 0,90	17,89 ± 0,79	18,23 ± 0,84	P1-P2 < 0,05 P1-P3 < 0,05 P2-P3 > 0,5
3	Фосфатидилхолин	37,61 ± 1,45	32,86 ± 1,31	34,25 ± 1,83	P1-P2 < 0,05 P1-P3 > 0,25 P2-P3 > 0,5
4	Фосфатидилсерин	3,34 ± 0,14	5,77 ± 0,25	4,48 ± 0,21	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 < 0,001
5	Фосфатидилинозит	6,15 ± 0,27	7,64 ± 0,44	7,94 ± 0,36	P1-P2 < 0,01 P1-P3 < 0,001 P2-P3 > 0,5
6	Фосфатидилэтаноламин	22,99 ± 1,28	18,48 ± 1,17	20,08 ± 1,18	P1-P2 < 0,02 P1-P3 > 0,1 P2-P3 > 0,25
7	Кардиолипин	2,21 ± 0,09	4,30 ± 0,19	4,56 ± 0,21	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 > 0,25
8	Фосфатид кислота	3,71 ± 0,16	7,24 ± 0,42	5,20 ± 0,24	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 < 0,001

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар тери биоптатларида фосфолипидлар индивидуал фракцияларининг миқдорий таркибини қиёсий ўрганиш бўйича олинган натижаларда сезиларли фарқ мавжудлигини кўрсатди (3-ва 4-жадваллар). Бунда шуниси қизиқки, витилиголи беморларнинг зарарланмаган ва депигментацияланган тери ўчоқларида айрим фосфолипидлар фракциялари миқдорининг меъерий миқдорлардан фарқланиши бир ёқлама хусусиятга эга.

**Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар терисида
фосфолипидлар фракциялари**

№ п.п	фосфолипи длар фракциял ари	Соғлом тери (n=24)		Витилиголи терида (n=28)			
		қурук тўқима мкг Р/г	1 г қурук тўқима да ФЛ мг	Зарарланмаган ўчоқ		Зарарланган ўчоқ	
				мкг Р/г қурук тўқима	1 г қурук тўқима да ФЛ мг	қурук тўқима мкг Р/г	Г қурук терида ФЛ ммоль
1	Лизофосфа тидил- Холин	44,63± 1,96	1,11± 0,05	60,49± 2,68**	1,51± 0,06**	60,88± 2,73**	1,52± 0,07**
2	Сфингомие лин-	273,09± 11,95	6,82± 0,29	185,96± 8,25*	4,65± 0,20*	211,0± 9,67*	5,27± 0,24*
3	Фосфатиди л- Холин	498,1± 21,18	12,45± 0,52	341,55± 15,17*	8,53± 0,38	396,44± 18,15*	9,91± 0,45*
4	Фосфатиди л- Серин	44,22± 1,93	1,10± 0,04	59,98± 2,64**	1,50± 0,06	51,88± 2,38**	1,30± 0,06**
5	Фосфатиди л- Инозит	81,43± 3,56	2,03± 0,09	79,42± 3,51**	1,98± 0,08	91,9± 4,21**	2,30± 0,10**
6	Фосфатиди л- Этанолами н	304,48± 13,32	7,61± 0,33	192,08± 8,51*	4,80± 0,21	232,41± 10,64*	5,81± 0,26*
7	Кардиолип ин	29,27± 1,26	0,73± 0,03	44,71± 1,99**	1,12± 0,04	52,08± 2,41**	1,30± 0,06**
8	Фосфатид кислота	49,12± 2,15	1,22± 0,05	75,26± 3,33**	1,88± 0,08	60,18± 2,75	1,51± 0,07**
9	Жами фосфолипи длар	1324,4± 57,9	33,11± 11,44	1039,5± 46,1*	25,99± 1,15	1157,0± 52,9	28,92± 1,32*

Изоҳ: * p<0,05; ** p<0,001 меъёрларида ишончли

3-ва 4-жадваллардан маълум бўлишича, витилиголи беморлар терисида, меъёрдан фарқли равишда, лизофосфатидилхолин ва фосфатид кислотаси миқдорининг ишончли равишда ортиши кузатилади.

Таъкидлаш жоизки, беморлар терисининг зарарланмаган ўчоқларида витилигиноз ўчоқдан фарқли равишда ФК миқдори нисбатан тезроқ кўпаяди (p<0,001).

Тадқиқотларимизда витилиголи беморлар терисида кардиолипин миқдорининг кескин ортиши аниқланган. Патология шароитида терининг

зарарланмаган ўчоқларида кардиолипид миқдори 54% га ($p < 0,001$), витилигиноз қисмда эса – 1,7 баробардан зиёдга ошди.

Нордон фосфолипидларнинг бошқа фракциялари – фосфатидилсерин ва фосфатидилинозит концентрацион мезонига кўра витилиголи беморларнинг ҳам зарарланмаган, ҳам депигментацияланган ўчоқларида ортишга мойил бўлди.

Назорат гуруҳига қараганда, витилиголи беморлар терисининг зарарланмаган ўчоғида ФС миқдори 1,73 баробар, зарарланган ўчоғида эса 1,34 баробарга ортди. Иккала натижа ҳам статистик жиҳатдан ишончли ҳисобланади.

Витилиголи беморлар терисининг зарарланмаган ва зарарланган ўчоқларида сфингомиелин, шунингдек, бошқа нейтрал фосфолипидлар (ФХ, ФЭА) миқдори соғлом тери кўрсаткичларига қараганда сезиларли равишда паст. Витилигода терининг зарарланмаган ўчоғида СФМ миқдори 1,3 мартага, зарарланган ўчоқда эса 1,2 мартага пасайган. Меъёрий кўрсаткич билан солиштирганда витилиголи беморлар терисининг зарарланмаган ўчоқларида фосфатидилхолин миқдорининг камайиши ўртача 31,6%ни, зарарланган ўчоқда эса – 20,5%ни ташкил этди. Меъёрий кўрсаткичдан фарқланишлар иккала ҳолатда ҳам статистик ишончли ($p < 0,05$) бўлиб чиқди. Фосфатидилэтанолламинга келсак, бемор терисининг зарарланмаган ўчоғида унинг концентрацияси назорат гуруҳига қараганда 37%, зарарланган ўчоғида эса 23,7%га камаяди, бу кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ҳисобланади ($p < 0,02$).

Витилиголи беморлар терисининг зарарланмаган ва депигментацияланган ўчоқларида фосфолипидлар фракцияларининг миқдорий таркиби ҳақидаги маълумотларни таҳлил қилиб, шуни аниқладики, меъёрий кўрсаткичга қараганда витилиголи беморлар терисининг ўрганилган соҳаларида фосфолипидлар фракцияларининг нейтрал фракциялар концентрацияси бир оз пасайган, нордон фракциялари эса ортган. Шу тариқа, соғлом инсонлар терисида нейтрал фосфолипидлар улуши фосфолипидлар миқдорининг ўртача $81,22 \pm 3,63\%$ ини ташкил этса, бу кўрсаткич витилиголи беморлар терисининг зарарланмаган ва зарарланган ўчоқларида мос равишда $69,23 \pm 3,27$ ва $72,56 \pm 3,85\%$ га тенг.

Соғлом тери, шунингдек зарарланмаган ва депигментацияланган ўчоқлардаги нордон фосфолипидлар жами миқдорининг ўртача кўрсаткичи витилиго касаллигида мос равишда $18,78 \pm 0,8\%$; $30,77 \pm 1,56\%$ ва $27,44 \pm 1,26\%$ ни ташкил этади. Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар терисидаги фосфолипидларнинг нордон ва нейтрал фракциялари нисбати таҳлили қуйидаги натижаларни берди: меъёр – 0,23, витилигода терининг зарарланмаган ўчоғи – 0,44 ва витилигиноз ўчоқда – 0,38. Витилигода кўрсатилган кўрсаткичдан ошиб кетиш асосан нордон фосфолипидлар фракциялари миқдорининг ўсиши ҳисобига содир бўлади.

Шу тариқа, ўтказган тадқиқотимиз натижалари тери витилигиноз зарарланишга учраганда унинг фосфолипид таркиби сезиларли ўзгаришларга учраши, ҳақида хулоса қилиш имконини беради.

Алоҳида таъкидлаш керакки, тадқиқотларимиз натижалари мутлақо янги бўлиб, адабиётларда меъёрдаги ва патологияли тери фосфолипид таркиби ҳақидаги маълумотлар учрамайди.

Витилиголи беморларда қон зардобининг фосфолипид таркиби

12 та соғлом инсонлар ва витилигога чалинган 18 нафар бемор қон зардобидаги умумий фосфолипидлар, шунингдек уларнинг сифат ва миқдорий таркиби аниқланди. Тадқиқот натижалари 5- ва 6-жадвалларда келтирилди.

5-жадвал.

Соғлом инсонлар ва витилигога чалинган беморлар қон зардобининг фосфолипид таркиби

Фосфолипид фракциялари	Меъёр (n=12)		Витилиго (n=18)		
	%	Зардоб Р/мл липиди мкг	%	Зардоб Р/мл липиди мкг	Ишончлик (p)
Лизофосфатидилхолин	6,62	4,94 ± 0,32	8,61	5,94 ± 0,35	<0,05
Сфингомиелин	12,64	9,44 ± 0,72	14,41	9,94 ± 0,75	>0,5
Фосфатидилхолин	65,95	49,25 ± 3,45	62,62	43,22 ± 3,28	>0,1
Фосфатидилсерин	3,62	2,7 ± 0,2	3,19	2,2 ± 0,17	>0,05
Фосфатидилинозит	4,97	3,71 ± 0,28	4,11	2,84 ± 0,21	<0,02
Фосфатидилэтанолламин	2,01	1,5 ± 0,11	2,23	1,54 ± 0,12	>0,5
Кардиолипин	1,67	1,25 ± 0,09	0,70	0,48 ± 0,04	<0,001
Фосфатид кислота	2,52	1,88 ± 0,14	4,13	2,85 ± 0,21	<0,001
Жами	100	74,67 ± 5,36	100	69,01 ± 5,16	>0,5

5-6 жадвалдан кўриниб турганидек, витилигода бемор қон зардобида умумий фосфолипидлар миқдорий таркиби меъёрга қараганда пасайишга мойил. Аммо олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли бўлиб чиқмади.

Силикагелдаги юпқа қаватли хроматография услубини қўллаган ҳолда қон зардобиде фосфолипид спектрини тадқиқ этиш соғлом инсонларда ҳам, витилиголи беморларда ҳам хроматограммаларда 8 фракция борлигини кўрсатди. Тадқиқот натижаларининг қиёсий таҳлили назорат гуруҳидаги инсонлар ва витилиголи беморлар қон зардобиде алоҳида фосфолипидлар фракцияларининг миқдорий таркибиде маълум фарқлар борлигини кўрсатди.

**Меъёрида ва витилигода қон зардобининг фосфолипид таркиби
(ммоль/л)**

Фосфолипидлар фракциялари	Меъёр	Витилиго	Ишончлили к (р)
Лизофосфатидилхолин	0,188 ± 0,009	0,226 ± 0,01	< 0,05
Сфингомиелин	0,305 ± 0,023	0,321 ± 0,024	> 0,5
Фосфатидилхолин	1,567 ± 0,099	1,375 ± 0,094	> 0,1
Фосфатидилсерин	0,087 ± 0,006	0,071 ± 0,005	> 0,05
Фосфатидилинозит	0,119 ± 0,009	0,091 ± 0,006	< 0,02
Фосфатидилэтанолламин	0,48 ± 0,003	0,049 ± 0,003	> 0,5
Кардиолипин	0,019 ± 0,001	0,007 ± 0,0005	< 0,001
Фосфатид кислота	0,061 ± 0,004	0,092 ± 0,006	< 0,001
Жами	2,402 ± 0,173	2,219 ± 0,166	> 0,5

Инсон қон зардоби миқдорий таркибида фосфатидилхолин фракция юқори ўрин эгаллайди. Бизнинг маълумотларга кўра, соғлом инсонлар қон зардобида мазкур фракция улуши жами фосфолипидларнинг 65,95±4,61% ни ташкил этади, миқдорий кўрсаткичлар зардобнинг ўртача 49,25±3,45 мкг Р/мл ёки 1,567±0,09 ммоль/л ни ташкил этади.

Витилиголи беморларда қон зардобида ФХ миқдорининг бироз пасайиши кузатилмоқда, бу жами фосфолипидлар миқдорининг 62,6±4,75% ини ташкил этади. Тадқиқот натижаларимиз кўрсатишича, назорат гуруҳи қон зардобида сфингомиелин миқдори жами фосфолипидларнинг 12,64% ини ташкил этади. Витилиголи беморлар қон зардобида фосфолипидларнинг мазкур фракцияси 1,14 марта ошган. Витилиголи беморлар қон зардобида, меъёрдан фарқли ўлароқ, лизофосфатидилхолин ва фосфатид кислота миқдорининг ишончли ортиши кузатилади. Масалан, соғлом инсонлар қон зардобида ЛФХ миқдори кўрсаткичлари 6,62±0,42%, 4,94±0,32 мкгР/мл ва 0,188±0,009 ммоль/л ни ташкил этса, витилигода улар тенг бўлган ва мос равишда 8,61±0,5%, 5,94±0,35 ва 0,226±0,01ни кўрсатган. Кўриниб турибдики, витилиголи беморлар қон зардобида ЛФХ миқдори 1,3 мартага ошади. Витилиголи беморларда фосфолипидларнинг метаболик энг фаол минор фракцияси – фосфатид кислота кескин ўзгаришларга учрайди. Меъёр билан солиштириганда, унинг бемор қон зардобидаги миқдори 1,64 баробарга ортади. Бу маълумотларга қарама-қарши ўлароқ, витилигода бемор қон зардобида фосфатидилинозит ва кардиолипин концентрациясининг статистик аҳамиятли пасайишини кузатдик. Таъкидлаш жоизки, витилиголи беморлар қон зардобида қолган фосфолипидлар (ФС, ФЭА) фракциялари миқдорий таркиби меъёрий кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмаган.

Тадқиқот натижаларимизга кўра соғлом инсонлар қон зардобида нордон ва нейтрал фосфолипидлар фракциялари йиғиндиси жами фосфолипидларнинг 19,4±1,03% ва 80,6±6,1% ини ташкил этади; бунда

нордон фракцияларнинг нейтрал фракцияларга нисбати 0,24га тенг. Витилиголи беморларда нордон фосфолипидлар миқдори бироз ошганлиги, нейтрал фракциялар эса пасайганлиги кузатилади. Нордон ва нейтрал фосфолипидлар фракциялар миқдори $20,74 \pm 1,11$ ва $79,26 \pm 5,46\%$ ни ташкил этади, нордонларнинг нейтралларга нисбати -0,26га тенг бўлди. Кўриниб турибдики, витилигода беморлар қон зардобиди нордон фосфолипидлар фракцияларининг нейтралларга нисбати меъёрга қараганда 8,3%га ошади.

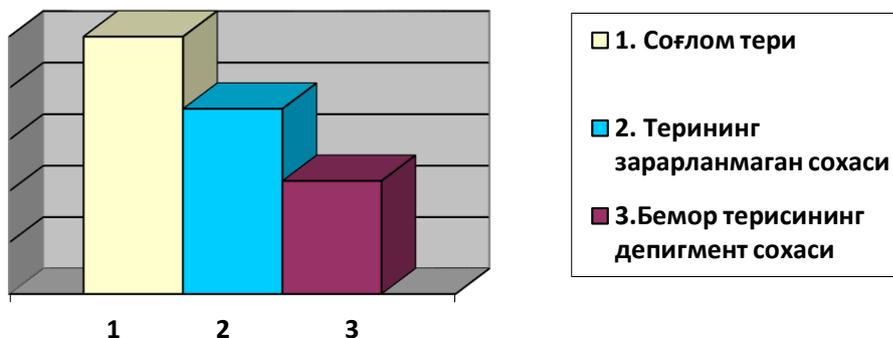
Шу тариқа, тадқиқотимизнинг юқорида келтирилган натижаларига кўра, соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар қон зардобидидаги умумий фосфолипидлар миқдорида статистик ишончли фарқланишлар кузатилмаганига қарамай, тадқиқ этилаётган патологияда уларнинг фракция таркиби ўзгаришига оид инкор этиб бўлмас далиллар келтирилди.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар терисида цереброзидлар тадқиқи.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар биоптатларида цереброзидлар миқдорий таркибини тадқиқ этиш натижасида олинган маълумотлар 1-расмда келтирилган.

1 расм.

Меъёрида ва витилиголи бемор терисида цереброзидлар миқдори (%).



1-расмда кўриниб турганидек, витилиголи беморлар терисида цереброзидлар миқдори меъёрга қараганда ишонарли равишда анча пасаяди. Шу билан бирга, цереброзидлар концентрациясининг камайиши ҳам депигментацияланган, ҳам беморларнинг зарарланмаган ўчоқларида кузатилган, яъни витилиголи беморлар терисининг текширилган ўчоқларида цереброзидлар миқдоридаги ўзгаришлар бир ёқлама хусусият касб этади. Маълумотларимизга қараганда, соғлом инсонлар териси таркибида цереброзидлар миқдори ўртача 1 г тўқимага $283,5 \pm 12,8$ мкг ни ташкил этади. Витилиголи беморларда терининг зарарланган ўчоқларида бу кўрсаткич $245,2 \pm 11,4$ мкг, зарарланмаган ўчоқларида эса 1 г тўқимага $265,5 \pm 11,9$ мкг цереброзид тўғри келади. Кўриниб турганидек, витилигода оқ доғ ҳудудида терида цереброзид миқдорининг пасайиши зарарланмаган жойга қараганда кескинроқ кўринишга эга. Бу маълумотлар мутлақо янги бўлиб, адабиётларда меъёр ва патологияда инсон терисида цереброзидларни аниқлаш ҳақидаги маълумотлар келтирилмаган.

Витилигода терида цереброзидлар миқдори ўзгариши ҳақида биз аниқлаган маълумотлар мазкур дерматоз патогенезида бу синф липидларининг маълум роли ҳақидаги фикрларни ҳаёлга келтиради. Цереброзидларнинг тери таъсирчанлиги тўсиғи сифатидаги ролини ҳисобга олиб, улар ҳужайра ичидаги мембрана транспорти, ҳужайралар пролиферацияси ва яшовчанлигини таъминлаш ва иммун тизимидаги турли функцияларида жуда зарур. Витилиголи терида цереброзидлар миқдорининг пасайиши юқорида кўрсатилган ҳужайра жараёнларининг бартараф этилишига сабаб бўлади, бу эса охир-оқибат тери ҳужайралари, хусусан, меланоцитлар нобуд бўлишига олиб келиши мумкин. Адабиётларда келтирилишича, галактоцереброзидлар метаболизмининг бузилиши нафас олиш тезлиги ва жигар ҳамда мия митохондрияларида АТФ синтези ўзгаришига олиб келади. Митохондриялар фаолиятидаги муқобил бузилишлар тери ҳужайраларида цереброзидлар миқдори ўзгарганда содир бўлади. Бу эса, ўз навбатида, витилиго ривожланиш механизмида цереброзидлар алмашинувининг, аҳамияти, ҳақидаги қарашни оқлайди.

Витилиголи беморлар терисида ЛПО интенсивлиги ва АОС ҳолати

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар терисида МДА тўпланиши бўйича ЛПО интенсивлиги ва каталаза фаоллиги бўйича АОС ҳолати ўрганилган.

Соғлом инсонлар ҳамда витилиголи беморлар терисида МДА концентрациясини аниқлаш натижалари 7-жадвалда келтирилган. 7-жадвалда келтирилганидек, соғлом инсонлар терисида МДА миқдори ўртача $3,78 \pm 0,22$ нмоль/мг оқсил/мин ташкил этган.

7 жадвал.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар терисида МДА миқдори (нмоль МДА/мг оқсил/мин)

Тадқиқот объекти	n	P	МДА	Ишонччилик
Меъёр	10	1	$3,78 \pm 0,22$	
Витилиго: Терининг зарарланмаган ўчоғи	14	2	$14,52 \pm 0,97$	$P1:P2 < 0,001$
Терининг депигментацияланган ўчоғи	14	3	$12,51 \pm 0,88$	$P1:P3 < 0,001$ $P2:P3 > 0,25$

Витилиголи беморларда терининг ҳам зарарланмаган, ҳам депигментацияланган ўчоқларида МДА концентрациясининг кескин ортиши кузатилган. Меъёр билан солиштирилганда, витилиголи беморларнинг зарарланмаган ўчоқларида МДА миқдори 3,84 баробарга, депигментацияланган ўчоқларда эса 3,31 баробарга ортган.

Тадқиқотларимиздан олинган натижаларимиз витилиголи беморлар терисида АФК генерацияси кучайиши ва ЛПО жараёнининг сезиларли рағбатланишидан гувоҳлик беради.

Тадқиқот натижаларимиз соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар териси биоптатларида каталаза фаоллигини қиёсий аспектда аниқлашга қаратилган.

8-жадвалда келтирилган маълумотлар витилигода тери тўқимасида антиоксидант химоя ферменти – каталазанинг ишончли пасайишини кўрсатмоқда. Фермент фаоллигининг пасайиши витилиголи беморлар терисининг ҳам зарарланмаган, ҳам депигментацияланган ўчоқларида кузатилган.

8 жадвал.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар терисида каталаза фаоллиги (мк моль H_2O_2 /мг оксил/мин)

Тадқиқот объекти	n	P	Каталаза фаоллиги	Ишончлилик
Меъёр	10	1	8,2±0,57	
Витилиго: Терининг зарарланмаган ўчоғи	14	2	6,57±0,44	P1:P2<0,002
Терининг депигментацияланган ўчоғи	14	3	7,03±0,36	P1:P3<0,05 P2:P3>0,5

Кўриниб турибдики, беморнинг терисидаги зарарланмаган ва зарарланган ўчоқларида каталаза фаоллиги меъёрий кўрсаткичларидан чекиниши бир ёқлама хусусиятга эга. Назорат гуруҳига қараганда беморларнинг зарарланмаган тери қисмида каталаза фаоллиги 19,9% га, витилигиноз қисмида эса –14,3% га пасайган.

Витилиголи беморларнинг зарарланган ва зарарланмаган тери ўчоқларида каталаза фаоллиги кўрсаткичлари қиёсий таҳлил қилинганда улар орасида статистик аҳамиятли фарқлар кузатилмаган ($P>0,5$).

Шу тариқа, ўтказган тадқиқотимиз натижалари витилиго ривожланганда бемор терисида оксидланиш стресси содир бўлиши ҳақида ишончли гувоҳлик бериб, бу МДА микдорининг кескин ортиши ва каталаза фаоллигининг сезиларли равишда пасайишида намоён бўлади.

Касаллик давомийлигига қараб, витилиголи беморлар терисида ЛПО ва АОС ҳолатининг қиёсий таҳлили амалга оширилди. Олинган маълумотлар 9- ва 10- жадвалларда келтирилган. (Жадвалдаги маълумотларга қараганда ҳам зарарланмаган, ҳам депигментацияланган тери ўчоқларида МДАнинг энг юқори даражаси касаллик муддати 1 йилдан камроқ бўлган беморларда қайд этилган. Касаллик давом этиш даври ортгани сари витилиголи беморлар терисида ЛПО кўрсаткичи секин-асталик билан пасайиши кузатилади. Касаллик узоқ вақт (5 йил ва ундан юқори) давом этганда терида ЛПО интенсивлиги касаллик муддати 1 йилгача бўлган беморларга қараганда 22,5% га пасаяди. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли бўлган ($p<0,05$).

Касаллик давом этиш муддатига қараб витилиголи беморлар терисида каталаза фаоллигини ўрганишда бир-бирига яқин натижаларни олдик, яъни касаллик қанчали узоқ давом этса мазкур ферментнинг фаоллиги секин-аста ортиб боради. Бундай ўзгаришлар бемор терисининг ҳам зарарланган, ҳам зарарланмаган ўчоқларида кузатилади.

Касалликнинг давом этиш муддатига қараб витилиголи беморлар терисида МДА миқдори

№(р)	Текширилган гуруҳлар	Беморлар сони	МДА миқдори (нмоль/мг оксил/мин.)	
1	Назорат	10	3,78 ± 0,22	
2	Витилиголи беморлар	28	зарарланмаган тери ўчоғи	Депигментацияланган тери ўчоғи
			14,52±0,97 P1:P2< 0,001	12,51±0,88 P1:P2< 0,001
3	Касаллик давомийлиги куйидагича бўлганда: 1 йилгача	10	15,95±0,96 P1:P3< 0,001	13,82±0,71 P1:P3< 0,001
4	1 йилдан 5 йилгача	9	14,44±0,89 P1:P4< 0,001 P3:P4> 0,1	12,28±0,64 P1:P4<0,001 P3:P4> 0,25
5	5 йил ва ундан юқори	9	13,02±0,87 P1:P5<0,001 P3:P5< 0,05 P4:P5>0,25	11,27±0,79 P1:P5< 0,001 P3:P5< 0,02 P4:P5>0,05

Агар касаллик давомийлиги 1 йилдан камроқ давом этганда витилиголи беморлар терисининг депигментацияланган ўчоғида каталаза фаоллиги ўртача $6,2 \pm 0,07$ мк моль H_2O_2 /мг оксил/мин ни ташкил этса, касаллик давомийлиги 1 йилдан 5 йилгача ҳамда 5 йил ва ундан юқорироқ давом этган беморларда бу кўрсаткич мос равишда $7,1 \pm 0,12$ ва $7,8 \pm 0,08$ дан юқори кўрсаткични ташкил этган. Кўрсатилган гуруҳ беморлар терисида каталаза фаоллигида кузатилган ўзгаришлар статистик жиҳатдан ишончли. Витилиго узок вақт давомида бўлган беморлар терисида каталаза фаоллиги кўрсаткичлари соғлом тери кўрсаткичларига яқинлашди.

Касаллик кечиши даври чўзилганда витилиголи беморлар терисида МДА миқдорининг пасайишини мембранани бузувчи жараёнлар ва терида меланоцитлар ва бошқа хужайралар миқдорининг кескин пасайиши, шунингдек зарарланиш ўчоғида оксидланиш субстратининг камайиши ҳисобига кислород фаол шакллариининг пасайиши билан изохлаш мумкин.

Касаллик давомийлиги узайгани сари витилиголи беморлар терисида каталаза фаоллигининг ортиши адаптацион жараёнлар, шунингдек, фермент ўзининг биосинтези ҳисобига ёки унинг фаоллиги регуляциясининг ўзгариши ҳисобига содир бўлади.

Витилиголи беморлар қонида ЛПО ва антиоксидлаш ҳимояси ҳолати

10 та соғлом инсон ва витилигога чалинган 30 та бемор қонида липидлар пероксидли оксидланиш якуний маҳсулоти– малонли диальдегид (МДА) ва каталаза фаоллиги миқдори аниқланди. Тадқиқот натижалари 11, 12-жадвалларда кўрсатилган.

Соғлом инсонлар қон зардобида МДА миқдори ўртача $1,57 \pm 0,15$ нмоль/мг оксил/мин ни ташкил этиб, бунда ўзгаришлар чегаралари 0,93 дан 2,48 нмоль/мг оксил/минни ташкил этади.

10-жадвал.

Касалликнинг давом этиш муддатига қараб витилиголи беморлар терисида каталаза фаоллиги

№(р)	Текширилган гуруҳлар	Беморлар сони	Каталаза фаоллиги (мк мольН ₂ О ₂ /мг оксил/мин.)	
			Зарарланмаган тери ўчоғи	Терининг депигментацияланган ўчоғи
1	Назорат	10	8,2 ± 0,57	
2	Витилиголи беморлар	28	6,57±0,44 P1:P2< 0,001	7,03±0,36 P1:P2< 0,001
3	Касаллик давомийлиги куйидагича бўлганда: 1 йилгача	10	5,67±0,13 P1:P3< 0,001	6,22±0,07 P1:P3< 0,002
4	1 йилдан 5 йилгача	9	6,59±0,09 P1:P4< 0,01 P3:P4< 0,001	7,11±0,12 P1:P4>0,1 P3:P4< 0,001
5	5 йил ва ундан юқори	9	7,55±0,11 P1:P5>0,5 P3:P5< 0,001 P4:P5<0,001	7,85±0,08 P1:P5> 0,5 P3:P5< 0,001 P4:P5<0,001

Витилиголи беморлар қон зардобида малонли диальдегид концентрацияси ўртача 2,60±0,19 нмоль/мг оксил/мин га тенг бўлган, ўртача ўзгаришлар чегараси 1,45 дан 3,32 гача оралиғида бўлган. Олинган натижаларда кўриниб турганидек, витилиголи беморлар қон зардобида МДА миқдори соғлом инсонлардаги ҳудди шундай кўрсаткичларга қараганда анча юқори. Витилиголи беморлар қонида МДА миқдорининг ортиши 65% дан юқорини ташкил этиб, тадқиқот натижалари ишончлилиги P<0,001 га тенг (11-жадвал).

11-жадвал.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар қон зардобида МДА миқдори

Тадқиқот объекти	n	МДА (нмоль/мг оксил/мин)	Ишонччилик P
Меъёр	10	1,57±0,15	
Витилиго	30	2,60±0,19	<0,001

Витилиголи беморлар қонида МДА концентрациясининг ишончли ортиши мазкур патологияда АФК супергенерацияси ривожланиши ва кейинчалик бутун организмда метаболик ўзгаришларни келтириб чиқарадиган токсик радикаллар тўпланишини кўрсатди.

Юқорида кўрсатилган маълумотлардан фарқли ўлароқ тадқиқотларимизда витилиголи беморлар қонида каталаза фаоллиги назорат гуруҳига қараганда анча паст бўлган (12-жадвал).

**Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар қон
зардобида каталаза фаоллиги**

Тадқиқот объекти	n	Каталаза (мкат/л)	Ишонччилик P
Меъёр	10	60,15±1,58	
Витилиго	30	45,61±2,49	<0,001

Бизнинг маълумотларга қараганда, соғлом инсонлар қонида мазкур фермент фаоллиги ўртача 1 литрга 60,15±4,74 милликаталга тенг; бунда ўзгаришлар чегаралари 53,47 дан 66,34 мкат/л оралиғида бўлган.

Қонда каталаза фаоллигини тадқиқ этиш натижалари витилигода фермент фаоллиги назорат гуруҳига қараганда 1,32 баробарга пасайишини кўрсатади ($p < 0,001$). Витилиголи беморлар қонида каталаза фаоллиги кўрсаткичи ўртача 45,61±2,49 мкат/л га тенг бўлган, ўзгаришлар чегаралари эса бунда етарли даражада юқори бўлган –29,17 дан 57,79 мкат/л гача.

Сўнгра касалликнинг давом этиш муддатига қараб витилиголи беморлар қонида МДА миқдори ва каталаза фаоллигининг қиёсий таҳлилини амалга оширдик. Текширилган барча беморлар (30 нафар бемор) 3 гуруҳга ажратилган. 1-гуруҳга касаллик давомийлиги 1 йилгача бўлган беморлар, 2-гуруҳга – 1 йилдан 5 йилгача ва 3-гуруҳга – 5 йил ва ундан юқори бўлган беморлар киритилган. Тадқиқот натижалари 13-жадвалда келтирилган. 13-жадвалдаги маълумотлар текширилган беморлар гуруҳи қонда МДА миқдорига кўра ўзарофарқланишини кўрсатди.

МДА миқдорининг энг юқори кўрсаткичи витилиго касаллигининг давом этиш муддати 1 йилгача бўлган беморлар гуруҳида кузатилган (3,26±0,21 нмоль/мг оксил/мин, меъёрда эса 1,57±0,15 га тенг). Касаллик давом этиш муддати ортгани сари бемор қонида МДА концентрацияси пасайишга мойил бўлади.

Беморларнинг иккинчи гуруҳида қонда МДА миқдори 2,53±0,09ни ташкил этади, учинчи гуруҳда – 1,85±0,11 нмоль/мг оксил/мин га тенг. Касаллик анча узоқ давом этган беморлар гуруҳида қонда МДА миқдори назорат гуруҳининг шундай кўрсаткичларига яқинлашади, аммо нормал даражагача пасаймайди.

Касаллик муддати турлича бўлган витилиголи беморлар қонида каталаза фаоллигини тадқиқ этишда ферментатив фаоллик миқдори бир хил эмаслигини кўрдик (13-жадвал). Биринчи гуруҳ беморларида (касаллик муддати 1 йилгача) каталаза фаоллиги кўрсаткичи энг паст эканлиги аниқланди (40,04±1,61 мкат/л, меъёрда – 60,15±1,58 мкат/л). Патологик жараён давомийлиги ортгани сари витилиголи беморлар қонида фермент фаоллигининг динамик ошиши кузатилди. Беморларнинг текширилган гуруҳларида қон каталазаси фаоллигидаги фарқлар статистик аҳамиятли бўлиб чиқди.

Тадқиқотимиз натижалари витилигода касалликнинг давом этиш муддати ортгани сари бемор қонида ЛПО ва АОС ҳолати кўрсаткичлари ўзгаришлари нормал кўрсаткичлар томон ўзгаришини кўрсатди. Шу тариқа, тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, витилигода қон каталаза фаоллигининг

ишончли пасайиши ва бемор организмида ЛПО-АОС мувозанати бузилиши кузатилади.

Ўтказилган тадқиқот натижаларини таҳлил қилиб, хулоса қилиш мумкинки, витилигонинг кечиши организмда оксидланиш стресси ривожланиши билан содир бўлиши билан кузатилади, буни беморнинг ҳам тери, ҳам қонида МДА юқори миқдори ва каталаза фаоллигининг пасайишидан билса бўлади.

13 жадвал.

Касалликнинг давом этиш муддатига қараб витилиголи беморлар қон зардобида ЛПО ва АОС кўрсаткичлари

№ п.п. (р)	Текширилган гуруҳлар	Беморлар сони	МДА (нмоль/мг оксил/мин.)	Каталаза (мкат/л)
1	Назорат	10	1,57±0,15	60,15±1,58
2	Витилиголи беморлар	30	2,60±0,19 P1:P2< 0,001	45,61±2,49 P1:P2< 0,001
3	Касаллик давомийлиги қуйидагича бўлганда: 1 йилгача	10	3,26±0,21 P1:P3< 0,001	40,04±1,61 P1:P3< 0,001
4	1йилдан 5 йилгача	12	2,53±0,09 P1:P4< 0,001 P3:P4< 0,01	45,22±0,93 P1:P4< 0,001 P3:P4< 0,01
5	5 йил ва ундан юқори	8	1,85±0,11 P1:P5> 0,1 P3:P5< 0,001 P4:P5< 0,001	53,16±1,02 P1:P5< 0,002 P3:P5< 0,001 P4:P5< 0,001

Липидлар пероксидли оксидланиши жараёнининг тезлашувида намоён бўладиган оксидланиш стресси ва антиоксидант тизим фаоллигининг пасайиши кўплаб касалликлар ривожланиши, кечиши ва оқибатига таъсир қиладиган муҳим патогенетик омиллардан бири саналади.

Липид субстратлар эркин радикал оксидланиши реакцияларининг кучайиши ҳужайра ва субҳужайра органеллари деструкцияси ва дестабилизацияси, уларнинг мембрана-рецепторлик, транспорт ва ферментатив функциялари бузилишига олиб келади, бу эса организм аъзолари ва тўқималарида метаболик бузилишларни янада кучайтиради. Шахсий тадқиқотлар натижалари ва қатор муаллифлар келтирган маълумотларга асосан, витилигода оксидатив стресс меланоцитлар деградациясининг патогенетик механизми бўлиши мумкинлигини тахмин қилиш мумкин.

Витилиголи беморлар организмида АФК генерацияси интенсификацияси тадқиқотларимизда кўрсатилган эди. Бунда витилиголи беморлар терисининг ҳам зарарланмаган, ҳам депигментацияланган ўчоқларида эркин радикаллар (МДА) ҳосил бўлишининг юқори даражаси қайд этилган. Бундай дерматозли беморлар қонида МДА концентрациясининг меъёрга қараганда 65% га ошганлигини кўрдик. Биз олган мазкур маълумотлар қатор муаллифлар берган далилларга мувофиқ келади, зеро уларда фаол витилиго шакли бўлган беморлар

терисида водород пероксиди (H_2O_2) ҳосил бўлиш кўпайиб, антиоксидант фермент – каталаза эса пасаяди. Korsunskaya I.M. ва ҳаммуаллифлар (2003) ўз ишларида витилиго ривожланишида кислород эркин радикаллари ролининг муҳимлигини тан олиб, витилиголи беморлар қон зардоби, эпидермис ва тўқима суюқлигида H_2O_2 миқдорининг кўплигини қайд этганлар. АФК ва H_2O_2 эндоген токсик агентлар сифатида амал қилиб, меланоцитлар функционал фаоллигини тўхтатади ва мана шу нарса хужайралар нобуд бўлишига олиб келади. Витилиголи беморлар териси ва қон зардобидида каталаза фаоллигининг ишончли сусайиши мазкур ишимизда ҳам кўрсатилган. Бизнинг маълумотларга кўра, беморларнинг зарарланмаган тери ўчоғидаги каталаза фаоллиги 20%га, витилигиноз ўчоқда эса 14,3%га пасайган; қонда эса назорат гуруҳига қараганда 32% га пасайган.

Маълумки, каталаза ферменти водород пероксиди метаболизмининг бош регулятори сифатида намоён бўлади. Витилигода биз томонимиздан аниқланган ЛПО/АОС динамик мувозанатининг бузилиши мазкур дерматозда тери депигментацияси патогенезида оксидланиш стрессининг муҳим аҳамият касб этишига ишора қилади. Эҳтимол, депигментация ўчоғида прооксидантлар / антиоксидантлар нисбати ўзгаради, бу эса касаллик аввалида кескин мембрана деструкцияси, меланоцитларнинг фаол нобуд бўлиши ва улар миқдорининг камайишига олиб келади. Бу, ўз навбатида, меланоцитларнинг нормал фаолияти бузилиши, уларнинг меланин рағбатлантирувчи гормонга мойиллиги ва меланогенез бузилишларига олиб келади.

Шу тариқа, оксидланиш стресси натижасида мембрана структураларининг структур ва функционал ўзгаришлари витилигода пайдо бўладиган, меланоцитлар ҳаётбардошлигининг пасайиши ва нобуд бўлишига жавобгар бўлган бирлачи биокимёвий бузилиш сифатида намоён бўлади.

Меъёрида ва витилигода инсон териси ва сочида макро- ва микроэлементлар таркибининг қиёсий таҳлили.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар териси ва сочининг элементлар таркибини аниқлаш нейтрон-активацион таҳлил усулидан фойдаланган ҳолда бажарилган. Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар териси биоптатларида кимёвий элементлар таркибини аналитик таҳлил қилиш 20 та элемент борлигини кўрсатди (14-жадвал).

14-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, соғлом инсонлар тери таркибида хлор, натрий, калий ва кальций миқдори кўп экан. Масалан, хлор концентрацияси ўртача 7837,3 мкг/г қуруқ тўқимани ташкил этган, натрий – 6530, калий – 3165 ва кальций – 570 мкг/г қуруқ тўқима. Йод миқдори ҳам етарли даражада кўп бўлиб, қуруқ тўқима массасининг 137,7 мкг/г. ни ташкил этган. Соғлом инсонлар терисида темир миқдори ўртача 109,3±3,6; рух – 24,5±1,3 мкг/г ва мис – 23,4±1,3 мкг/г қуруқ тўқимани ташкил этади. Бром, хром, рубидий ва марганец миқдори мос равишда ўртача 2,73; 2,15, 2,83 ва 0,5 мкг/г қуруқ тўқимага тўғри келади. Лантан, симоб ва кумуш миқдори энг паст бўлиб, унинг излари бор холос. Соғлом терида қолган кимёвий элементлар миқдори 0,01 ва 0,047 мкг/г қуруқ тўқима оралиғида бўлган (14 жадвал).

Витилиголи беморлар териси макро ва микроэлементлар таркибини таҳлил қилганда меъерий катталиклардан сезиларли фарқланишлар кузатилган. Сезиларли ўзгаришлар витилиголи беморлар терисида йод миқдорида кузатилди.

14-жадвал.

Меъерида ва витилигода инсон терисида кимёвий элементлар миқдори (мкг/г қуруқ тўқима)

№ т.р.	Кимёвий элементлар	Соғлом тери M ± m n=33	Витилиголи беморлар териси	
			Зарарланмаган ўчоқ M ± m n=34	Депигментацияланган ўчоқ M ± m n=34
1	I	137,7 ± 10,9	10,4 ± 0,8	10,8 ± 1,9
2	Cl	7837,3 ± 759,5	9140,0 ± 202,2	8453,3 ± 291,2
3	Mn	0,5 ± 0,01	0,87 ± 0,09	0,9 ± 0,03
4	Na	6530 ± 568,3	5250 ± 69,8	5106 ± 38,6
5	K	3165 ± 267,06	2556,6 ± 50,6	2903,3 ± 93,4
6	Ca	570 ± 45,1	876,6 ± 62,9	886,6 ± 76,03
7	Cu	23,4 ± 1,3	11,9 ± 0,8	9,5 ± 0,6
8	Au	0,016 ± 0,002	0,013 ± 0,0005	0,016 ± 0,001
9	Br	2,73 ± 0,2	2,56 ± 0,07	3,1 ± 0,067
10	La	0,01 ± 0,002	0,022 ± 0,006	0,02 ± 0,003
11	Se	0,23 ± 0,005	0,38 ± 0,01	0,35 ± 0,017
12	Hg	0,001 ± 0,0002	0,017 ± 0,002	0,006 ± 0,001
13	Cr	2,15 ± 0,48	3,53 ± 0,16	5,5 ± 0,09
14	Ag	0,015 ± 0,003	0,026 ± 0,007	0,014 ± 0,002
15	Sc	0,047 ± 0,0001	0,012 ± 0,001	0,0075 ± 0,0005 1
16	Rb	2,83 ± 0,3	2,84 ± 0,05	3,0 ± 0,07
17	Fe	109,3 ± 3,6	133,7 ± 7,3	154,3 ± 3,9
18	Zn	24,5 ± 1,3	41,2 ± 3,2	61,6 ± 10,9
19	Co	0,044 ± 0,003	0,062 ± 0,004	0,071 ± 0,002
20	Sb	0,004 ± 0,001	0,038 ± 0,006 П П + Л П	0,023 ± 0,002 Л е* • + L

Агарда соғлом инсонлар терисида мазкур элемент таркиби ўртача 137,7 мкг/г қуруқ тўқимани ташкил этса, витилиголи беморларнинг зарарланган ва зарарланмаган тери ўчоқларида бу кўрсаткич мос равишда 10,8 ва 10,4 мкг/г га тенг бўлган. Шунингдек, витилиголи беморлар терисида натрий, калий ва мис концентрациясининг сезиларли камайиши қайд этилган. Витилигода мазкур элементлар миқдори депигментацияланган тери ўчоғида мос равишда 27,8%, 9,0% ва 246,3% га, зарарланмаган ўчоқда эса – назорат гуруҳидан 24,3%, 23,8% ва 196,6% га камайган. Кўриниб турганидек, витилигиноз терида мис миқдори кескин пасаяди. Тадқиқотларимизда витилиголи беморлар терисида ҳам депигментацияланган, ҳам зарарланмаган тери ўчоқларида меъерий теридан фарқли ўлароқ хлор, марганец, кальций, хром

ва рух миқдори ортиши кузатилган. Алоҳида таъкидлаш жоизки, витилигода терида оғир металллар: симоб, рух, кобальт, стибийум миқдори ортиб боради. Витилиголи беморлар терисида қолган кимёвий элементлар миқдорий кўрсаткичлари меъёрада. Таъкидлаш жоизки, витилиголи беморларнинг зарарланган ва зарарланмаган тери ўчоқларидаги кимёвий элементлар таркиби ва миқдорини қиёсий ўрганиш натижасида меъёрдан бир ёқлама оғиш кузатилган, депигментацияланган тери ўчоқларида ўзгаришлар кўпроқ кўзга ташланди.

Сочни нейтрон-активацион таҳлил усули орқали тадқиқ этиш меъёрида ҳам, витилигода ҳам 23 та кимёвий элемент борлигини кўрсатди (15-жадвал).

15-жадвал.

Меъёрида ва витилигода инсон сочида кимёвий элементлар таркиби (мкг/г)

№ Т.р.	Кимёвий элементлар	Соғлом инсонлар сочида микроэлементлар таркиби М ± m n=33	Витилиголи беморлар сочида микроэлементлар таркиби М ± m n=37
1	Na	170 ± 11,40175	325 ± 27,24335
2	Cl	740 ± 32,24903	841,8 ± 17,87288
3	Ca	500 ± 25,0998	1070 ± 43,93177
4	Sc	0,0046 ± 0,000346	0,00588 ± 0,000508
5	Cr	0,26 ± 0,030332	3,68 ± 0,185472
6	Mn	0,6 ± 0,028284	4,7 ± 0,2
7	Fe	26,2 ± 2,764055	33,4 ± 1,32665
8	Co	0,04 ± 0,003033	0,0216 ± 0,001208
9	Ni	5 ± 0,250998	5 ± 0,250998
10	Cu	17 ± 0,707107	13 ± 1,140175
11	Zn	182,8 ± 7,317103	163 ± 3,962323
12	K	175 ± 24,18677	310 ± 9,082951
13	Se	0,5 ± 0,0251	0,3 ± 0,022804
14	Br	0,3 ± 0,022804	0,81 ± 0,034205
15	Rb	0,5 ± 0,032249	0,5 ± 0,042778
16	Ag	0,25 ± 0,026646	0,1 ± 0,006892
17	Cd	0,0294 ± 0,00275	0,084 ± 0,054019
18	Sb	0,02 ± 0,001517	0,04 ± 0,003033
19	I	3,04 ± 0,150333	1,6 ± 0,121326
20	La	0,0208 ± 0,002223	0,02 ± 0,001517
21	Au	0,0412 ± 0,004543	0,029 ± 0,00228
22	Hg	0,03 ± 0,003225	0,0698 ± 0,002223
23	U	0,274 ± 0,038678	0,1066 ± 0,02603

Кейинчалик биз меъёрида ва витилигода сочдаги кимёвий элементлар таркиби ва миқдорини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказдик.

Тадқиқотларимизда соғлом инсонлар сочида, териси каби, хлор, натрий, калий, кальций, темир, мис, рух каби моддаларнинг миқдори юқори эканлиги кўрсатилди, скандий, кобальт, кадмий, стибийум, лантан ва олтин миқдори эса энг қуйи кўрсаткичларга эга бўлган. Масалан, хлор миқдори ўртача

740+32,2мкг/г, ўзгаришлар билан 650 дан 850 мкг/г, рух – 182, 8+7,3 мкг/г (ўзгариш 160,0 дан 206,0 мкг/г гача) ва темир 26,2+2,7 мкг/г (ўзгариш 18-34 мкг/гдан) ни ташкил этди. Соғлом инсонлар сочида кобальт миқдори 0,003 дан 0,048 мкг/г гача ўзгаришлар билан ўртача 0,04+0,003 мкг/г ни ташкил этган, лантан миқдори эса ўзгаришлар чегараси 0,014 дан 0,027 мкг/г оралиғида бўлиб ўртача 0,02+0,00022 мкг/г ни ташкил этган.

Витилиголи беморлар сочида макро ва микроэлементларнинг миқдорий кўрсаткичлари соғлом инсонлардаги шундай кўрсаткичлардан анча фарқ қилади. Биринчи навбатда, витилиголи беморлар сочи таркибида биз хром миқдорининг меъёрга нисбатан кескин ортиб кетганлигини кўрдик. Витилигода беморлар сочида хром миқдори 3,6 мкг/г ва марганец - 4,7 мкг/г ни ташкил этса, соғлом инсонлар терисида эса бу кўрсаткичлар мос равишда 0,28 мкг/г ва 0,6 мкг/г ни кўрсатди. Ундан ташқари, витилигода соч таркибида хлор, кальций, калий, кадмий, симоб миқдорининг ҳам юқори эканлиги қайд этилди. Витилиголи беморларда мис, селен, кобальт, йод ва кумуш каби элементлар танқислиги ҳам аниқланган. Мис бир қатор витамин, гормон таркибига кирадиган ҳаётий муҳим кимёвий элемент бўлиб, моддалар алмашинуви ва тўқима нафас олишида иштирок этади. Мис цитохромоксидаза, тирозиназа, аскорбиназа каби муҳим ферментлар таркибига киради. Мазкур элемент организмнинг антиоксидант ҳимояси тизимида иштирок этиб, супероксиддисмутаза ферменти кофактори ҳисобланади ва кислород эркин радикаллари нейтраллашувида иштирок этади. Миснинг энг муҳим вазифаси мисга боғлиқ тиразиназа ферментини фаоллаштириш орқали унинг меланин синтезида бевосита иштирок этишида кўринади. Тирозиназа, ўз навбатида, тирозин аминокислотасини меланинга айлантиради. Маълумки, йод танқислиги қалқонсимон без функциясининг бузилишига олиб келиб, қалқонсимон без касалликларини келтириб чиқаради.

Тадқиқотлар кўрсатишича, витилигода энг юқори танқислик кобальтда намоён бўлади. Мазкур микроэлемент миқдорининг пасайиши меъёрдан қарийб икки баробар кўпроқни ташкил этди. Таъкидлаш жоизки, сочдаги кимёвий элементлар орасида стронций, олтин, лантан, кобальт ва кадмий миқдори энг паст бўлган.

Соғлом инсонлар ва витилиголи беморлар тери ва сочи микро- ва макроэлементлар таркибининг қиёсий таҳлили витилигода, меъёрдан фарқли ўлароқ, энг муҳим кимёвий элементлар миқдорининг номуносиблигини кўрсатдики, бу мазкур дерматозни янада кучайтирувчи омил бўлиши мумкин. Олинган натижалар ҳам илмий, ҳам амалий жиҳатдан жуда катта қизиқиш уйғотиб, витилигони даволашда янги самарали режаларни ишлаб чиқиш имконини беради.

Диссертациянинг «Липосома технологияли «Липовитилин» воситасини қўллаган ҳолда витилигони патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи бобида витилигони даволашнинг янги, самарали усулларини ишлаб чиқишда ўтказилган тадқиқотлар муносабати билан меланиногенез жараёнига таъсир қилувчи асосий биокимёвий омиллар ҳолатини ҳисобга олган ҳолда комплексли ёндашув керак. Бунда метаболик жараённинг

бузилган бўғинларини коррекциялашга қаратилган, зарарланган жойга патогенетик таъсир қилишга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

Катта миқдордаги биологик фаол моддаларни битта даволаш воситасига бирлаштириш вазифасининг идеал ечими сифатида нанотехнология (липосомали технология) имкониятларидан фойдаланишни келтириш мумкин.

Липосомалар, моддаларнинг терининг чуқур қатламларига кириб боришини оширишда юқори салоҳиятга эга.

Мазкур ишда бикаватли фосфолипидли мембранани шакллантириш учун қорамол миясининг умумий фосфолипидлари (мия фосфолипидларнинг бой манбаи ҳисобланади) дан фойдаланилди, улар турли физик-кимёвий таъсирларда ёпиқ везикуляр қобик (липосомалар)га айланади. Бу қобикчалар атрофдаги сув эритмасининг бир қисмини қамраб олади, уларни ҳосил қиладиган фосфолипид мембрана эса сувни осон ўтказадиган, аммо унда эриган моддалар диффузиясига тўсқинлик қилувчи ярим ўтказувчан тўсиқ хусусиятларига эга бўлади. Мия фосфолипидларидан тайёрланган липосомалар витилигоз зарарланиш оқибатида ўзгарган терининг фосфолипид таркибини нормаллаштиришда фойдаланилди. Маълумки, липосомаларнинг хужайра билан таъсирланишида хужайра мембраналари ва липосомалар мембранаси ўртасида фосфолипидлар алмашинуви кузатилади. Бунда хужайра мембраналари фосфолипид таркибининг модификацияси содир бўлади, унинг функционал хусусиятлари ўзгаради.

Липосомалар таркибига кирадиган фосфолипид меланоцит мембраналари липид таркибининг реконструкциясини таъминлайди, бу эса, ўз навбатида, хужайра ичидаги биокимёвий реакцияларга таъсир кўрсатиб, меланин биосинтези жараёнини тартибга солади. Липосомали препарат таркибига кирадиган холестерин липосома мембраналари барқарорлиги ҳамда турғунлигини таъминлайди.

Липосомалар таркибига биоантиоксидантлар липосомалари, айти пайтда α -токоферолнинг киритилиши, меланин биосинтезини тўхтатиш ва тери меланоцитларининг дастурлашган ўлими (апоптоз) индукцияси механизмларида, яъни витилиго пайдо бўлиши ва ривожланиши механизмида кислород фаол шакллари генерацияси кучайиши ва оксидланиш стресси муҳим аҳамият касб этиши билан боғлиқ. Липосомалар ва улар таркибига киритилган биоантиоксидантлар супероксидли радикаллар токсик маҳсулотларининг ортиқча ҳосил бўлиши ва меланоцитлар нобуд бўлишининг олдини олади. Терининг нормал фаолияти учун витилигода депигментацияланган терида миқдори сезиларли равишда камайиб кетадиган бир қатор микроэлементлар керак бўлади. Буларни ҳисобга олиб, биз липосомалар таркибига мис (купир таркибига киради) ни киритдик. Бу микроэлементлар меланин синтези, меланоцитлар пролиферацияси ва миграцияси жараёнларида иштирок этади. Липидларни диспергирлаш учун ультратовушли қайта ишлов (УЗДН) ни қўллаш 25-100 нм ўлчамли майда моноламельяр липосомалар олиш имконини беради.

Бундай липосомалар тери тўқимасининг чуқурроқ қаватларига осонлик билан кириб боради. Витилигони самарали даволаш учун терининг меланинни синтез қилишга қодир бўлмаган нофаол, етилмаган меланоцитлари сақланиб

қолган соч фолликулалари соҳаларига дори воситаларини ультрабинафша нурлар билан биргаликда етказиб бериш керак. Витилигони даволашда зарарланган тери репигментацияси нофаол меланоцитларнинг фаолга айланиб бориши ва уларни дори воситалар ва УБН ёрдамида рағбатлантириш ҳисобига амалга оширилади. Шунинг учун яхши терапевтик натижа олиш учун терига дори воситаларининг чуқурроқ кириб бориши керак, бу эса липосомалар ёрдамида амалга оширилади.

Липосомали препаратдан фойдаланиб витилиголи беморларни даволаш ва даволаш жараёнида айрим биокимёвий кўрсаткичлар динамикаси.

Биз фототерапия (ПУВА-терапия ва ташқи УБНтерапия) терапевтик таъсир қилишининг «Липовитилин» липосомали препарати билан биргаликда қўллаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили фақат ПУВА-терапия ёки ташқи УБНтерапия олган беморлар гуруҳи билан солиштирилди. Бунинг учун ўтказиладиган терапияга қараб барча беморлар 2 гуруҳга ажратилган. Биринчи гуруҳга 153 нафар бемор киритилган: мазкур беморлар гуруҳи иккита гуруҳчага ажратилган. Биринчи гуруҳча витилигонинг чегараланган шакли бўлган 70 нафар (45,7%) бемордан иборат, уларга ташқи УБНтерапия ўтказилди. Иккинчи гуруҳча витилигонинг тарқалган шакли бўлган, фақат ПУВА-терапия тайинланган 82 (53,6%) нафар бемордан иборат бўлди. Иккинчи гуруҳга 42 нафар бемор (ихтиёрий) киритилди. 42 нафар бемордан 19 (45,2%) тасида чегараланган тери жараёни кузатилиб, улар ташқи УБНтерапия олишди, «Липовитилин» липосомали препарати ҳам суртилди (биринчи гуруҳча). Теридаги жараён тарқалган иккинчи гуруҳча (23 та бемор - 54,8%) ПУВА-терапия билан бирга «Липовитилин» липосомали препаратини қўллаган. Биринчи ва иккинчи гуруҳ беморлари УБНтерапия ва «Липовитилин» липосомали препаратидан ташқари витаминотерапия (А, Е витаминлари, В, С гуруҳлари), микроэлементлар (Купир, Пирацин), шунингдек ёндош патология коррекциясига қаратилган препаратларни қабул қилганлар. ПУВА-терапия ҳафтада 3 марта, бир даволаш курсида жами 15-16 сеанс, курслар орасидаги интервал 21-30 кун билан ўтказилди.

16-жадвалда витилиго клиник шаклларига қараб беморларнинг гуруҳларга тақсимланиши келтирилган.

16-жадвал.

Витилиголи беморларнинг касаллик клиник шаклларига қараб тақсимланиши

Клиник шакллари	Беморлар сони (абс., %)		
	I гуруҳ	II гуруҳ	Жами
Чегараланган	70(45,7%)	19 (45,2%)	89 (45,6%)
Тарқалган	82 (53,6%)	23 (54,8%)	105 (53,8%)
Сетгон касаллиги	1 (0,7%)	-	1 (0,6%)
Жами	153 (100%)	42 (100%)	195 (100%)

Даволаш натижалари репигментация майдонига кўра баҳоланди (дастлабки ўчоқ ўлчамларидан фоизларда).

Ўчоқлар репигментацияси 96 дан 100% гача бўлса, клиник тузалиш қайд этилди, сезиларли яхшиланиш – 60 дан 95% репигментациясида, ижобий ўзгариш – репигментация 10 дан 60% бўлганда, самарасиз – репигментация 0 дан 10% бўлганда, ёмонлашиш – янги ўчоқлар пайдо бўлганда ёки эски депигментацияланган ўчоқлар ўлчамлари катталашганда қайд этилди (Ваисов А.Ш., 1989; Арифов С.С., 1994).

ПУВА-терапия курслари сонига қараб анъанавий усулда витилиголи беморларни даволаш самарадорлиги 17-жадвалда келтирилган. 17-жадвалдан кўришиб турганидек, ПУВА-терапиянинг биринчи курсидан кейин турли даражадаги репигментация 33 та бемор (40,2%) да кузатилган, жумладан сезиларли яхшиланиш – 3 тасида (3,6%) ва яхшиланиш – 30 нафар беморда (36,6%). 47 (57,3%) та беморда ўтказилган даволаш курси самарасини кўрмадик. Тери жараёни ёмонлашуви 2 та беморда қайд этилган (2,4%).

Иккинчи даволаш курси ўтказилганидан сўнг репигментацияли беморлар фоизи 61,5%га ошди. Бунда 70 нафар бемордан клиник тузалиш 3 нафар (4,3%) беморда кузатилган, анча яхшиланиш – 14 (20%) беморда, яхшиланиш – 26 нафар беморда (37,2%). Даволаш самарадорлиги 25 нафар (35,7%) беморда кузатилмаган. 2 та беморда (2,8%) ёмонлашган. ПУВА-терапиянинг учинчи курсини олган 65 нафар бемордан 49 (75,4%) тасида репигментация кузатилган, жумладан клиник соғайиш 7 (10,7%) беморда қайд этилган, сезиларли яхшиланиш – 23 (35,4%) да ва яхшиланиш – 19 (29,3%) беморда. 15 та беморда (23,1%) ўтказилган даволашдан самара бўлмади, 1 та (1,5%) беморда эса патологик жараён ёмонлашуви содир бўлди.

Шу тариқа, анъанавий даволаш усулида даволанган витилиголи 82 нафар бемордан 60 нафар беморда ижобий терапевтик натижа олинган (73, 2%). Улардан 9 нафар беморда (10,9%) клиник тузалиш, 27 (32,9%) тасида – сезиларли яхшиланиш ва 24 (29,4%) тасида – соғайиш қайд этилган. 19 нафар беморда (23,1%) ўтказилган терапиядан сўнг самарали натижа қайд этилган, 3 нафар (3,7%) беморда эса тери жараёнининг ёмонлашуви кузатилган. Тадқиқотларимизда беморларни даволашда ПУВА-терапиянинг самараси касалликнинг давом этиш муддатига боғлиқлиги аниқланди.

17-жадвал.

ПУВА-терапия курслари сонига қараб витилиголи беморларни даволаш натижалари

Курслар сони	Беморлар сони	Даволаш натижалари (абс., %)				
		Клиник соғайишлар	Сезиларли яхшиланиш	Яхшиланиш	Самарасиз	Ёмонлашиш
1	82	-	3 (3,6%)	30 (36,6%)	47 (57,3%)	2 (2,4%)
2	70	3 (4,3%)	14 (20%)	26 (37,2%)	25 (35,7%)	2 (2,8%)
3	65	7 (10,7%)	23 (35,4%)	19 (29,3%)	15 (23,1%)	1 (1,5%)
Жами	82	9 (10,9%)	27 (32,9%)	24 (29,4%)	19 (23,1%)	3 (3,7%)

Мазкур ишнинг кейинги босқичида витилигони даволашнинг «Липовитилин» липосомали препаратни қўллаб ПУВА-терапия ўтказишдан иборат биз ишлаб чиққан усулнинг терапевтик самарадорлиги ўрганиб чиқилган. Юқорида кўрсатилгандек, 42 нафар беморнинг 23 (54,8%) тасида

тери жараёни кенг тарқалган характер касб этган. Витилигони даволашда «Липовитилин» липосомали препарати ПУВА-терапия билан биргаликда қўллаш бўйича олинган маълумотлар 18-жадвалда келтирилган.

Жадвалдан кўриниб турганидек, биринчи даволаш курсидан сўнг 23 нафар бемордан 2 (8,7%) тасида клиник тузалиш, 6 (26,1%) нафарида – сезиларли яхшиланиш, 11 (47,8%) нафарида – яхшиланиш қайд этилган. 4 (17,4%) нафар беморда даволаш самараси кўринмаган. Шу тариқа, 19 нафар беморда (82,6%) турли даражада намоён бўлган репигментация жараёни кузатилган. Иккинчи курс терапиядан сўнг витилиголи беморларда репигментация фоизи анча ошиб, 95%ни ташкил этган. 20 нафар бемордан 3 (15%) тасида клиник соғайиш, 7 (35%) нафарида – сезиларли яхшиланиш ва 9 (45%) тасида – яхшиланиш қайд этилган. 1 та беморда (5%) даволаш самараси бўлмаган.

Учинчи курс даволашни олган беморларнинг деярли ҳаммасида (16) турли даражадаги репигментация кузатилган. Масалан, 4 нафар беморда (25%) клиник соғайиш, 6 (37,5%) тасида – сезиларли соғайиш ва 5 (31,4%) тасида – яхшиланиш содир бўлди. Фақат 1 та беморда даволаш самарасини кўрмадик.

Умуман олганда, «Липовитилин» липосомали препарати ПУВА-терапия билан биргаликда қўлланганда 34,8% ҳолатда витилиголи беморларда клиник соғайиш, 39,1% да – сезиларли яхшиланиш ва 21,8% да – яхшиланиш содир бўлди, репигментация фоизи 95,7% ни ташкил этган. Зарарли таъсирларини кўрмадик.

18 жадвал.

«Липовитилин» липосомали препарати билан уйғунликда ўтказилган ПУВА-терапия курслари миқдorigа қараб витилиголи беморларни даволаш натижалари

Курслар сони	Беморлар сони	Даволаш натижалари (абс., %)				
		Клиник соғайиш	Сезиларли яхшиланиш	Яхшиланиш	Самарасиз	Ёмонлашиш
1	23	2 (8,7%)	6 (26,1%)	11 (47,8%)	4 (17,4%)	-
2	20	3 (15,0%)	7 (35,0%)	9 (45,0%)	1 (5,0%)	-
3	16	4 (25%)	6 (37,5%)	5 (31,4%)	1 (6,1%)	-
Жами	23	8 (34,8%)	9 (39,1%)	5 (21,8%)	1 (4,3%)	-

Чегараланган тери-патологик жараёни бўлган 70 нафар бемордан иборат биринчи гуруҳда юқорида келтирилган усул бўйича ташқи УБН ўтказилди. Ўтказилган уч курс терапиядан сўнг 70 нафар бемордан 9 (12,8%) тасида клиник соғайиш, 26 (37,1%) тасида – сезиларли яхшиланиш ва 23 (32,9%) тасида – яхшиланиш кузатилган.

10 та беморда (14,4%) даволаш самараси кўринмади, 2 (2,8%) нафар беморда эса тери-патологик жараёнининг ёмонлашуви қайд этилган. Ташқи УБН курслари миқдorigа қараб иккинчи гуруҳ витилиголи беморларни даволаш натижалари 19-жадвалда келтирилган.

19-жадвал.

Ташқи УБНтерапия курслари миқдорига қараб витилиголи беморларнинг биринчи гуруҳини даволаш натижалари.

Курсла сони	Беморлар сони	Даволаш натижалари (абс., %)				
		Клиник соғайиш	Сезиларли яхшиланиш	яхшиланиш	самарасиз	ёмонлашиш
1	70	—	4 (5,8%)	31 (44,3%)	33 (47,1%)	2 (2,8%)
2	60	2 (3,3%)	5 (8,4%)	34 (56,7%)	17 (28,3%)	2 (3,3%)
3	50	4 (8%)	13 (26%)	29 (58%)	4 (8%)	—
Жами	70	9 (12,8%)	26 (37,1%)	23 (32,9%)	10 (14,4%)	2 (2,8%)

Тери-патологик жараёни чегараланган иккинчи гуруҳ беморларида (19 та бемор – 45,2%) «Липовитилин» липосомали препарати билан биргаликда УБНтерапия ўтказилди. Ўтказилган 3 курс терапиядан сўнг 19 нафар беморнинг 6 (31,6%) тасида клиник соғайиш, 8 (42,1%) тасида – сезиларли яхшиланиш ва 4 (21,1%) тасида – яхшиланиш кузатилган. 1 нафар беморда (5,2%) даволаш самараси кўринмади. «Липовитилин» липосомали препарати ёрдамида ташқи УБНтерапия курслари миқдорига қараб иккинчи гуруҳ витилиголи беморларни даволаш натижалари 20 жадалда келтирилган.

20-жадвал.

«Липовитилин» липосомали препарати билан уйғунликда ўтказилган ташқи УБНтерапия курслари миқдорига қараб витилиголи беморларнинг иккинчи гуруҳини даволаш натижалари

Курслар сони	Беморлар сони	Даволаш натижалари (абс., %)				
		Клиник соғайиш	Сезиларли яхшиланиш	яхшиланиш	самарасиз	ёмонлашиш
1	19	2 (10,5%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)	—
2	16	2 (12,5%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	—
3	13	4 (30,7%)	5 (38,6%)	4 (30,7%)	—	—
Жами	19	6 (31,6%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	1 (5,2%)	—

Юқорида келтирилган маълумотларга кўра, липосомали препарат ёрдамида ўтказилган терапиядан ПУВА-терапия ва ташқи УБНтерапия самарадорлиги липосомали препарат суртмасдан ПУВА-терапия ёки ташқи УБН терапия олган беморлар гуруҳидаги натижага қараганда сезиларли равишда ошади.

Шу тариқа, витилиголи беморларда липосомали препарат ёрдамида муолажа ўтказиш анъанавий даволаш усуллари билан бир қаторда мазкур препаратни қўллаш терапевтик самарадорлигига кўра мазкур дерматозни даволаш усулидан анча юқори эканлигини кўрсатди. Бу ҳолат келгусида

вителигони даволашда «Липовитилин» липосомали препаратидан кенг фойдаланиш истиқболларини очади.

Юқорида кўрсатилган иккита усулда вителиго касаллигига чалинган беморларни даволаш жараёнида касаллик клиник манзарасининг ўзгариши, умуман олганда, бемор қонини биокимёвий таҳлили кўрсаткичларига мос бўлди. Олинган натижалар 21 жадвалда келтирилган.

21 жадвалда келтирилган маълумотлар анъанавий даволаш усулида ҳам, липосомали препаратни қўллаб даволаш усулида ҳам вителиголи беморларда оксидланиш стрессига мойиллик пасайишини кўрсатмоқда. Бунда даволаш самарадорлиги «Липовитилин» липосомали препарат қўллаш усулида юқорироқ бўлди.

Анъанавий даволаш усулида вителиголи беморлар қонида МДА миқдори даволашдан олдинги кўрсаткичларга қараганда 5,7% ($p>0,5$) га, липосоматерапияда эса 22,6% ($p<0,001$) га камайган. Даволашдан олдинги ҳолат билан солиштирганда анъанавий даволаш усулида каталаза фаоллиги 6,2% ($p>0,5$)га, липосомали препарат қўлланганда эса 15,4% ($p<0,02$) га ошган. Анъанавий даволаш усулида ҳам, липосомалар ёрдамида даволашда ҳам вителиголи беморлар қонида ЛПО ва АОС кўрсаткичларининг меъёрлашиш томон ўзгаришини биз қўлланган антиоксидант препаратлар самарадорлиги билан изохлашимиз мумкин.

21-жадвал.

Анъанавий ва липосомали даволашнинг вителиголи беморлар қонида ЛПО ва каталаза фаоллигига бўлган таъсири

№ п.п.	Ўрганила-ётган кўрсаткичлар	Меъёр $n=10$ (P)	Даволаш гача $n=30$ (P ₁)	Даволашдан сўнг		Ишончлилик
				Анъанавий усулда $n=18$ (P ₂)	Липосомалар ёрдамида $n=12$ (P ₃)	
1	МДА (нмоль/мг оксил/мин.)	1,57±0,15	2,60±0,19	2,46±0,13	2,12±0,11	P:P ₁ - < 0,001 P:P ₂ - < 0,001 P:P ₃ - < 0,001 P ₁ :P ₂ - > 0,5 P ₁ :P ₃ - < 0,05 P ₂ :P ₃ - < 0,05
2	Каталаза (мкат/л)	60,15±1,58	45,61±2,49	48,43±1,09	52,62±1,53	P:P ₁ - < 0,001 P:P ₂ - < 0,001 P:P ₃ - < 0,002 P ₁ :P ₂ - > 0,5 P ₁ :P ₃ - < 0,02 P ₂ :P ₃ - < 0,05

Шу тариқа, липосомаларнинг теридан ўта олиши масаласи ҳозирги кунда шубҳа уйғотаётгани йўқ.

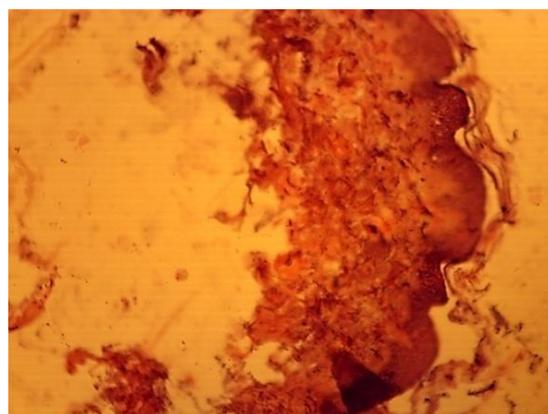
Юқорида баён этилганларни умумлаштириб, яна бир бор айтиш мумкинки, ўтказилган тадқиқотлар вителигони даволашда анъанавий усулга

қараганда биз ишлаб чиққан «Липовитилин» липосомали препаратининг юқори самарадорлигидан гувоҳлик бермоқда.

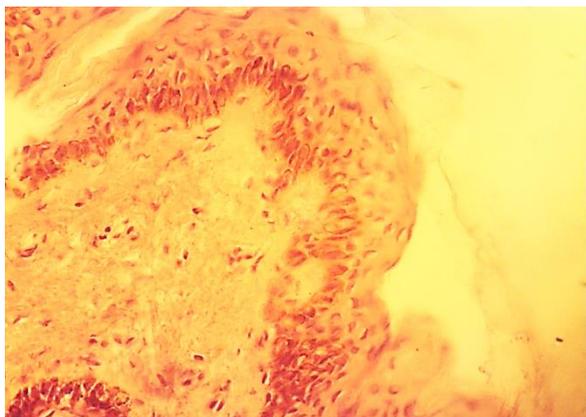
ГИСТОМОРФОЛОГИК ТАДҚИҚОТ НАТИЖАСИ



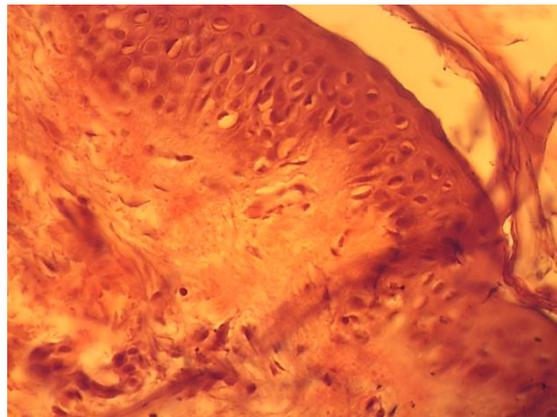
2-расм. Витилиголи беморлар депигментацияланган ўчоғи тери тўқимаси қисми. 1-гуруҳ. УВН терапия ўтказилгандан кейин. Кўп қаватли мугуз қавати шишган. Гематоксилин-эозин бўёғи билан бўялган. 400-х катталаштирилган.



3-расм. Витилиголи беморлар депигментацияланган ўчоғи тери тўқимаси қисми. 1-гуруҳ. УВН терапия ўтказилгандан кейин. Кўп қаватли мугуз қавати қалинлашган. Гематоксилин-эозин бўёғи билан бўялган. 400-х катталаштирилган.



4-расм. Витилиголи беморлар депигментацияланган ўчоғи тери тўқимаси қисми. 2-гуруҳ. «Липовитилин» липосомали препаратини қўллаб комбинацияланган даво ўтказилгандан кейинги ҳолат. Базал қаватда меланин доначалари мавжуд. Гематоксилин-эозин бўёғи билан бўялган. 400-х катталаштирилган.



5-расм. Витилиголи беморлар депигментацияланган ўчоғи тери тўқимаси қисми. 2-гуруҳ. «Липовитилин» липосомали препаратини қўллаб комбинацияланган даво ўтказилгандан кейинги ҳолат. Хужайраларнинг митотик фаоллашиши. Гематоксилин-эозин бўёғи билан бўялган. 400-х катталаштирилган.

ХУЛОСА

1. Илк бор TNF- α гени 308G/A полиморфизми (rs 1800629) нинг витилиго ривожланиши хавфи билан алоқаси исботланган, мазкур полиморфизм А аллели ва G/A, A/A генотиплари тақсимоти частотаси ўзгаришининг касаллик патогенезига бўлган ҳиссаси исботланган. Бунда мана шу полиморфизмнинг номақбул А аллели частотаси витилиголи беморларда, назорат гуруҳ билан солиштирганда мос равишда нисбатан юқори – 23,7% ва 10,8% ни ташкил этди ($\chi^2=9,23$; $p=0,002$; OR=2,56; 95% CI 1,38-4,75). 93 нафар беморлардан 36 нафарда номақбул G/A гетерозиготали генотипи учраган, бу эса 38,7% ни, назорат гуруҳида эса 21,6% ни ташкил этди. (OR=2,29; $p=0,007$; $\chi^2=9,88$; 95% CI-1,14-4,58). Витилиголи беморларнинг умумий гуруҳида TNF- α гени полиморфизми A/A мутант генотипининг учраш частотаси 4,3%ни ташкил этган, яъни 93 нафар беморлар орасида 4 ҳолатда мазкур генотип аниқланган, назорат гуруҳида мазкур генотип аниқланмаган.

2. Илк бор Ўзбекистонда соғлом инсонлар ва витилигога чалинган беморларда TYR гени G/A полиморфизми (rs 1293350) аллеллари ва генотипларининг учраш частотаси аниқланган. А аллели ва A/A генотипининг TYR гени полиморфизми (rs 1393350) даги иштироки аниқланган. Витилигога чалинган 58 нафар бемордан 23 тасида G/A номақбул генотиплари аниқланган, бу эса 39,7% ни, назорат гуруҳида эса 30% ни ташкил этади (OR=1,53; 95% CI -0,65-3,61), бу назорат гуруҳига қараганда 1,35 баравар юқори бўлган. Бунда назорат гуруҳига қараганда витилиголи беморлар гуруҳида TYR гени полиморфизми номақбул, мутант А аллелининг учраш частотаси мос равишда анча юқори бўлган - 26,7% ва 20,0% ни ташкил этади. A/A мутант гомозиготали генотипи миқдорининг юқорилигини кўрсатди, унинг миқдори 6,9% ни, назорат гуруҳида эса 5,0% ни ташкил этди (OR=1,41; 95% CI -0,25-8,08). Бу маълумотлар A/A генотипининг витилигога ривожланиш мойиллигига алоқадорлигидан ва унга эгалик қилиш бу касалликнинг ривожланиш ҳавфини 1,5 баробар оширишдан далолат беради (OR=1,41).

3. Илк бор, меъёрдан фарқли равишда витилиголи беморлар терисида айрим фосфолипидлар фракциялари миқдорида сезиларли силжишлар аниқланди. Нейтрал фосфолипидлар фракцияларининг пасайиши фонида, нордон фосфолипидлар фракцияларининг ишонарли ошиши аниқланди. Витилиголи беморларда меъёр билан солиштирганда зарарланган тери ўчоқларида цереброзидлар концентрациясининг камайиши 13,6%ни, зарарланмаган тери ўчоқларида эса 7% ни ташкил этди.

4. Витилиголи беморларнинг ҳам териси, ҳам қон зардобидида малонли диальдегидининг ишонарли ошиши ва каталазанинг сезиларли даражада пасайиши аниқланди, улар касалликнинг муддатига боғлиқ бўлиб, қийсланганда зарарланмаган тери ўчоқларида, зарарланган тери ўчоқларига қараганда кўпроқ ифодаланган. Аниқланган бузилишлар витилиго

ривожланишининг патогенезида оксидланиш стрессининг иштирок этишидан далолат беради.

5. Витилиголи беморлар терисида йод (I) ва мис (Cu) миқдори сезиларли даражада камайиши, сочида эса йод (I), мис (Cu), рух (Zn), кобальт (Co) ва олтин (Au) миқдорининг сезиларли даражада камайиши аниқланди, бу эса меланогенез жараёнида муҳим аҳамиятга эга.

6. Стандарт даво фонида кўп компонентли липосомал препарат «Липовитилин»ни қўллаш орқали, витилиголи беморларни комплекс даволаш усули ишлаб чиқилган, бу эса стандарт даво билан қиёсланганда, даволаш самарадорлигини ошишига ҳисса қўшган, беморларнинг терисидаги митотик индекс, меланоцитлар пролефирацияси жараёнларининг меъёрлашиши ва ҳам тери, ҳам қон зардобида оксидланиш стресси интенсивлигининг пасайиши кузатилади.

7. Витилигода маркер генлар (TNF- α , TYR) полиморфизмининг генотип ва аллеллари аниқланиш тезлигининг ўзгариши, оксидатив стрессининг кучайиши, фосфолипидлар таркибининг бузилиши ҳамда микроэлементлар миқдорининг ўзгариши ўзаро боғланган ҳолда ушбу касаллик ривожланишининг асосий механизми бўлиб ҳисобланади.

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

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

СААТОВ БОТИР ТАЛЪАТОВИЧ

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИТИЛИГО И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИХ
КОРРЕКЦИИ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрировано в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib78.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Арифов Саидкасым Саидазимович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Вайсов Адхамжон Шавкатович доктор медицинских наук, профессор Маннанов Абдушукур Маликович доктор медицинских наук, профессор Мухамедов Рустам Султонович доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов на заседании научного совета DSc. 27.06.2017.Tib.29.01. при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, город Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, д-223. Тел/факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100140, город Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, д-223. Тел/факс: (+99871)262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2018 года).

А. В.Алимов

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

Э.А.Шамансурова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И.Ахмедова

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире основные усилия ученых и специалистов-дерматологов направлены на выяснение механизма возникновения и развития витилиго и разработку эффективных методов его лечения. Витилиго представляет собой заболевание, связанное с нарушением пигментации кожи, характеризующийся резким уменьшением или отсутствием меланоцитов, синтезирующих пигмент меланин в коже больных и появлением четко ограниченных пятен белого или молочно-белого цвета, разнообразных по форме, размерам, количеству и локализации. Наблюдаемый в последние годы интенсивный рост заболеваемости витилиго среди детей, молодёжи, лиц трудоспособного возраста, а также значительное снижение качества жизни больных придает этому дерматозу определенное социальное значение. Несмотря на это все ещё остается не ясным этиопатогенез витилиго и эффективные методы его лечения. Следовательно, решение этих проблем представляется чрезвычайно важным и необходимым.

В мировой практике дерматокосметологические заболевания, в том числе, витилиго представляя собой выраженный косметический недостаток, часто приводят к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, а также вызывает медико-социальные и экономические проблемы. Витилиго является мультифакториальным заболеванием, этиопатогенез которого остается окончательно не изученным, а диагностика и патогенетические обоснованные методы лечения все еще отсутствуют, что в целом, определяет актуальность проблемы. Вместе с тем, изучение в коже оксидативного стресса, нарушение фосфолипидного состава, изменение количественного содержания микроэлементов приводящих к программированной гибели (апоптоз) меланоцитов при развитии витилиго, а также определение полиморфизма маркерных генов и разработка эффективных методов диагностики и лечения заболевания остается также перспективным направлением научно-исследовательской деятельности.

В стране осуществляется широкомасштабная работа по радикальной реформе системы здравоохранения. Решение данной проблемы тесно связано с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, направленных на «снижение уровня заболеваемости и смертности среди населения»¹. В этой связи особенно важно повысить уровень медицинской помощи населению, расширить использование инновационных технологий, направленных на разработку новых методов диагностики и лечения кожных и венерических заболеваний, в том числе различных форм витилиго.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики

¹*Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах*

Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года и в Постановлении Республики Узбекистан № ПП-3071, «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики V «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации¹. Научные исследования, направленные на изучение роли генетических и метаболических нарушений в механизме развития витилиго, а также методов его лечения осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира: University of Colorado Denver (США), Instituto Dermatologico San Gallicano (Италия), Department of Dermatology, Fudan University (Китай), Anhui Medical University (Китай), University of New Mexico (США), Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam (Нидерланды), University of Zagreb (Хорватия), Центр Теоретических проблем Физико-Химической Фармакологии РАН (Москва), Медицинский университет Астана (Казахстан), The Johnson and Johnson Skin Research Center (США) и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных во всем мире, в области изучения эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения витилиго получены ряд новых, оригинальных научных результатов, в том числе: установлена, что распространенность витилиго среди популяции в мировом масштабе составляет в среднем 0,5-1,5%, однако, среди отдельных этнических групп это значение значительно различается. Витилиго появляется в результате комплексного взаимодействия экологических, генетических и иммунологических факторов, а также окислительного стресса, которые однозначно вносят вклад к разрушению меланоцитов, приводящих к развитию характерных депигментированных зон в коже (University of Colorado Denver USA; San Gallicano Dermatological Institute, Italy); показано, что витилиго развивается, только у лиц, предрасположенных к нему, оно возникает при сочетании предрасполагающих и провоцирующих факторов; идентифицированы «маркерные гены», ответственные за предрасположенность к риску развития витилиго; выявлен характерный для витилиго локус в главном гистосовместимом комплексе расположенном на 6^{ой} хромосоме, ассоциированный с предрасположенностью к витилиго; в хромосоме 17 р обнаружен ген NALP-1 имеющий предрасположенность к

¹Обзор международных научных исследований по теме диссертации: <http://www.ucdenver.edu>; <http://www.ifo.it>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <http://www.english.ahmu.edu.cn>; <https://www.unm.edu>; <https://www.erasmusmc.nl>; <http://www.unizg.hr>; <http://www.mathnet.ru>; <http://www.amu.kz>; <https://www.jnj.com>

вителиго и другим аутоиммунным заболеваниям; кроме того, в хромосомах установлены более 40 локусов предрасположенности к витилиго, большинства из них имеют полногеномное значение и оказывают влияние на риск развития витилиго; показано, что среди многочисленных маркерных генов, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями выявляется только один ген–TYR, имеющее исключительное отношение к предрасположенности к витилиго (Fudan University, China; University of New Mexico, USA; University of Colorado Denver, USA).

В сегодняшний день в целях разработки усовершенствованных методов диагностики и лечения витилиго приоритетными направлениями молекулярно-генетических исследований являются: изучение роли полиморфизма маркерных генов в развитии витилиго; определение роли свободных радикалов в появлении депигментационных очагов в коже; изучение активности антиоксидательного фермента каталазы и интенсивности перекисного окисления липидов в коже больных витилиго; определение факторов вызывающих разрушению меланоцитов в коже; определение значение нарушение микроэлементного состава кожи в патогенезе витилиго; создание эффективных лекарственных средств для лечения витилиго.

Степень изученности проблемы. Зарубежные ученые Spritz R., Jin Y., Picardo M., and Taieb A., Shen Ch. And Ko R., Zhang Z. And Xiang L.F., Salinas-Santander M., WuD. внесли огромный вклад в генетические исследования витилиго. Им удалось провести картирование локусов хромосом, и идентифицировать специфических генов, вовлеченных в предрасположенность к витилиго. В число таких генов можно отнести ген фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Показано, что ген, кодирующий TNF- α играет чрезвычайно важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе и витилиго. В некоторых исследованиях показана явная ассоциация полиморфизма гена TNF- α с риском развития витилиго (NamianA.M., LaddhaN.C., Al-HarhiF.), в то время как в других публикациях представлены данные противоположного характера (YaziciA.C., WuD.). Следовательно, изучение ассоциации между полиморфизмом гена TNF- α и предрасположенностью к витилиго требует дальнейших исследований.

В последние годы итальянскими (Picardo M., Dell Anna, M.L.), английскими (Schallreuter K.U., Rokos H. и др.), российскими (Корсунская И.М., Жаворонкова Е.В., Ломоносов К.М.) и другими учёными проводятся интенсивные исследования о состоянии оксидант-антиоксидантной системы у больных витилиго. Накопление свободных радикалов кислорода и подавление активности антиоксидантных ферментов, приводящих к развитию окислительного стресса, как в коже, так и в сыворотке крови является одним из ведущих патогенетических факторов этого дерматоза. АФК, в том числе H_2O_2 действуют как эндогенные токсические вещества, и они подавляют функциональную активность меланоцитов и индуцируют гибель этих клеток. В литературе широко обсуждается вопрос об эффективности различных способов лечения витилиго. Получены

убедительные данные, свидетельствующие о том, что наиболее эффективным и значимым способом лечения больных витилиго является наружная терапия (Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М.). Топические кортикостероиды относятся к числу незаменимых для купирования воспалительных проявлений витилиго. Характерной особенностью глюкокортикоидов является их иммунодепрессивная активность. Появляются новые сведения об успешном использовании липосом для местной терапии дерматологических заболеваний, в том числе витилиго (J. de-Leeuwetal.; Z.Vanic); при использовании лецитиновых липосом инкапсулированных келлином для лечения витилиго получен высокий результат репигментации пораженных участков кожи больных. Отечественные учёные внесли также достойный вклад в исследовании проблем витилиго. Эпидемиологические исследования, проведенные С.С.Арифовым совместно с другими исследователями, установили, что распространенность витилиго среди населения Узбекистана составляет 1,2%, а среди кожных заболеваний – 8,2%. Изучению содержания микроэлементов в коже больных витилиго посвящены исследования Т.Т.Таджибаева, А.Ш.Ваисова и Д.С.Хасанова и установлено резкое снижение уровня меди в депигментированной зоне кожи больных. На основании полученных результатов А.Ш.Ваисов делает важный вывод о том, что в патогенезе витилиго главная роль принадлежит дефициту меди в коже больных. Достигнуты определенные успехи в сфере лечения больных витилиго (Д.С.Хасанов, М.И. Абдуллаев, А.Ш.Ваисов, А.Б.Рахматов): разработана комплексная ПУВА-терапия в сочетании с купиром и Т-активинном, которая способствует значительному улучшению кожного процесса у больных витилиго. Р.А.Капкаев и соавторы разработали комплексный метод лечения витилиго с применением кортикостероидных гормонов; результаты лечения позволили сделать заключение, что по эффективности лечение больных с применением кортикостероидов значительно превосходит традиционную терапию.

В настоящей диссертационной работе впервые проведено комплексное изучение основных патогенетических факторов, участвующих в механизме возникновения и развития витилиго и на основе полученных результатов, разработан новый многокомпонентный липосомный препарат «Липовитилин», предназначенный для патогенетической терапии данного дерматоза.

Связь темы диссертационис научно-исследовательскими работами учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в рамках проекта ГНТП-9 в (2006-2008 гг.) и проекта А-9-169 «Комплексное клинко-биохимическое исследование механизма развития витилиго и разработка новых способов патогенетической терапии», К11-004 в 2009-2011 гг. «Определение биохимических процессов в коже при лечении витилиго и создание липосомного препарата», ИК-(2013-16) в (2013-2014 гг.) «Освоение технологии создания липосомного препарата для лечения витилиго».

Целью исследования является определение роли генетических и метаболических нарушений в механизме развития витилиго и на основе полученных результатов разработка нового метода его патогенетической терапии.

Задачи исследования:

исследование связи полиморфизма 308 G/A гена TNF-α с риском развития витилиго;

изучить ассоциации между полиморфизмом G/A (rs 1393350) гена TYR и предрасположенностью к витилиго;

изучить состава и содержания фосфолипидов кожи и сыворотки крови у здоровых лиц и больных витилиго;

определить интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиокислительной системы в коже и сыворотке крови людей в норме и при витилиго;

сравнительный анализ микро- и макроэлементного состава кожи и волос человека в норме и при витилиго;

на основе результатов собственных исследований разработка метода патогенетической терапии витилиго с использованием липосомной технологии;

гистоморфологическое исследование кожи и определение состояния окислительного стресса у больных витилиго при лечении липосомным препаратом «Липовитилин».

Объектом исследования явились 395 больных с различными клиническими формами витилиго и 135 практически здоровые лица.

Предметом исследования: венозная кровь и сыворотка больных для биохимических и молекулярно-генетических исследований, кожные биоптаты для морфологических и биохимических исследований, волосы для проведения нейтронно-активационного анализа.

Методы исследования. Были использованы клиничко-анамнестические, биохимические, молекулярно-генетические, морфологические, нейтронно-активационные и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые доказана ассоциация полиморфизма 308 G/A гена TNF-α с риском развития витилиго;

определены частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма G/A (rs 1393350) гена TYR у здоровых лиц и больных витилиго. Выявлена связь этого полиморфизма с предрасположенностью человека к развитию витилиго;

впервые установлено нарушение качественного и количественного составов фосфолипидов, в сыворотке и коже человека, в норме и при витилиго, который привело к стимуляции процесса апоптоза меланоцитов;

установлен высокий уровень окислительного стресса в коже и сыворотке крови больных витилиго, что привело к токсическому разрушению мембран меланоцитов;

доказано изменение количественного содержания микроэлементов в коже и волос человека у больных витилиго, в частности снижение содержание меди вызывая подавление активности фермента тирозиназы тормозил синтез меланина;

разработан, многокомпонентный препарат «Липовитилин» в форме спрея направленный для патогенетического лечения витилиго.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, изменение в частотах встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов TNF- α и TYR при витилиго в узбекской популяции.

установлено ассоциаций между полиморфизмами генов TNF- α и TYR с риском развития витилиго;

доказано, изменения фракционного состава фосфолипидов и усиление окислительного стресса в коже больных витилиго, является новым фундаментальным результатом, несомненно, обогащающим современные представления о патогенезе витилигинозного поражения кожи;

доказан, дисбаланс в содержании важнейших микро- и макроэлементов в составе кожи и волос у больных витилиго, который является важным фактором в механизме развития витилиго;

создан на основе нанотехнологии многокомпонентный препарат Липовитилин наружного применения, предназначенный для патогенетической терапии витилиго, который определяет практическую значимость работы и обладает антиоксидантным, мембраномодифицирующим и меланогенезстимулирующим свойством;

Липовитилин, способствует усилению репигментации пораженных участков кожи и клиническому выздоровлению больных витилиго.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований состоит в том, что на основе установления молекулярно-генетических и биохимических нарушений разработка новых методов диагностики и лечения витилиго является отправной точкой для дальнейших и более глубоких исследований в Республике. Установленные нарушения фосфолипидного состава, интенсивности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы, а также состава химических элементов кожи больных витилиго и взаимосвязи между ними позволяют определить новые патогенетические механизмы развития заболевания.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что на основании данных определения основных факторов развития витилиго разработан оригинальный, эффективный препарат «Липовитилин» на липосомной основе, предназначенный для патогенетической терапии заболевания. Липовитилин способствует биохимической коррекции метаболических нарушений при витилиго, как на локальном, так и системном

уровнях. При сравнении с традиционным методом лечения, Липовитилин показал высокую эффективность лечения витилиго.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов собственных научных исследований о роли генетических и метаболических нарушений в патогенезе витилиго и их коррекции:

разработана «Липосомальная лекарственная форма для лечения витилиго» и получен патент Агентства по интеллектуальной собственности на изобретение Республики Узбекистан IAP 04292. Результаты исследования способствовали созданию косметического средства для патогенетического лечения витилиго;

полученные результаты по исследованию этиопатогенеза диагностики, терапии и профилактики было оформлено и утверждено методическая рекомендация «Современные аспекты этиологии и патогенеза витилиго» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/39 от 30 марта 2018 года). Вышеуказанная методическая рекомендация дает возможность определить причины развития витилиго, возможность прогнозирования заболевания, диагностики и эффективного лечения витилиго;

на основе липосом созданный многокомпонентный препарат «Липовитилин» внедрен в ООО «TOP FARM SERVICE». Осуществлено серийное производство в форме спрея и зарегистрирован в Государственном реестре №1629741;

Липовитилин, внедрен в систему практического здравоохранения Республики Узбекистан, в том числе в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и в практическую деятельность Ташкентского областного кожно-венерологического диспансера (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/88 от 6 января 2017 года). При участии Липовитилина разработан эффективный патогенетический метод лечения витилиго. Применение данного метода в практике к сокращению сроков пребывания больных витилиго в стационаре и улучшению качество жизни больных витилиго.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе, на 6 международных и 7 Республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, из них 14 статей в республиканских журналах, 4 статьи в международных журналах и 18 тезисов рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснованы достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведен список внедрений в практику результатов исследований, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы «**Современные представления этиопатогенеза и лечения витилиго**» подробно и объективно отражены данные отечественных и зарубежных авторов об исследованиях, посвященных распространению, механизмов возникновения и развития витилиго. Также описаны поэтапно основные патогенетические звенья развития витилиго: генетические аспекты, окислительный стресс, состав микроэлементов, роль фосфогликолипидов в механизме развития витилиго. Особое место в данной главе отводится созданию липосом с использованием методов нанотехнологии для лечения дерматологических заболеваний в частности витилиго.

Во второй главе диссертации «**Современные подходы к исследованию биологических объектов**» приведены клинические наблюдения больных витилиго. Биохимические исследования кожи и сыворотки крови больных, молекулярно-генетические исследования, морфологические исследования, методы получения липидов из биологических объектов и их использования для приготовления липосомной формуляции.

Всего было обследовано 395 больных витилиго в возрасте от 6 до 70 лет. Из них мужчины составляют 221 (56%) и женщины-174 (44%). Среди больных с генерализованным витилиго наиболее часто встречалась вульгарная форма заболевания (43%), тогда как у больных с локализованным витилиго наиболее распространенной была фокальная форма заболевания (40,7%). Давность заболевания витилиго составила от 1 месяца до 33 года, в том числе до 5 лет – 260 (65,8%), от 6 до 10 лет – 87 (22, %), от 11 до 30 лет – 41 (10,5%) и свыше 30 лет – 7 (1,7%) больных.

Большинство больных – 205 (52,5%) отметили появление первых признаков витилиго или прогрессирование заболевания в весенне-летний период, тогда как 128 (32,5%) больных отметили появление белых пятен на коже в осенне-зимний период, а 62 больных (15%) не смогли связать начало заболевания и прогрессирование процесса со временем года. Контрольную группу составили 135 практически здоровых лиц.

Клинико-лабораторное обследование и динамическое наблюдение больных проводились по специально разработанной карте, в которой учитывались анкетные данные, жалобы больного, данные анамнеза, результаты объективного осмотра состояния кожи и внутренних органов, показатели лабораторных исследований, включавших общий анализ крови, мочи, кала на яйца глист, измерение артериального давления, а также лечебные мероприятия.

В третьей главе диссертации «Молекулярно-генетические аспекты патогенеза витилиго» исследовано связь полиморфизма 308 G/A гена TNF-α с риском развития витилиго.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 1800629 G-308 A гена TNF-α между группой больных витилиго и группой контроля показал статистически значимые различия. При этом частота выявления неблагоприятного аллеля А этого полиморфизма была значительно выше у больных витилиго по сравнению с контролем – 23,7% и 10,8%, соответственно ($\chi^2 = 9,23$; $p = 0,002$; $OR = 2,56$; 95% CI 1,38-4,75) (табл. 3). Частота встречаемости аллеля А при локализованной форме витилиго составляет – 19,8%, а в контрольной группе – 10,8% ($\chi^2 = 3,60$; $p = 0,06$; $OR = 2,03$; 95% CI 0,97-4,27). Аллель А гена TNF-α у пациентов с генерализованной формой витилиго выявляется значительно часто, чем у лиц контрольной группы, которая составляет, соответственно 27,0% и 10,8% ($\chi^2 = 10,91$; $p = 0,001$; $OR = 3,05$; 95% CI 1,54-6,03). Частота встречаемости аллеля G в основной группе больных витилиго составляет 76,3%, тогда как в контрольной группе она равна 89,2%, т.е. меньше на 15%. Частота распределения G в группах больных с локализованными и генерализованными формами витилиго и группе контроля составила 80,2%, 73% и 89,2%, соответственно. Как видно, частоты выявления аллеля G 308 G/A полиморфизма гена TNF-α как у основной группы больных витилиго, так и при его локализованных и генерализованных формах заметно ниже, чем в контрольной группе.

При сравнительном анализе частот распределения различных генотипов G308-A гена TNF-α в группах больных витилиго и группе контроля установлены определенные различия. Частота распределения дикого rs 1800629*G/G генотипа в основной группе больных витилиго было заметно ниже, чем в контроле, что может защитить от риска развития заболевания у носителей данного генотипа. Следует подчеркнуть, что частота встречаемости генотипа G/G полиморфизма 308 G/A гена TNF-α у больных с локализованными и генерализованными формами витилиго оказались также значительно сниженными по сравнению с группой контроля (табл.1).

Таблица 1.

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма G-308 A гена TNF-α в группах пациентов

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов TNF-α					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Основная группа из них:	93	142	76,3	44	23,7	53	57,0	36	38,7	4	4,3
Генерализованная форма витилиго	50	73	73,0	27	27,0	26	52,0	21	42,0	3	6,0
Локализованная форма витилиго	43	69	80,2	17	19,8	27	62,8	15	34,9	1	2,3
Контрольная группа	74	132	89,2	16	10,8	58	78,4	16	21,6	-	0

В общей группе больных витилиго частота выявления неблагоприятного гетерозиготного генотипа rs1800629* G/A гена TNF-α была более чем в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Из 93 больных у 36 встречался генотип G/A, что составляет 38,7%, а в контрольной группе 21,6% (OR=2,29; p=0,007; $\chi^2=9,88$; 95% CI-1,14-4,58). Аналогично вышеуказанному при генерализованной и локализованной формах витилиго, по сравнению с контролем, значительно чаще встречался гетерозиготный генотип G/A гена TNF-α, который составлял 42% и 34,9%, соответственно, а в контроле – 21,6% ($\chi^2=11,66$; p=0,003; OR-2,63; 95% CI-1,19-5,78; $\chi^2=4,44$; p=0,11; OR-1,94; 95% CI-0,84-4,48 соответственно).

Анализ результатов проведенных исследований однозначно подтверждает наличие неблагоприятного генотипа A/AG 308 A гена TNF-α, что может привести к гиперпродукции цитокина TNF-α у больных витилиго. Частота встречаемости генотипа A/A полиморфизма гена TNF-α в общей группе больных витилиго составляла 4,3%, т.е. среди 93 больных в 4 случаях выявлен данный генотип. Частоты распределения генотипа rs 1800629* A/A гена TNF-α у больных с генерализованной формой витилиго составляет 6%, т.е. из 50 больных в 3 случаях обнаружен этот генотип, а при локализованной форме заболевания зафиксирован 1 случай с генотипом A/A из 43 обследованных больных (2,3%). Следует отметить, что в контрольной группе обследованных мутантный генотип rs 1800629* A/A гена TNF-α не был обнаружен.

Таким образом, исследование ассоциации полиморфизма G 308 A гена TNF-α с различными формами витилиго у пациентов узбекской национальности достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации между носительством аллеля rs1800629* A и генотипов rs1800629*G/A и 1800629* A/A и риском развития витилиго.

Исследование полиморфизма rs 1393350 гена тирозиназы-TYR и его ассоциации с риском развития витилиго.

Проводился сравнительный анализ частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs 1393350 гена TYR в выборке пациентов с витилиго и контрольной группе. Результаты исследования представлены в таб 2.

Таблица 2.

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма G/A (rs 1393350 гена тирозиназы-TYR)

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Основная группа	58	85	73,3	31	26,7	31	53,4	23	39,7	4	6,9
Контрольная группа	40	64	80,0	16	20,0	26	65,0	12	30,0	2	5,0

Анализ частотного распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена TYR между группой больных витилиго и группой контроля выявил статистически значимые различия. Результаты исследования по распределению аллелей полиморфизма гена rs 1393350 гена TYR среди исследуемых групп показал низкую частоту обнаружения дикого аллеля G среди больных витилиго, по сравнению с контрольной группой. Частота встречаемости аллеля G у больных витилиго составляет 73,3%, тогда как в группе контроля она была равна 80%, т.е. меньше на 10% в группе пациентов. При этом частота встречаемости неблагоприятного, мутантного аллеля A полиморфизма гена TYR была значительно больше в группе больных витилиго, чем среди лиц контрольной группы-26,7% и 20,0%, соответственно. Наличие высокого уровня мутантного аллеля A в полиморфизме rs 1393350 гена TYR повышает риск развития витилиго в 1,5 раза (OR=1,46; 95% CI 0,74-2,89).

Анализ частотного распределения различных генотипов полиморфизма rs 1393350 гена TYR в группах больных витилиго и контроля установил определенные различия, которое оказалось статистически значимыми. Частота распределения дикого, гомозиготного генотипа G/G полиморфизма гена TYR в группе больных витилиго было заметно ниже, чем в контроле-53,4% и 65%, соответственно (OR=0,62; 95% CI -0,27-1,42). В группе больных витилиго частота выявления неблагоприятного, гетерозиготного генотипа G/A в полиморфизме rs 1393350 гена TYR была более чем, 1,35 раза выше по сравнению с контрольной группой. Из 58 больных витилиго у 23 обнаружены генотипы G/A, что составляет 39,7%, а в контрольной группе 30% (OR=1,53; 95% CI -0,65-3,61). Проведенное нами исследование по частотному распределению генотипов полиморфизма rs 1393350 гена TYR в группе больных витилиго установил наличие в достаточно высоком уровне мутантного гомозиготного генотипа A/A, содержание которого составляет 6,9%, а в контрольной группе-5,0% (OR=1,41; 95% CI -0,25-8,08). Эти данные свидетельствуют о вовлеченности генотипа A/A. в предрасположенность к развитию витилиго и его носительство повышает риск развития данного заболевания почти в 1,5 раза (OR=1,41).

Таким образом, проведенные нами генетические исследования однозначно подтвердили присутствие неблагоприятных генотипов G/A и A/A, а также риск аллеля A в полиморфизме rs 1393350 гена TYR у больных витилиго. При этом частоты встречаемости исследуемых аллеля и генотипов полиморфизма гена TYR у больных витилиго и в контроле значимо отличаются.

Эти данные позволяют заключить, что генотипы A/G, A/A, а также аллель A могут служить генетическими маркерами риска развития витилиго в узбекской выборке. Риск возникновения данной патологии у носителей генотипа A/A почти в 1,4 раза выше, по сравнению с лицами, не имеющими этот генотип. Наряду с этим, наличие A-аллеля в полиморфизме гена TYR также повышает риск развития данной патологии в 1,46 раза среди узбекской популяции.

Суммируя все вышеизложенное следует указать, что исследование полиморфизма rs 1393350 гена TYR у больных витилиго узбекской национальности достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации между

носительствами генотипов G/A и A/A, а также аллеля А и риском развития витилиго.

В четвертой главе диссертации «**Исследование метаболических процессов при развитии витилиго**» обсуждены результаты состав и содержания липидов кожи у здоровых лиц и больных витилиго, а также фосфолипидный состав кожи и в сыворотке крови у больных витилиго и у здоровых лиц.

Состав и содержание липидов кожи у здоровых лиц и больных витилиго.

При фракционировании общих фосфолипидов кожи с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле, как в норме, так и при витилиго мы выявили все основные фракции фосфолипидов, т.е. 8 фракций (таб.3.). Фракционный состав фосфолипидов кожи при витилиго не отличается от таковых других органов и тканей человека. Однако количественный состав и соотношение отдельных фракций фосфолипидов кожи и других органов значительно различается друг от друга.

Таблица 3.

Фракционный состав фосфолипидов кожи в норме и при витилиго (%)

№ п.п.	Фракции фосфолипидов	Здоровая кожа (n=24) (1)	Кожа при витилиго (n=28)		Достоверность
			Непораженный участок (2)	Пораженный участок (3)	
1	Лизофосфатидилхолин	3,37 ± 0,14	5,82 ± 0,26	5,26 ± 0,24	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 > 0,1
2	Сфингомиелин	20,62 ± 0,90	17,89 ± 0,79	18,23 ± 0,84	P1-P2 < 0,05 P1-P3 < 0,05 P2-P3 > 0,5
3	Фосфатидилхолин	37,61 ± 1,45	32,86 ± 1,31	34,25 ± 1,83	P1-P2 < 0,05 P1-P3 > 0,25 P2-P3 > 0,5
4	Фосфатидилсерин	3,34 ± 0,14	5,77 ± 0,25	4,48 ± 0,21	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 < 0,001
5	Фосфатидилинозит	6,15 ± 0,27	7,64 ± 0,44	7,94 ± 0,36	P1-P2 < 0,01 P1-P3 < 0,001 P2-P3 > 0,5
6	Фосфатидилэтаноламин	22,99 ± 1,28	18,48 ± 1,17	20,08 ± 1,18	P1-P2 < 0,02 P1-P3 > 0,1 P2-P3 > 0,25
7	Кардиолипин	2,21 ± 0,09	4,30 ± 0,19	4,56 ± 0,21	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 > 0,25
8	Фосфатидная кислота	3,71 ± 0,16	7,24 ± 0,42	5,20 ± 0,24	P1-P2 < 0,001 P1-P3 < 0,001 P2-P3 < 0,001

Фракционный состав и количественное содержание отдельных фракций фосфолипидов кожи здоровых лиц и больных витилиго представлен в табл. 3 и 4.

Таблица 4.

Содержание фракций фосфолипидов в коже здоровых лиц и больных витилиго.

№	Фракции фосфолипидов	Здоровая кожа		Кожа при витилиго			
		мкг Р/г сухой ткани	мг ФЛ на 1 г сухой Ткани	Непораженный участок		Пораженный участок	
				мкг Р/г сухой ткани	мг ФЛ на г сухой ткани	мкг Р/г сухой ткани	мг ФЛ на г сухой ткани
1	Лизофосфатидил-Холин	44,63± 1,96	1,11± 0,05	60,49± 2,68**	1,51± 0,06**	60,88± 2,73**	1,52± 0,07**
2	Сфингомиелин	273,09± 11,95	6,82± 0,29	185,96± 8,25*	4,65± 0,20*	211,0± 9,67*	5,27± 0,24*
3	Фосфатидил-Холин	498,1± 21,18	12,45± 0,52	341,55± 15,17*	8,53± 0,38	396,44± 18,15*	9,91± 0,45*
4	Фосфатидил-Серин	44,22± 1,93	1,10± 0,04	59,98± 2,64**	1,50± 0,06	51,88± 2,38**	1,30± 0,06**
5	Фосфатидил-Инозит	81,43± 3,56	2,03± 0,09	79,42± 3,51**	1,98± 0,08	91,9± 4,21**	2,30± 0,10**
6	Фосфатидил-Этаноламин	304,48± 13,32	7,61± 0,33	192,08± 8,51*	4,80± 0,21	232,41± 10,64*	5,81± 0,26*
7	Кардиолипид	29,27± 1,26	0,73± 0,03	44,71± 1,99**	1,12± 0,04	52,08± 2,41**	1,30± 0,06**
8	Фосфатидная кислота	49,12± 2,15	1,22± 0,05	75,26± 3,33**	1,88± 0,08	60,18± 2,75	1,51± 0,07**
9	Сумма фосфолипидов	1324,4± 57,9	33,11± 11,44	1039,5± 46,1*	25,99 ± 1,15	1157,0± 52,9	28,92± 1,32*

*Примечание: различия достоверны относительно нормы * p < 0,05; ** p < 0,001*

Проведенное нами сравнительное исследование количественного содержания индивидуальных фракций фосфолипидов в биоптатах кожи здоровых лиц и больных витилиго выявило заметное различие в полученных результатах (табл. 3 и 4). При этом интересным является тот факт, что отклонение от нормальных величин содержания отдельных фракций фосфолипидов в неповрежденных и депигментированных участках кожи больных витилиго имеет однонаправленный характер.

Как видно из данных табл. 3 и 4 в коже больных витилиго, в отличие от нормы, наблюдается достоверное увеличение содержания лизофосфатидилхолина и фосфатидной кислоты. Количественное содержание ЛФХ в непораженной части кожи больных составляет в среднем $60,49 \pm 2,68$ мкг Р/г сухой ткани или $5,82 \pm 0,26\%$ от количества общих фосфолипидов; разница от показателей нормальной кожи составляет $+72\%$ ($p < 0,001$). Эти же показатели в депигментированной области кожи больных витилиго, соответственно были равны: $60,88 \pm 2,78$, $5,26 \pm 0,24\%$ и ($p < 0,001$). Выявленное некоторое различие в содержании ЛФХ в непораженных и пораженных участках кожи больных является статически не значимым ($p < 0,1$).

В отношении фосфатидной кислоты мы получили следующие результаты: количественное содержание в непораженной части кожи равняется к $75,26 \pm 3,33$, а в пораженной – $60,18 \pm 2,75$ мкг Р/г сухой ткани, что составляет $7,24 \pm 0,42$ и $5,2 \pm 0,24\%$ от суммы фосфолипидов, соответственно. По сравнению с нормой содержание ФК в непораженном участке кожи больных витилиго увеличивается почти на 95% ($p < 0,001$) и в депигментированном на 40% ($p < 0,001$).

Как видно в непораженном участке кожи больных по сравнению с витилигинозной частью происходит более резкое повышение содержания ФК. Полученные данные оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

В наших исследованиях установлено также значительное повышение уровня кардиолипина в коже больных витилиго. В непораженной части кожи больных его содержание составляло в среднем $44,71 \pm 1,99$ мкг Р/г сухой ткани, а в пораженном участке $52,8 \pm 2,41$ мкг Р/г сухой ткани; соотношение этой фракции, соответственно, были равны $4,3 \pm 0,19$ и $4,56 \pm 0,21\%$ от суммы фосфолипидов.

В условиях патологии содержание кардиолипина в непораженной части кожи увеличивалось на 54% ($p < 0,001$), а в витилигинозной области - более чем в $1,7$ раза ($p < 0,001$). При сравнении между собой данных по непораженной и пораженной частях кожи больных витилиго не были получены статистически достоверные результаты ($p > 0,25$).

Другие фракции кислых фосфолипидов – фосфатидилсерин и фосфатидилинозит по концентрационному параметру имели тенденцию к повышению, как в непораженном, так и в депигментированном участках кожи у больных витилиго.

По сравнению с контролем содержание ФС в непораженной части кожи больных витилиго увеличивалось в $1,73$ раза, а в пораженном участке – $1,34$ раза. Обе эти результаты является статистически достоверными.

Содержание сфингомиелина, а также других нейтральных фосфолипидов (ФХ, ФЭА) в непораженных и пораженных участках кожи больных витилиго заметно снижено по сравнению с показателями здоровой кожи. При витилиго в непораженной части кожи количество СФМ снижалось в $1,3$ и в пораженной части – $1,2$ раза. По сравнению с нормой уменьшение уровня фосфатидилхолина в непораженном участке кожи больных витилиго составляло в среднем $31,6\%$, а в пораженном участке – $20,5\%$. Разницы от

нормы оказались статистически достоверными ($p < 0,05$), в обоих случаях. В случае с фосфатидилэтаноламином можно отметить, что его концентрация в непораженном участке кожи больных снижается на 37%, по сравнению с контролем, а в пораженной части на 23,7% и эти данные являются статистически значимыми ($p < 0,02$).

Анализируя данные о количественном содержании фракции фосфолипидов в непораженных и депигментированных участках кожи больных витилиго, мы установили, что по сравнению с нормой в изученных областях кожи больных витилиго происходит некоторое снижение концентрации нейтральных на фоне заметного повышения кислых фракций фосфолипидов. Так, если доля нейтральных фосфолипидов в коже здоровых лиц составляет в среднем $81,22 \pm 3,63\%$ от суммы фосфолипидов, то этот показатель в непораженных и пораженных участках кожи больных витилиго равняется к $69,23 \pm 3,27$ и $72,56 \pm 3,85\%$, соответственно.

Средний показатель суммы кислых фосфолипидов в здоровой коже, а также в непораженных и депигментированных участках кожи при витилиго составляет, $18,78 \pm 0,8\%$; $30,77 \pm 1,56\%$ и $27,44 \pm 1,26\%$ соответственно. Анализ соотношений кислых фракций фосфолипидов к нейтральным в коже здоровых лиц и больных витилиго показали следующие результаты: норма – 0,23, непораженный участок кожи при витилиго – 0,44 и витилигинозной участок – 0,38. Рост выше указанного показателя при витилиго происходит, главным образом, за счет увеличения содержания кислых фракций фосфолипидов.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволяют сделать заключение, что фосфолипидный состав кожи подвергается значительному изменению при ее витилигинозном поражении.

Следует особо отметить, что результаты наших исследований являются совершенно новыми, ибо в литературе отсутствуют каких-либо данных о фосфолипидном составе кожи человека в норме и при патологии.

Фосфолипидный состав сыворотки крови у больных витилиго

Нами проводились определение содержания общих фосфолипидов, а также их качественный и количественный состав в сыворотке крови 12 здоровых лиц и 18 больных витилиго. Результаты исследования представлены в таблице 5 и 6.

Как видно из табл. 5 и 6 при витилиго количественное содержание общих фосфолипидов в сыворотке крови больных имеет тенденцию к снижению по сравнению с нормой. Однако, полученные результаты оказались статистически не достоверными. Так, если в сыворотке крови здоровых лиц содержание суммарных фосфолипидов составляет в среднем $74,67 \pm 5,36$ мкг липидного фосфора на мл сыворотки или $2,402 \pm 0,173$ ммоль/л то при витилиго этот показатель был равен $69,01 \pm 5,16$ мкг Р/мл или $2,219 \pm 0,166$ ммоль/л. Следовательно, у больных витилиго концентрация общих фосфолипидов в сыворотке крови было на 8% ниже чем в контрольной группе.

Таблица 5.

Фосфолипидный состав сыворотки крови здоровых лиц и больных витилиго

Фракции фосфолипидов	Норма (n=12)		Витилиго (n=18)		
	%	мкг липидного Р/мл сыворотки	%	мкг липидного Р/мл сыворотки	Достоверность (p)
Лизофосфатидилхолин	6,62	4,94 ± 0,32	8,61	5,94 ± 0,35	<0,05
Сфингомиелин	12,64	9,44 ± 0,72	14,41	9,94 ± 0,75	>0,5
Фосфатидилхолин	65,95	49,25 ± 3,45	62,62	43,22±3,28	>0,1
Фосфатидилсерин	3,62	2,7 ± 0,2	3,19	2,2 ± 0,17	>0,05
Фосфатидилинозит	4,97	3,71 ± 0,28	4,11	2,84 ± 0,21	<0,02
Фосфатидилэтаноламин	2,01	1,5 ± 0,11	2,23	1,54 ± 0,12	>0,5
Кардиолипин	1,67	1,25 ± 0,09	0,70	0,48 ± 0,04	<0,001
Фосфатидная кислота	2,52	1,88 ± 0,14	4,13	2,85 ± 0,21	<0,001
Сумма	100	74,67 ± 5,36	100	69,01±5,16	>0,5

Исследование фосфолипидного спектра сыворотки крови с использованием методики тонкослойной хроматографии на силикагеле показало присутствию на хроматограммах 8 фракций, как у здоровых лиц, так и у больных витилиго. Сравнительный анализ результатов исследования показал не присутствие определенного различия в количественном содержании отдельных фракций фосфолипидов в сыворотке крови лиц контрольной группы и больных витилиго.

Таблица 6.

Фосфолипидный состав сыворотки крови в норме и при витилиго (ммоль/л)

Фракции фосфолипидов	Норма	Витилиго	Достоверность (p)
Лизофосфатидилхолин	0,188 ± 0,009	0,226 ± 0,01	< 0,05
Сфингомиелин	0,305 ± 0,023	0,321 ± 0,024	> 0,5
Фосфатидилхолин	1,567 ± 0,099	1,375 ± 0,094	> 0,1
Фосфатидилсерин	0,087 ± 0,006	0,071 ± 0,005	> 0,05
Фосфатидилинозит	0,119 ± 0,009	0,091 ± 0,006	< 0,02
Фосфатидилэтаноламин	0,48 ± 0,003	0,049 ± 0,003	> 0,5
Кардиолипин	0,019 ± 0,001	0,007 ± 0,0005	< 0,001
Фосфатидная кислота	0,061 ± 0,004	0,092 ± 0,006	< 0,001
Сумма	2,402 ± 0,173	2,219 ± 0,166	> 0,5

В сыворотке крови человека по количественному содержанию самый высокий уровень занимает фосфатидилхолиновая фракция. По нашим данным в сыворотке крови здоровых лиц доля этой фракции составляет 65,95±4,61% от суммы фосфолипидов, а количественные показатели равны в среднем 49,25±3,45 мкг Р/мл сыворотки или 1,567±0,09 ммоль/л.

У больных витилиго мы наблюдали незначительное снижение уровня ФХ в сыворотке крови, которое составляет 62,6±4,75% от суммы общих фосфолипидов. В количественном отношении оно составляет 43,22±3,28 мкг Р/мл или 1,375±0,09

ммоль/л. Результаты наших исследований показали, что в сыворотке крови контрольной группы содержание сфингомиелина составляет 12,64% от уровня суммарных фосфолипидов. В количественном выражении оно приравнивается к $9,44 \pm 0,72$ мкг Р/мл или $0,305 \pm 0,023$ ммоль/л. В сыворотке крови у больных витилиго имеет место увеличение в 1,14 раза содержание этой фракции фосфолипидов. В сыворотке крови у больных витилиго, в отличие от нормы, наблюдается достоверное повышение количества лизофосфатидилхолина и фосфатидной кислоты. Так, если показатели по содержанию ЛФХ в сыворотке крови здоровых лиц составляет $6,62 \pm 0,42\%$, $4,94 \pm 0,32$ мкгР/мл и $0,188 \pm 0,009$ ммоль/л, то при витилиго они были равны, соответственно, $8,61 \pm 0,5\%$, $5,94 \pm 0,35$ и $0,226 \pm 0,01$. Как видно, в сыворотке крови больных витилиго содержание ЛФХ увеличивается в 1,3 раза по сравнению с нормой. У больных витилиго более резко изменяется подвергается метаболически наиболее активная минорная фракция фосфолипидов – фосфатидная кислота. По сравнению с нормой её содержание в сыворотке крови больных увеличивается в 1,64 раза. В противоположность этим данным при витилиго мы наблюдали статистически значимое снижение концентраций фосфатидинозита и кардиолипина в сыворотке крови больных. В норме содержание ФИ составляет, в среднем, $4,97 \pm 0,37\%$ от суммы фосфолипидов или $371 \pm 0,28$ мкг Р/мл, и КЛ- $1,67 \pm 0,12\%$ и $1,25 \pm 0,09$ мкгР/мл, а при витилиго эти показатели были равны к $4,11 \pm 0,30$ и $2,84 \pm 0,21$, $0,7 \pm 0,05\%$ и $0,48 \pm 0,04$ мкгР/мл, соответственно. Как видно, в сыворотке крови больных витилиго содержание ФИ снижается на 20% и КЛ в 2,4 раза по сравнению с контролем. Следует отметить, что количественное содержание остальных фракций фосфолипидов (ФС, ФЭА) в сыворотке крови у больных витилиго практически не отличалось от нормальных величин.

Согласно результатам наших исследований, сумма кислых фракций фосфолипидов в сыворотке крови здоровых лиц составляет $19,4 \pm 1,03$ и нейтральных – $80,6 \pm 6,1\%$ от общих фосфолипидов; при этом соотношение кислых фракций к нейтральным равно 0,24. У больных витилиго отмечается незначительное повышение уровня суммы кислых фосфолипидов на фоне снижения нейтральных фракций. Сумма кислых фракций фосфолипидов составляет $20,74 \pm 1,11$ и нейтральных – $79,26 \pm 5,46\%$, а соотношение кислых: нейтральных – 0,26. Как видно, в условиях витилиго в сыворотке крови больных показатель соотношения кислых фракций фосфолипидов к нейтральным увеличивается на 8,3%, по сравнению с нормой.

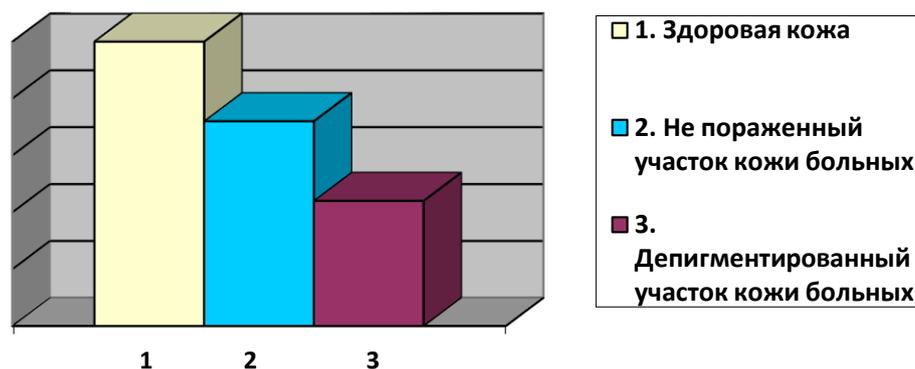
Таким образом, приведенные выше результаты наших исследований показывают, что, несмотря на отсутствие, статистически достоверных различий в содержании общих фосфолипидов в сыворотке крови здоровых лиц и больных витилиго было продемонстрировано неоспоримое доказательство об изменении их фракционного состава в условиях изучаемой патологии.

Исследование цереброзидов в коже здоровых лиц и больных витилиго.

Данные полученные при исследовании количественного содержания цереброзидов в биоптатах кожи здоровых лиц и больных витилиго представлены в рис. 1.

Рис.1.

Содержание цереброзидов в коже человека в норме и при витилиго (%).



Надо указать, что у больных витилиго, пораженные и непораженные (кожа, расположенная близи белого пятна) участки кожи изучались каждый в отдельности. Как видно из рис. 1 содержание цереброзидов в коже больных витилиго достоверно снижается по сравнению с нормой. При этом уменьшение концентрации цереброзидов отмечается как в депигментированной, так и в непораженной участках кожи больных, т.е. наблюдаемые изменения в содержании цереброзидов в исследованных областях кожи больных витилиго имеет однонаправленный характер. По нашим данным в составе кожи здоровых лиц количество цереброзидов составляет в среднем $283,5 \pm 12,8$ мкг на 1 г ткани. У больных витилиго этот показатель в пораженной области кожи равняется $245,2 \pm 11,4$ мкг, а в непораженной части – $265,5 \pm 11,9$ мкг цереброзида на 1 г ткани. Таким образом, проведенные нами исследования установили, что по сравнению с нормой у больных витилиго в пораженном участке кожи концентрация цереброзидов уменьшается на 13,6%, а в непораженной части на 7%, т.е. при витилиго снижение уровня цереброзидов в коже в зоне белого пятна оказалось более выраженным, чем в непораженном участке. Эти данные совершенно новые, так как в литературе сведения об определении цереброзидов в коже человека, как в норме, так и при патологии отсутствует.

Установленные нами, данные об изменении содержания цереброзидов в коже при витилиго наводят на мысль об определенной роли этих классов липидов в патогенезе данного дерматоза. Учитывая роль цереброзидов в качестве барьера проницаемости кожи надо отметить, что они требуются для осуществления внутриклеточного мембранного транспорта, пролиферации клеток и их выживаемости, и в различных функциях иммунной системы. Снижение уровня цереброзидов в коже при витилиго является причиной подавления вышеуказанных клеточных процессов, что в конечном итоге может привести к гибели клеток кожи, в частности, меланоцитов. По данным литературы, нарушение метаболизма галактоцереброзидов вызывает изменение скорости дыхания и синтеза АТФ в митохондриях печени и мозга. Аналогичные нарушения в функционировании митохондрий происходят в клетках кожи при изменении содержания цереброзидов. А это, в свою

очередь поддерживает гипотезу о значении нарушения обмена цереброзидов в коже в механизме развития витилиго.

Интенсивность ПОЛ и состояние АОС в коже больных витилиго

Изучены интенсивность ПОЛ по накоплению МДА и состояние АОС по активности каталазы в гомогенатах кожи здоровых лиц и больных витилиго.

Результаты определения концентрации МДА в коже здоровых лиц и больных витилиго представлены в табл. 7. Как видно из данных табл. 7 в коже здоровых лиц содержание МДА составляло в среднем $3,78 \pm 0,22$ нмоль/мг белка/мин.

Таблица 7.

**Содержание МДА в коже здоровых лиц и больных витилиго
(нмоль МДА/мг белка/мин)**

Объект исследования	N	P	МДА	Достоверность
Норма	10	1	$3,78 \pm 0,22$	
Витилиго: Непораженный участок кожи	14	2	$14,52 \pm 0,97$	P1:P2<0,001
Депигментированный участок кожи	14	3	$12,51 \pm 0,88$	P1:P3<0,001 P2:P3>0,25

У больных витилиго, как в непораженной, так и в депигментированной участках кожи имело место резкое повышение концентрации МДА. Если в непораженной части кожи больных содержание МДА составляет в среднем $14,52 \pm 0,97$ нмоль/мг белка/мин, то этот показатель в витилигинозной части кожи был равен $12,51 \pm 0,88$ нмоль/мг белка/мин. Как видно, по сравнению с нормой в непораженной области кожи больных витилиго уровень МДА повышалось в 3,84 раза, а в депигментированном участке в 3,31 раза.

Следует указать, что выявленное различие в содержании МДА между непораженными и депигментированными участками кожи у больных витилиго оказалось статистически не достоверным ($p > 0,25$).

Результаты, полученные в наших исследованиях, свидетельствуют о том, что в коже больных витилиго происходит усиление генерации АФК и значительная стимуляция процесса ПОЛ.

Серия наших исследований была посвящена определению, в сравнительном аспекте, активности каталазы в биоптатах кожи здоровых лиц и больных витилиго.

Данные табл. 8 показывают, что при витилиго наблюдается достоверное снижение активности фермента антиоксидантной защиты-каталазы в кожной ткани. Снижение активности фермента обнаруживается как в непораженной, так и в депигментированной части кожи больных витилиго.

Как видно, выявленное отклонение от нормальных величин активности каталазы в непораженных и пораженных участках кожи больных имеет однонаправленный характер. В коже здоровых лиц активность каталазы составляла в среднем $8,2 \pm 0,57$ нмоль H_2O_2 /мг белка/мин., а в непораженной

и депигментированной частях кожи больных витилиго она равнялось $6,57 \pm 0,44$ и $7,03 \pm 0,36$ нмоль H_2O_2 /мг белка/мин., соответственно. По сравнению с контролем, в непораженном участке кожи больных активность каталазы снижалась на 19,9% и в витилигиозном участке – на 14,3%.

Таблица 8.

**Активность каталазы в коже здоровых лиц и больных витилиго
(мк моль H_2O_2 /мг белка/мин)**

Объект исследования	n	P	Активность каталазы	Достоверность
Норма	10	1	$8,2 \pm 0,57$	
Витилиго: Непораженный участок кожи	14	2	$6,57 \pm 0,44$	$P1:P2 < 0,002$
Депигментированный участок кожи	14	3	$7,03 \pm 0,36$	$P1:P3 < 0,05$ $P2:P3 > 0,5$

При сравнительном анализе показателей активности каталазы в пораженных и непораженных участках кожи больных витилиго не было установлено статистически значимое различие между ними ($P > 0,5$).

Таким образом, результаты проведенных нами исследований убедительно свидетельствуют о том, что при развитии витилиго в коже больных наступает окислительный стресс, который выражается в резком увеличении содержания МДА и заметном снижении активности каталазы.

Проведен сравнительный анализ состояний ПОЛ и АОС в коже больных витилиго в зависимости от сроков давности заболевания. Полученные данные представлены в табл. 9 и 10. Как видно из данных таблицы 9. наиболее высокий уровень МДА как в непораженных, так и в депигментированных участках кожи отмечается у больных с давностью заболевания до 1 года. По мере увеличения сроков давности заболевания наблюдается постепенное снижение содержания показателя ПОЛ в коже больных витилиго. У больных с длительным течением заболевания (5 лет и выше) интенсивность ПОЛ в коже снижается на 22,5% по сравнению с этим показателем больных с давностью болезни до 1 года. Полученные результаты являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

При изучении активности каталазы в коже больных витилиго с учетом сроков давности заболевания мы получили сходные результаты, т.е. по мере увеличения сроков давности заболевания наблюдается тенденция к постепенному повышению активности этого фермента. Такие изменения происходит и в пораженных, и в непораженных участках кожи больных.

Так, если в депигментированной части кожи больных витилиго со сроком давности заболевания до 1 года активность каталазы составляет в среднем $6,2 \pm 0,07$ мк моль H_2O_2 /мг белка/мин, то этот показатель у больных с длительностью течения заболевания от 1 до 5 лет и 5 лет и выше составляет $7,1 \pm 0,12$ и $7,8 \pm 0,08$ соответственно.

Таблица.9.

**Содержание МДА в коже больных витилиго в зависимости
от сроков давности заболевания**

№ (р)	Обследованные группы	Число больных	Содержание МДА (нмоль/мг белка/мин.)	
			Непораженный участок кожи	Депигментированный участок кожи
1	Контрольная	10	3,78 ± 0,22	
2	Больные витилиго В том числе с давностью заболевания:	28	14,52±0,97	12,51±0,88
			P1:P2< 0,001	P1:P2< 0,001
3	до 1 года	10	15,95±0,96	13,82±0,71
			P1:P3< 0,001	P1:P3< 0,001
4	От 1 до 5 лет	9	14,44±0,89	12,28±0,64
			P1:P4< 0,001	P1:P4<0,001
			P3:P4> 0,1	P3:P4> 0,25
5	5 лет и свыше	9	13,02±0,87	11,27±0,79
			P1:P5<0,001	P1:P5< 0,001
			P3:P5< 0,05	P3:P5< 0,02
			P4:P5>0,25	P4:P5>0,05

Наблюдаемые сдвиги в активности каталазы в коже указанных групп больных оказались статистически достоверными. Показатели активности каталазы в коже у больных с длительным течением витилиго приближались к значениям здоровой кожи. Надо отметить, что результаты исследования активности каталазы в непораженной части кожи больных витилиго с учетом сроков давности заболевания были близки к данным депигментированного участка кожи.

Снижения содержания МДА в коже больных витилиго с увеличением длительности течения заболевания является снижение генерации активных форм кислорода из-за мембраноразрушительных процессов и резкого уменьшения числа меланоцитов и других клеток в коже, а также за счет уменьшения субстратов окисления в очаге поражения.

Повышение активности каталазы в коже больных витилиго по мере увеличения сроков давности заболевания происходит за счет адаптационных процессов, а также, за счет повышения биосинтеза самого фермента или изменения регуляции его активности.

Состояние ПОЛ и антиокислительной защиты в крови больных витилиго.

В крови 10 здоровых лиц и 30 больных витилиго определяли содержание конечного продукта перекисного окисления липидов - малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы. Результаты исследования представлены в табл. 11, 12 и на рисунках.

Количественное содержание МДА в сыворотке крови здоровых лиц в среднем составляют 1,57±0,15 нмоль/мг белка/мин., при этом границы колебаний составляет от 0,93 до 2,48 нмоль/мг белка/мин.

Таблица 10.

Активность каталазы в коже больных витилиго в зависимости от сроков давности заболевания

№ (р)	Обследованные группы	Число больных	Активность каталазы (мк мольН ₂ O ₂ /мг белка/мин.)	
			Непораженный участок кожи	Депигментированный участок кожи
1	Контрольная	10	8,2 ± 0,57	
2	Больные витилиго	28	6,57±0,44 P1:P2< 0,001	7,03±0,36 P1:P2< 0,001
			5,67±0,13 P1:P3< 0,001	6,22±0,07 P1:P3< 0,002
3	В том числе с давностью заболевания: до 1 года	10	6,59±0,09 P1:P4< 0,01 P3:P4< 0,001	7,11±0,12 P1:P4>0,1 P3:P4< 0,001
4	От 1 до 5 лет	9	7,55±0,11 P1:P5>0,5 P3:P5< 0,001 P4:P5<0,001	7,85±0,08 P1:P5> 0,5 P3:P5< 0,001 P4:P5<0,001
5	5 лет и свыше	9		

Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови у больных витилиго равнялась в среднем 2,60±0,19 нмоль/мг белка/мин., с пределами колебаний от 1,45 до 3,32. Как видно из полученных данных, у больных витилиго имеет место значительное повышение содержания МДА в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Повышение уровня МДА в крови больных витилиго составляет свыше 65%, а достоверность результатов исследования P <0,001. (табл. 11).

Таблица 11.

Содержание МДА в сыворотке крови здоровых лиц и больных витилиго

Объект исследования	n	МДА (нмоль/мг белка/мин)	Достоверность P
Норма	10	1,57±0,15	
Витилиго	30	2,60±0,19	<0,001

Достоверное увеличение в крови больных витилиго концентрации МДА указывает на то, что при данной патологии развивается супергенерация АФК, с последующим накоплением токсических радикалов, приводящих к изменениям метаболических процессов в целостном организме.

В противоположность данным указанных выше, в наших исследованиях активность каталазы в крови больных витилиго была значительно ниже, чем в контроле (табл. 12).

По нашим данным активность данного фермента в крови здоровых лиц была равна в среднем 60,15±4,74 милликаталам на 1 литр; при этом границы колебаний составляли от 53,47 до 66,34 мкат/л.

Таблица 12.

Активность каталазы в крови здоровых лиц и больных витилиго

Объект исследования	n	Каталаза (мкат/л)	Достоверность Р
Норма	10	60,15±1,58	
Витилиго	30	45,61±2,49	<0,001

Результаты исследований каталазной активности крови выявили, что при витилиго происходит снижение активности фермента в 1,32 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В крови больных витилиго показатель активности каталазы приравнялся в среднем к 45,61±2,49 мкат/л, а пределы колебаний при этом были довольно высокие – от 29,17 до 57,79 мкат/л.

Далее мы проводили сравнительный анализ содержания МДА и активности каталазы в крови больных витилиго при различных сроках давности заболевания. Все обследованные больные (30 больных) были разделены на 3 группы. 1^ю группу составляли больные со сроком давности заболевания до 1 года, 2^ю – от 1 до 5 лет и 3^ю – 5 лет и свыше. Результаты исследования приведены в таблице 13. Данные табл. 13 показывают, что по содержанию МДА в крови обследованные группы больных отличается между собой.

Самый высокий уровень МДА в крови отмечается в группе больных сроком давности витилиго до 1 года (3,26±0,21 нмоль/мг белка/мин, против нормы равной 1,57±0,15). По мере увеличения сроков давности заболевания концентрация МДА в крови больных имеет тенденцию к снижению.

Во второй группе больных содержание МДА в крови составляет 2,53±0,09, а в третьей группе – 1,85±0,11 нмоль/мг белка/мин. Содержание МДА в крови больных, имеющих более длительный срок давности болезни, приближается к таким показателям контрольной группы, однако оно не снижается до нормального уровня.

При исследовании активности каталазы в крови больных витилиго с различным сроком давности заболевания мы обнаружили не одинаковую уровень ферментативной активности (табл. 13). У больных первой группы (давность заболевания до 1 года) был установлен самый низкий уровень активности каталазы (40,04±1,61 мкат/л, при норме – 60,15±1,58 мкат/л). По мере увеличения продолжительности патологического процесса наблюдалось динамическое повышение активности фермента в крови больных витилиго. Различие в активности каталазы крови между исследованными группами больных оказалось статистически значимым.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при витилиго по мере увеличения сроков давности заболевания отмечается изменение показателей состояний ПОЛ и АОС в крови больных в сторону нормальных значений. Таким образом, из представленных данных видно, что при витилиго наблюдается достоверное подавление каталазной активности крови и нарушение равновесия ПОЛ-АОС в организме больного.

Анализируя результаты проведенных исследований, можно заключить, что течение витилиго сопровождается развитием окислительного стресса в организме, на что указывает высокий уровень МДА и снижение активности каталазы, как в коже, так и в крови больных.

Таблица 13.

Показатели ПОЛ и АОС в сыворотке крови больных витилиго в зависимости от сроков давности заболевания

№ п.п. (р)	Обследованные группы	Число больных	МДА (нмоль/мг белка/мин.)	Каталаза (мкат/л)
1	Контрольная	10	1,57±0,15	60,15±1,58
2	Больные витилиго	30	2,60±0,19 P1:P2< 0,001	45,61±2,49 P1:P2< 0,001
3	В том числе с давностью заболевания: до 1 года	10	3,26±0,21 P1:P3< 0,001	40,04±1,61 P1:P3< 0,001
4	От 1 до 5 лет	12	2,53±0,09 P1:P4< 0,001 P3:P4< 0,01	45,22±0,93 P1:P4< 0,001 P3:P4< 0,01
5	5 лет и свыше	8	1,85±0,11 P1:P5> 0,1 P3:P5< 0,001 P4:P5< 0,001	53,16±1,02 P1:P5< 0,002 P3:P5< 0,001 P4:P5< 0,001

Окислительный стресс, проявляющийся в ускорении процессов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы, является одним из важных патогенетических факторов, оказывающих влияние на развитие, течение и исход многих заболеваний.

Усиление реакций свободнорадикального окисления липидных субстратов ведёт к деструкции и дестабилизации мембран клеток и субклеточных органелл, нарушению их мембранно-рецепторных, транспортных и ферментативных функций, что ещё в большей степени усугубляет метаболические нарушения в органах и тканях организма. На основании результатов собственных исследований и данных ряда авторов можно предполагать, что оксидативный стресс является патогенетическим механизмом деградации меланоцитов при витилиго.

Интенсификация генерации АФК в организме больных витилиго было продемонстрировано в исследованиях. При этом установлен высокий уровень образования свободных радикалов (МДА) как в непораженной, так и в депигментированной участках кожи больных витилиго. В крови больных с таким дерматозом мы выявили повышение концентрации МДА на 65% по сравнению с нормой. Полученные нами эти результаты согласуется с данными ряда авторов, в которых показаны, что у больных с активной формой витилиго в коже увеличивается образование перекиси водорода (H₂O₂) на фоне низкой активности антиоксидантного фермента-каталазы Korsunskaya I.M. и соавторы (2003) в своей работе признавая важную роль свободных радикалов кислорода в развитии витилиго, отметили высокое

содержание H_2O_2 в сыворотке крови, эпидермисе и тканевой жидкости депигментированной области кожи у больных витилиго. АФК и H_2O_2 действуют как эндогенные токсические агенты и они подавляют функциональную активность меланоцитов и индуцируют гибель этих клеток. Достоверное ингибирование активности каталазы в коже и сыворотке крови у больных витилиго продемонстрировано также в настоящей работе. По нашим данным активность каталазы в непораженном участке кожи больных снижалась на 20% и в витилигинозном участке на 14,3%; а в крови на 32% по сравнению с контролем.

Как известно, фермент каталаза представляет собой как главный регулятор метаболизма перекиси водорода. Нарушение динамического равновесия ПОЛ/АОС, выявленное нами при витилиго указывает на важное значение окислительного стресса в патогенезе депигментации кожи при данном дерматозе. Возможно, в очаге депигментации изменяется соотношение прооксидантов/антиоксидантов, что в начале болезни приводит к выраженной мембранодеструкции, активной гибели меланоцитов и уменьшению их количества. Это, в свою очередь, приводит к нарушениям адекватного функционирования меланоцитов, их отзывчивости к меланостимулирующему гормону и нарушениям меланогенеза.

Таким образом, структурные и функциональные изменения мембранных структур в результате окислительного стресса представляют собой как первичное биохимическое нарушение, возникающее при витилиго, которое является ответственным за снижение жизнеспособности и гибели меланоцитов.

Сравнительный анализ макро и микроэлементного состава кожи и волос человека.

Определение элементного состава кожи и волос здоровых лиц и больных витилиго выполнено с использованием метода нейтронно-активационного анализа. Аналитические исследования состава химических элементов в биоптатах кожи здоровых лиц и больных витилиго позволило определить присутствие 20 элементов (таблица 14).

Как видно из данных таб.14. в составе кожи здоровых лиц содержание хлор, натрий, калий, и кальций оказались наиболее высоким. Так, концентрация хлора составляла в среднем 7837,3 мкг/г сухой ткани, а натрия-6530, калия-3165 и кальция-570 мкг/г сухой ткани. Содержание йода было также достаточно высоким и составляло 137,7 мкг/г. сухой массы кожи. В коже здоровых лиц уровень железо составляет в среднем 109,3±3,6; цинк-24,5±1,3 мкг/г и меди -23,4±1,3 мкг/г сухой ткани. Количество брома, хрома, рубидий и марганец были в среднем равны 2,73; 2,15, 2,83 и 0,5 мкг/г сухой ткани, соответственно. Наиболее низким было содержание лантан, ртуть, и серебро которые определялись в следовых количествах. Содержание остальных химических элементов в здоровой коже колебалось в пределах от 0,01 до 0,047 мкг/г сухой ткани (таблица 14).

При анализе макро и микроэлементного состава кожи у больных витилиго были выявлены заметные различия от нормальных величин. Наиболее существенные изменения отмечались в отношении содержания йода в коже больных витилиго.

Таблица 14.

Содержание химических элементов в коже человека в норме и при витилиго(мкг/г сухой ткани)

№ п.п.	Химические элементы	Здоровая кожа M ± m n=33	Кожа больных витилиго	
			Непораженный, участок M ± m n=34	Депигментированный участок M ± m n=34
1	I	137,7 ± 10,9	10,4 ± 0,8	10,8 ± 1,9
2	Cl	7837,3 ± 759,5	9140,0 ± 202,2	8453,3 ± 291,2
3	Mn	0,5 ± 0,01	0,87 ± 0,09	0,9 ± 0,03
4	Na	6530 ± 568,3	5250 ± 69,8	5106 ± 38,6
5	K	3165 ± 267,06	2556,6 ± 50,6	2903,3 ± 93,4
6	Ca	570 ± 45,1	876,6 ± 62,9	886,6 ± 76,03
7	Cu	23,4 ± 1,3	11,9 ± 0,8	9,5 ± 0,6
8	Au	0,016 ± 0,002	0,013 ± 0,0005	0,016 ± 0,001
9	Br	2,73 ± 0,2	2,56 ± 0,07	3,1 ± 0,067
10	La	0,01 ± 0,002	0,022 ± 0,006	0,02 ± 0,003
11	Se	0,23 ± 0,005	0,38 ± 0,01	0,35 ± 0,017
12	Hg	0,001 ± 0,0002	0,017 ± 0,002	0,006 ± 0,001
13	Cr	2,15 ± 0,48	3,53 ± 0,16	5,5 ± 0,09
14	Ag	0,015 ± 0,003	0,026 ± 0,007	0,014 ± 0,002
15	Sc	0,047 ± 0,0001	0,012 ± 0,001	0,0075 ± 0,0005 1
16	Rb	2,83 ± 0,3	2,84 ± 0,05	3,0 ± 0,07
17	Fe	109,3 ± 3,6	133,7 ± 7,3	154,3 ± 3,9
18	Zn	24,5 ± 1,3	41,2 ± 3,2	61,6 ± 10,9
19	Co	0,044 ± 0,003	0,062 ± 0,004	0,071 ± 0,002
20	Sb	0,004 ± 0,001	0,038 ± 0,006	0,023 ± 0,002

Так, если содержание этого элемента в коже здоровых лиц составляет в среднем 137,7 мкг/г сухой ткани, то в пораженных и непораженных зонах кожи больных витилиго этот показатель был равен 10,8 и 10,4 мкг/г соответственно. Установлено также достоверное уменьшение концентрации натрия, калия и меди в коже больных витилиго. Уровень этих элементов при витилиго снижался в депигментированной зоне кожи на 27,8%, 9,0% и 246,3% соответственно, а в непораженной на 24,3%, 23,8% и 196,6% от уровня контроля. Как видно, содержание меди в витилигиозной коже подвергается резкому снижению. В наших исследованиях выявлено заметное повышение количественного содержания хлора, марганца, кальция, хрома и цинка, как в депигментированных, так и в непораженных участках кожи больных витилиго по сравнению с нормой. Следует особо отметить, что при витилиго имеет место значительное увеличение в коже содержания тяжелых металлов: ртуть, цинк, кобальт, стибий. Количественные показатели остальных химических элементов в коже больных витилиго оказались в

пределах нормальных величин. Необходимо подчеркнуть, что при сравнительном анализе результатов наших исследований по составу и содержанию химических элементов в пораженных и непораженных участках кожи больных витилиго выявлено однонаправленное отклонение от нормы с более выраженными изменениями показателей в депигментированной части кожи.

Методом нейтронно-активационного анализа волос, как в норме, так и при витилиго нами определено содержание 23 химических элементов (таблица 15).

Таблица 15.

**Содержание химических элементов в волосах человека в
норме и при витилиго (мкг/г)**

№	Химические элементы	Микроэлементный состав волос у здоровых лиц $M \pm m$ n=33	Микроэлементный состав волос у больных витилиго $M \pm m$ n=37
1	Na	170 ± 11,40175	325 ± 27,24335
2	Cl	740 ± 32,24903	841,8 ± 17,87288
3	Ca	500 ± 25,0998	1070 ± 43,93177
4	Sc	0,0046 ± 0,000346	0,00588 ± 0,000508
5	Cr	0,26 ± 0,030332	3,68 ± 0,185472
6	Mn	0,6 ± 0,028284	4,7 ± 0,2
7	Fe	26,2 ± 2,764055	33,4 ± 1,32665
8	Co	0,04 ± 0,003033	0,0216 ± 0,001208
9	Ni	5 ± 0,250998	5 ± 0,250998
10	Cu	17 ± 0,707107	13 ± 1,140175
11	Zn	182,8 ± 7,317103	163 ± 3,962323
12	K	175 ± 24,18677	310 ± 9,082951
13	Se	0,5 ± 0,0251	0,3 ± 0,022804
14	Br	0,3 ± 0,022804	0,81 ± 0,034205
15	Rb	0,5 ± 0,032249	0,5 ± 0,042778
16	Ag	0,25 ± 0,026646	0,1 ± 0,006892
17	Cd	0,0294 ± 0,00275	0,084 ± 0,054019
18	Sb	0,02 ± 0,001517	0,04 ± 0,003033
19	I	3,04 ± 0,150333	1,6 ± 0,121326
20	La	0,0208 ± 0,002223	0,02 ± 0,001517
21	Au	0,0412 ± 0,004543	0,029 ± 0,00228
22	Hg	0,03 ± 0,003225	0,0698 ± 0,002223
23	U	0,274 ± 0,038678	0,1066 ± 0,02603

Далее мы проводили исследования по определению состава и содержания химических элементов в волосах в норме и при витилиго.

В наших исследованиях показано, что в волосах здоровых лиц, как и в коже, содержание хлор, натрий, калий, кальций, железо, медь, цинк оказались наиболее высокими, тогда как уровни скандий, кобальт, кадмий, стибий, лантан и золото были самыми низкими. Например, содержание хлора составило в среднем 740±32,2мкг/г, с колебаниями от 650 до 850 мкг/г, цинка 182,8±7,3 мкг/г (колебание от 160,0 до 206,0 мкг/г) и железа 26,2±2,7

мкг/г (колебание от 18-34 мкг/г). Уровень содержания кобальта в волосах здоровых лиц составляет в среднем $0,04+0,003$ мкг/г с колебаниями от 0,003 до 0,048 мкг/г, а лантана $0,02+0,00022$ мкг/г с пределами колебаний от 0,014 до 0,027 мкг/г.

Количественные показатели макро и микроэлементов в волосах больных, страдающих витилиго, значительно отличаются от таковых у здоровых лиц. В первую очередь, мы обнаружили резкое увеличение содержания хрома и марганца в составе волос больных витилиго по сравнению с нормой. Содержание хрома в волосах больных при витилиго составляет 3,6 мкг/г и марганца - 4,7 мкг/г, тогда как в волосах здоровых лиц эти показатели были равны 0,28 мкг/г и 0,6 мкг/г соответственно. Кроме того, при витилиго отмечался также более высокий уровень хлора, кальция, калия, кадмия, ртути в составе волос по сравнению с нормой. Обнаружено, что у больных витилиго наблюдается дефицит таких элементов как медь, селен, кобальт, йод и серебро. Медь является жизненно важным химическим элементом, входящим в состав ряда витаминов, гормонов, участвует в процессах обмена веществ и в тканевом дыхании. Медь входит в состав важнейших ферментов, таких как цитохромоксидаза, тирозиназа, аскорбиназа, и др. Этот элемент присутствует в системе антиоксидантной защиты организма, являясь кофактором фермента супероксиддисмутаза, участвует в нейтрализации свободных радикалов кислорода. Самой важной функцией меди является ее непосредственное участие в синтезе меланина, путем активации медь зависимого фермента тирозиназы. Тирозиназа, в свою очередь, превращает аминокислоту тирозин в меланин. Как известно, дефицит йода вызывает нарушение функции щитовидной железы и является причиной развития зобной болезни.

Исследования показали, что при витилиго наибольший дефицит наблюдается в отношении кобальта. Снижение содержания этого микроэлемента составляло более чем в два раза от уровня нормы. Следует отметить, что самыми низкими по содержанию среди химических элементов в волосах оказались стронций, золото, лантан, кобальт и кадмий.

Проведенное нами сравнительное исследование микро- и макроэлементного состава кожи и волос здоровых лиц и больных витилиго выявило наличие при витилиго, в отличие от нормы, выраженного дисбаланса в содержании ряда важнейших химических элементов, что, вероятно, является усугубляющим фактором этого дерматоза. Полученные результаты являются весьма интересными как в научном, так и в практическом отношении и они способствуют разработке новых эффективных схем лечения витилиго.

В пятой главе диссертации **«Разработка патогенетического метода терапии витилиго с применением липосомной технологии «Липовитилина»** в связи с проведенными исследованиями при разработке новых, эффективных методов терапии витилиго необходим комплексный подход с учетом состояния основных биохимических факторов, влияющих на процесс меланиногенеза. При этом целесообразно уделять особое внимание

патогенетическому воздействию на пораженный участок кожи, направленное на коррекцию нарушенных звеньев метаболического процесса.

Идеальным решением задачи объединения большого количества биологически активных веществ патогенетического действия в одно лечебное средство является использование возможностей нанотехнологии (липосомной технологии).

Липосомы обладают высоким потенциалом для увеличения проницаемости в глубокие слои кожи веществ, включенных в их состав.

В данной работе использованы общие фосфолипиды мозга крупного рогатого скота (мозг является богатым источником фосфолипидов) для формирования бислоевых фосфолипидных мембран, который при различных физико-химических воздействиях превращаются в замкнутые везикулярные оболочки (липосомы). Эти оболочки захватывают в себя часть окружающего водного раствора, а образующая их фосфолипидная мембрана обладает свойствами полупроницаемого барьера, легко пропускающего воду, но препятствующего диффузии растворенных в ней веществ.

Липосомы приготовленные из суммы фосфолипидов мозга использовали также для нормализации фосфолипидного состава кожи, измененного при ее витилигинозном поражении. Известно, что при взаимодействии липосом с клеткой наблюдается обмен фосфолипидами между мембраной клеток и мембраной липосом. При этом происходит модификация фосфолипидного состава мембран клеток с последующим изменением ее функциональных свойств.

Фосфолипиды, входящие в состав липосом, обеспечивают реконструкцию липидного состава мембран меланоцитов, что в свою очередь, оказывая, влияние на внутриклеточные биохимические реакции регулирует процесс биосинтеза меланина. Холестерин, включенный в состав липосомного препарата, обеспечивает стабильность и устойчивость мембран липосом.

Включение в состав липосом биоантиоксидантов, в данном случае α -токоферола, продиктовано тем, что в механизме торможения биосинтеза меланина и индукции программированной гибели (апоптоз) самих меланоцитов кожи, т.е. в механизме возникновения и развития витилиго важное значение имеет усиление генерации активных форм кислорода и окислительный стресс. Липосомы, включенными в их состав биоантиоксидантами предотвращают избыточное образование токсических продуктов супероксидных радикалов и гибели меланоцитов. Для нормального функционирования кожи необходимы наличия ряда микроэлементов, содержание которых значительно уменьшается в депигментированной коже при витилиго. Учитывая это, мы в состав липосом включали медь (входит в состав купира). Эти микроэлементы участвуют в процессах синтеза меланина, пролиферации и миграции меланоцитов. Применение ультразвуковой обработки (УЗДН) для диспергирования липидов позволяет получить мелких моноламеллярных липосом с размерами 25-100 нм.

Такие липосомы, легко проникают в более глубокие слои кожной ткани. Эффективное лечение витилиго требует доставки лекарственных препаратов в сочетании с ультрафиолетовыми лучами в области волосяных фолликулов кожи, где сохранены неактивные, не зрелые меланоциты не способные

синтезировать меланин. Репигментация пораженной кожи при лечении витилиго осуществляется за счет превращения неактивных меланоцитов, в активные и их стимуляции под влиянием лечебных средств и УФО. Поэтому для достижения хорошего терапевтического эффекта необходимо более глубокое проникновение в кожу лекарственных веществ, что обеспечивается с помощью липосом.

Терапия больных витилиго с использованием липосомного препарата и динамика некоторых биохимических показателей в процессе лечения.

Нами проводился сравнительный анализ эффективности терапевтического действия фототерапии (ПУВА-терапии и наружной УФО) в сочетании с липосомным препаратом «Липовитилин» с группой больных, получивших только ПУВА-терапию или наружно УФО. Для этого в зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 153 больных: данная группа больных была разделена на две подгруппы. Первая подгруппа состояла из 70 больных (45,7%), с ограниченной формой витилиго, и им было проведено наружная УФО. Вторая подгруппа состояла из 82 (53,6%) пациентов с распространенной формой витилиго, которым назначили только ПУВА-терапию. Вторую группу составили 42 больных (добровольцы). У 19 (45,2%) из 42 больных отмечался ограниченный кожный процесс, и они получили наружно УФО в сочетании с наружным смазыванием липосомного препарата «Липовитилин» (первая подгруппа). Вторая подгруппа (23 пациентов-54,8%) больных с распространенным кожным процессом наряду с ПУВА-терапией принимали местно липосомный препарат «Липовитилин». Больные как первой, так и второй группы кроме фототерапии и липосомного препарата «Липовитилин» получили витаминотерапию (витамины А, Е, группы В, С), микроэлементы (Купир, Пирацин), а также препараты, направленные на коррекцию сопутствующей патологии. ПУВА-терапию проводили 3 раза в неделю, всего 15-16 сеансов на курс лечения, с интервалом между курсами 21-30 дней.

В таблице 16 приведены распределение больных по группам в зависимости от клинических форм витилиго.

Таблица 16.

Распределение больных витилиго по клиническим формам

Клинические формы	Количество больных (абс., %)		
	I группа	II группа	Всего
Локализованные	70 (45,7%)	19 (45,2%)	89 (45,6%)
Генерализованные	82 (53,6%)	23 (54,8%)	105 (53,8%)
Болезнь Сеттона	1 (0,7%)	-	1 (0,6%)
Итого	153 (100%)	42 (100%)	195 (100%)

Результаты лечения оценивали по площади репигментации (в процентах от размеров первоначального очага).

Клиническое излечение отмечали при репигментации очагов от 96 до 100%, значительное улучшение – при репигментации от 60 до 95%, улучшение при

репигментации от 10 до 60%, без эффекта при репигментации от 0 до 10%, ухудшение - при появлении новых или увеличении размеров старых депигментированных очагов (Ваисов А.Ш., 1989; Арифов С.С., 1994).

Эффективность лечения больных витилиго традиционным способом в зависимости от числа курсов ПУВА-терапии приведены в таблице 17. Как видно из данных таблицы 17, после первого курса ПУВА-терапии репигментация разной степени выраженности наступила у 33 больных (40,2%), в том числе значительное улучшение – у 3 больных (3,6%) и улучшение – у 30 больных (36,6%). У 47 (57,3%) пациентов мы не выявили эффекта от проведенного курса лечения. Ухудшение кожного процесса отмечено у 2 больных (2,4%).

После проведенного второго курса лечения процент больных с репигментацией возросло до 61,5%. При этом из 70 больных клиническое излечение отмечено у 3 пациентов (4,3%), значительное улучшение у 14 (20%) и улучшение у 26 больных (37,2%). Лечебного эффекта не наблюдалось у 25 пациентов (35,7%). У 2 больных (2,8%) наступило ухудшение. Из 65 больных витилиго, получавших третий курс ПУВА-терапии репигментация наступило у 49 больных (75,4%), в том числе клиническое выздоровление отмечено у 7 (10,7%), значительное улучшение у 23 (35,4%) и улучшение у 19 (29,3%) больных. У 15 больных (23,1%) не был отмечен эффект от проведенного лечения, а у 1 больного (1,5%) наступило ухудшение патологического процесса.

Таким образом, из 82 больных витилиго, получивших традиционный способ лечения, положительный терапевтический эффект получен у 60 пациентов (73,2%). Среди них у 9 больных (10,9%) отмечалось клиническое излечение, у 27 – значительное улучшение (32,9%) и у 24 (29,4%) - улучшение. У 19 больных (23,1%) отсутствовал эффект после проведенной терапии, а у 3 больных (3,7%) наступило ухудшение кожного процесса. В наших исследованиях было выявлено, что терапевтический эффект ПУВА-терапии при лечении больных зависит от сроков давности заболевания.

Таблица 17.

Результаты лечения больных витилиго в зависимости от количества курсов ПУВА-терапии

Число курсов	Число больных	Результаты лечения (абс., %)				
		Клинические выздоровления	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение
1	82	-	3 (3,6%)	30 (36,6%)	47 (57,3%)	2 (2,4%)
2	70	3 (4,3%)	14 (20%)	26 (37,2%)	25 (35,7%)	2 (2,8%)
3	65	7 (10,7%)	23 (35,4%)	19 (29,3%)	15 (23,1%)	1 (1,5%)
Итого	82	9 (10,9%)	27 (32,9%)	24 (29,4%)	19 (23,1%)	3 (3,7%)

В следующем этапе данной работы проводилось изучение терапевтической эффективности разработанного нами метода лечения витилиго, заключающийся в проведении ПУВА-терапии в сочетании липосомным препаратом «Липовитилин». Как было указано выше у 23 (54,8%) из 42 больных кожный процесс носил распространенный характер. Полученные данные по применению

липосомного препарата «Липовитилин» для лечения витилиго в сочетании с ПУВА-терапией представлены в таблице 18.

Как видно из этой таблицы, после первого курса лечения из 23 больных у 2 (8,7%) получено клиническое выздоровление, у 6 (26,1%) – значительное улучшение, у 11 (47,8%) – улучшение. У 4 (17,4%) больных лечебный эффект не был обнаружен. Таким образом, у 19 больных (82,6%) наступила репигментация разной степени выраженности. После второго курса терапии значительно возрос процент репигментации у больных витилиго и достигал 95%. Из 20 больных у 3 (15%) отмечено клиническое выздоровление, у 7 (35%) – значительное улучшение и у 9 (45%) - улучшение. У 1 больного (5%) эффект лечения отсутствовал.

Почти у всех больных (16), получивших третий курс лечения наблюдалась репигментация различной степени. Так, у 4 больных (25%) наступило клиническое выздоровление, у 6 (37,5%) – значительное улучшение и у 5 (31,4%) - улучшение. Лишь у 1 больного мы не отметили эффект лечения.

В целом, при использовании липосомного препарата «Липовитилин» в сочетании с ПУВА-терапией в 34,8% случаях у больных витилиго наступило клиническое выздоровление, в 39,1% - значительное улучшение и 21,8% - улучшение, процент репигментации составлял 95,7%. Каких-либо побочных эффектов мы не отмечали.

Таблица 18.

Результаты лечения больных витилиго в зависимости от количества курсов ПУВА-терапии в сочетании с липосомным препаратом «Липовитилин»

Число курсов	Число больных	Результаты лечения (абс., %)				
		Клиническое выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение
1	23	2 (8,7%)	6 (26,1%)	11 (47,8%)	4 (17,4%)	-
2	20	3 (15,0%)	7 (35,0%)	9 (45,0%)	1 (5,0%)	-
3	16	4 (25%)	6 (37,5%)	5 (31,4%)	1 (6,1%)	-
Итого	23	8 (34,8%)	9 (39,1%)	5 (21,8%)	1 (4,3%)	-

У 70 больных первой группы с ограниченным кожно-патологическим процессом проводили наружно УФО по выше описанной методике. После проведенных трех курсов терапии из 70 больных у 9 (12,8%) наблюдалось клинические выздоровление, у 26 (37,1%) – значительное улучшение и у 23 (32,9%) – улучшение.

У 10 больных (14,4%) не был выявлен лечебный эффект, а у 2 (2,8%) больных происходило ухудшение патологического процесса в коже. Результаты лечения больных витилиго второй группы в зависимости от количества курсов наружной УФО приведены в таблице 19.

Во второй группе больных (19 пациент – 45,2%) с ограниченным процессом кожно-патологического процесса проводили наружно УФО с липосомальным препаратом «Липовитилин».

Таблица 19.

Результаты лечения больных витилиго первой группы в зависимости от количества курсов наружной УФО.

Число курсов	Число больных	Результаты лечения (абс., %)				
		клинич. выздоров.	значит. улучш.	улучш.	без эффекта	ухудшен.
1	70	—	4 (5,8%)	31 (44,3%)	33 (47,1%)	2 (2,8%)
2	60	2 (3,3%)	5 (8,4%)	34 (56,7%)	17 (28,3%)	2 (3,3%)
3	50	4 (8%)	13 (26%)	29 (58%)	4 (8%)	—
Итого	70	9 (12,8%)	26 (37,1%)	23 (32,9%)	10 (14,4%)	2 (2,8%)

После проведенных трех курсов терапии из 19 больных у 6 (31,6%) наблюдалось клиническое выздоровление, у 8 (42,1%) – значительное улучшение и у 4 (21,1%) – улучшение. У 1 больного (5,2%) не был выявлен лечебный эффект. Результаты лечения больных витилиго второй группы в зависимости от количества курсов наружной УФО с липосомальным препаратом «Липовитилин» приведены в таблице 20.

Таблица 20.

Результаты лечения больных витилиго второй группы в зависимости от количества курсов наружной УФО в сочетании с липосомальным препаратом «Липовитилин»

Число курсов	Число больных	Результаты лечения (абс., %)				
		клинич. выздоров.	значит. улучш.	улучш.	без эффекта	ухудшен.
1	19	2 (10,5%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)	—
2	16	2 (12,5%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	—
3	13	4 (30,7%)	5 (38,6%)	4 (30,7%)	—	—
Итого	19	6 (31,6%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	1 (5,2%)	—

Как видно из вышеприведенных данных, после проведенной терапии с применением липосомного препарата эффективность лечения ПУВА-терапии и наружной УФО значительно повышается, по сравнению с группой больных, которые принимали ПУВА-терапию или наружную УФО, без нанесения липосомного препарата.

Таким образом, проведенное нами клиническое применение липосомного препарата у больных витилиго убедительно показывает, что использование данного препарата в сочетании с традиционным методом по терапевтической эффективности значительно превосходит традиционный способ лечения данного дерматоза. Этот факт открывает большую перспективу на широкое применение липосомного препарата «Липовитилин» в терапии витилиго в будущем.

Изменение клинической картины болезни в процессе лечения больных витилиго с двумя вышеуказанными способами, в целом, соответствовало данным биохимических исследований крови больных. Полученные результаты приведены в таблице 21.

Данные табл. 21 показывают, что в результате лечения как традиционным методом, так и с использованием липосомного препарата отмечается тенденция к снижению окислительного стресса у больных витилиго. При этом эффект лечения оказался более выраженным под влиянием липосомного препарата «Липовитилин»

Содержание МДА в крови больных витилиго при традиционном способе лечения снижалось на 5,7% ($p>0,5$) и липосомотерапии на 22,6% ($p<0,001$) по сравнению с данными до лечения. Активность каталазы в результате лечения традиционным методом повышалась на 6,2% ($p>0,5$), а при применении липосомного препарата на 15,4% ($p<0,02$) по сравнению с показателями до леченого периода. Изменение показателей ПОЛ и АОС в крови больных витилиго в сторону нормализации в результате лечения, как традиционным способом, так и с помощью липосом мы склонны объяснить эффектом примененных антиоксидантных препаратов.

Таблица 21.

Эффекты традиционной и липосомальной терапии на активность ПОЛ и каталазы в крови больных витилиго

№ п.п.	Исследуемые показатели	Норма n=10 (P)	До лечения n=30 (P1)	После лечения		Достоверность
				Традиционным способом n=18 (P2)	Липосомами n=12 (P3)	
1	МДА (нмоль/мг белка/мин.)	1,57±0,15	2,60±0,19	2,46±0,13	2,12±0,11	P:P1 - < 0,001 P:P2 - < 0,001 P:P3 - < 0,001 P1:P2 - > 0,5 P1:P3 - < 0,05 P2:P3 - < 0,05
2	Каталаза (мкат/л)	60,15±1,58	45,61±2,49	48,43±1,09	52,62±1,53	P:P1 - < 0,001 P:P2 - < 0,001 P:P3 - < 0,002 P1:P2 - > 0,5 P1:P3 - < 0,02 P2:P3 - < 0,05

Таким образом, вопрос о проникновении липосом через кожу, в настоящее время, не вызывает каких-либо сомнений.

Суммируя все вышеизложенное, ещё раз следует отметить, что результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о высокой эффективности разработанного нами липосомного препарата «Липовитилин» в лечении витилиго по сравнению с традиционным способом терапии витилиго.

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Рисунок 2. Участок ткани кожи дипигментированного очага больного витилиго. Группа 1. После проведения фототерапии. Отечный многослойный роговой слой. Окраска гематоксилин эозин. Ув. 400х.

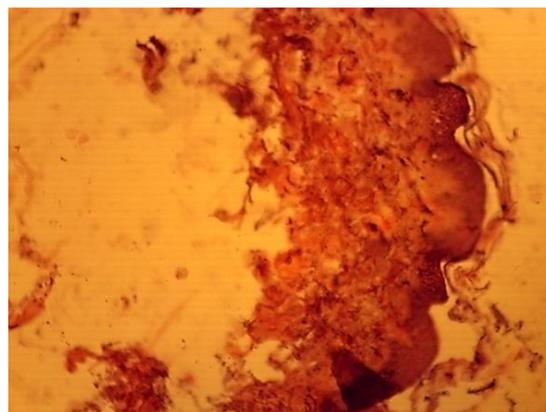


Рисунок 3. Участок ткани кожи дипигментированного очага больного витилиго. Группа 1. После проведения фототерапии. Толстый многослойный роговой слой. Окраска гематоксилин эозин. Ув. 40

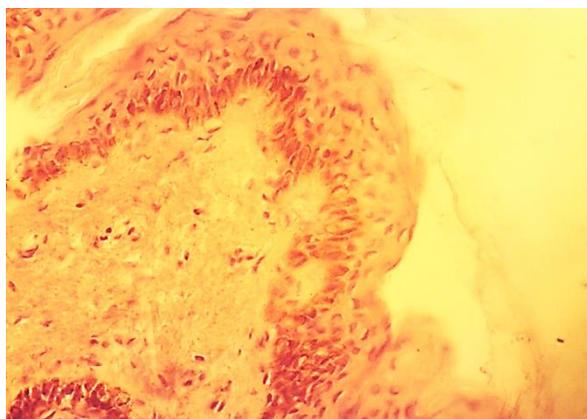


Рисунок 4. Участок ткани кожи дипигментированного очага больного витилиго. Группа 2. После проведения комбинированной терапии с использованием липосомальной формы препарата «Липовитилин». Гранулы меланина в базальном слое. Окраска гематоксилин эозин. Ув. 400х.

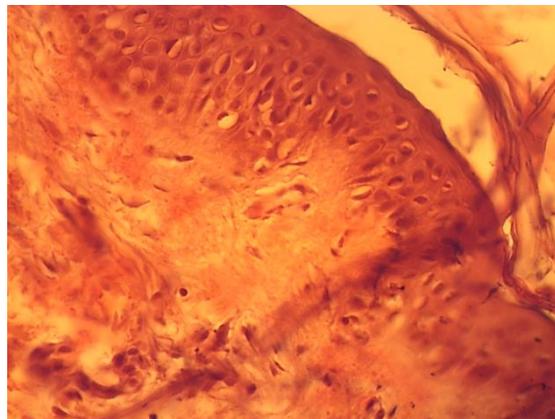


Рисунок 5. Участок ткани кожи дипигментированного очага больного витилиго. Группа 2. После проведения комбинированной терапии с использованием липосомальной формы препарата «Липовитилин». Митотическая активность клеток. Окраска гематоксилин эозин. Ув. 400х.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые доказана однозначная ассоциация полиморфизма (rs 1800629) 308G/A гена TNF- α с риском развития витилиго и установлен вклад изменений частот распределения аллеля-A и генотипов G/A, A/A этого полиморфизма в патогенез заболевания. При этом частота выявления неблагоприятного аллеля A этого полиморфизма была значительно выше у больных витилиго по сравнению с контролем – 23,7% и 10,8%, соответственно ($\chi^2 = 9,23$; $p = 0,002$; OR=2,56; 95% CI 1,38-4,75). Из 93 больных у 36 встречался неблагоприятный гетерозиготный

генотип G/A, что составляет 38,7%, а в контрольной группе 21,6% (OR=2,29; $p=0,007$; $\chi^2=9,88$; 95% CI-1,14-4,58). Частота встречаемости мутантного генотипа A/A полиморфизма гена TNF- α в общей группе больных витилиго составляла 4,3%, т.е. среди 93 больных в 4 случаях выявлен данный генотип, что в контрольной группе не был обнаружен.

2. Впервые в Узбекистане определены частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G/A (rs 1293350) гена TYR у здоровых лиц и больных витилиго. Выявлено присутствие аллеля A и генотипа A/A в полиморфизме (rs 1393350) гена TYR. Установлена связь этого полиморфизма с риском развития витилиго. Из 58 больных витилиго у 23 обнаружены неблагоприятные генотипы G/A, что составляет 39,7%, а в контрольной группе 30% (OR=1,53; 95% CI -0,65-3,61) более чем в 1,35 раза выше по сравнению с контрольной группой. При этом частота встречаемости неблагоприятного, мутантного аллеля A полиморфизма гена TYR была значительно больше в группе больных витилиго, чем среди лиц контрольной группы-26,7% и 20,0%, соответственно. Установлено наличие в достаточно высоком уровне мутантного гомозиготного генотипа A/A, содержание которого составляет 6,9%, а в контрольной группе-5,0% (OR=1,41; 95% CI -0,25-8,08), что свидетельствует в предрасположенность к развитию витилиго и его носительство повышает риск развития данного заболевания почти в 1,5 раза (OR=1,41).

3. Впервые, в отличие от нормы, в коже больных витилиго выявлены значительные сдвиги в содержании отдельных фракций фосфолипидов. На фоне снижения нейтральных фракций фосфолипидов отмечается достоверное увеличение кислых фракций фосфолипидов. У больных витилиго в пораженном участке кожи концентрация цереброзидов уменьшается на 13,6%, а в непораженной части на 7% по сравнению с нормой.

4. У больных витилиго, в коже, так и в сыворотке крови отмечалось достоверное увеличение малонового диальдегида, и достоверное снижение уровня каталазы, которые зависели от сроков давности заболевания и они были более выражены в непораженных участках кожи по сравнению с пораженными очагами. Выявленные нарушения свидетельствуют об участии окислительного стресса в патогенезе развития витилиго.

5. Установлено достоверное снижение содержания йода (I) и меди (Cu) в коже, достоверное снижение содержания йода (I), меди (Cu), цинка (Zn), кобальта (Co) и золота (Au) в волосах у больных витилиго, которые имеют немаловажную роль в процессе меланогенеза.

6. Разработан комплексный метод терапии больных витилиго, заключающийся в назначении, на фоне стандартной терапии, многокомпонентного липосомного препарата «Липовитилин», который способствовал повышению эффективности лечения, нормализации митотического индекса, пролиферации меланоцитов в коже и подавлению интенсивности окислительного стресса, как в коже, так и в сыворотке крови по сравнению со стандартной терапией.

7. Уровень выявляемости генотипов и аллелей полиморфизмов маркерных генов (TNF- α , TYR), усиление интенсивности окислительного стресса, нарушение состава фосфолипидов, а также изменение содержания микроэлементов в коже больных в совокупности является основным механизмом патогенеза витилиго.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF DERMATOVENEROLOGY AND COSMETOLOGY**

SAATOV BOTIR TALATOVICH

**GENETIC AND METABOLIC DISORDERS IN PATHOGENESIS OF
VITILIGO, AND DEVELOPMENT OF METHODS FOR THEIR
CORRECTION**

14.00.11 – Dermatology and Venereology

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.1.DSc/Tib78.

The doctoral dissertation was carried out at the State Enterprise “Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology”

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www. tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at [www. ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz).

Scientific consultant:	Arifov Saidkasim Saidazimovich Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Vaisov Adhamjon Shavkatovich Doctor of medical sciences, professor Mannanov Abdushukur Malikovich Doctor of medical sciences, professor Muhamedov Rustam Sultonovich Doctor of biological sciences, professor
Leading organization:	Andijan State Medical Institute

The defense of the doctoral dissertation will be held on “__ “_____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council № DSc. 27.06.2017.Tib.29.01. at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address:223 Bogishamol str.,Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel/Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz)

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Pediatric Medical Institute(registered under № _____) Address : 223 Bogishamol str.,Yunusabad district,100140 Tashkent .Tel/Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on “__ “_____2018
(Registry record № ___dated“__ “_____ 2018.)

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

E.A.Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

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

INTRODUCTION (annotation of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research The work was initiated to study role of genetic and metabolic disorders in mechanism of vitiligo onset and progression, and to develop novel method for pathogenetic therapy of the disease on the basis of the findings from the study.

The objects of the research work 395 patients with various forms of vitiligo referred to the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatology and Venereology, 135 healthy subjects as the controls as well as blood and biopsy materials from the skin of the patients and healthy subjects. Biopsy samples of the unaffected and depigmented skin areas from the patients with vitiligo were analyzed separately.

Scientific novelty of the research work for the first time

- presence of association between TNF- α gene 308 G/A polymorphism with vitiligo onset risk was proved; contribution of changes in distribution of some alleles and genetic variants of the polymorphism above to pathogenesis of the disease was established;

- frequency distribution of alleles and G/A polymorphism genotypes (rs 1393350) of TYR gene were identified in patients with vitiligo and healthy subjects; association of the polymorphism with a person's predisposition to vitiligo was established;

- qualitative and quantitative compositions of phospholipids and cerebrosides in the comparative aspect were identified; significant shifts in concentrations of some phospholipid fractions were found in the skin of patients with vitiligo as compared with the parameters in healthy subjects;

- high level of oxidative stress in the skin and blood serum of patients with vitiligo playing a special role in pathogenesis of onset and progression of the dermatosis was established; imbalance in microelement composition of the skin and scalp hair is typical of vitiligo;

- an unparalleled novel multicomponent liposomal formulation, lipovitolin, was developed for therapy of vitiligo.

Implementation of the research results:

- The findings from the study were formalized as an information letter "Method for therapy of vitiligo" and methodic recommendations "Use of liposomal form of medication for therapy of vitiligo" "Up-to-date aspects of etiology and pathogenesis of vitiligo" affirmed for Uzbekistan Public Health Ministry (No.8, dated 02.09.2008) and reduced to medical practice of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatology and Venereology, in particular, as well as of the Tashkent Regional Dermatovenereological dispensary. The liposomal formulation is covered by Republic of Uzbekistan Patent No. IAP 04292 dated 24.01.2011. Production and release of lipovitolin in the spray form was performed in OOO TOP FARM SERVICE. The liposomal formulation was registered in the National Register under No. 1629741. Lipovitolin was recognized as an up-to-date, multicomponent

liposomal formulation with reconstructing, antioxidant, transporting, membrane modifying and melanogenesis stimulating properties to increase clinical efficacy of vitiligo therapy, normalize biochemical parameters in the skin melanocytes, help preventing recurrences of the disease and have less side effects than conventional methods of therapy.

The structure and volume of the dissertation Containing 200 pages of computer-aided typesetting text, the dissertation has introduction, five chapters, review of literature, material and methods, results, conclusions, practical recommendations and a list of references including 341 titles, 126 and 215 published in Russian and English, respectively, among them.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Саатов Т.С., Умеров О.И., Арифов С.С., Саатов Б.Т. Липосомальная лекарственная форма для лечения витилиго. Патент на изобретение Республики Узбекистан, №: IAP 04292, 24.01.2011.

2. Саатов Б.Т., Арифов С.С., Исмагилов А.И. Изучение липидов в сыворотке крови у больных витилиго // Клиническая дерматология и венерология. – Москва, 2010. -№2. – С.16-18. (14.00.00, № 65)

3. Арифов С.С., Саатов Б.Т., Исмагилов А.И., Умеров О.И., Азимова Ф.В.Использование липосом в терапии витилиго// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент,2011. – № 3. – С. 42-45. (14.00.00, №1)

4. Саатов Б.Т., Абдувалиев А.А., Мусаева Ш.Н., Гильдиева М.С. Исследование морфоструктурных особенностей кожи больных витилиго // Научно-практический журнал //Инфекция, иммунитет и фармакология//.- Ташкент,2011. – № 3. – С. 5-7.(14.00.00, № 15)

5. Саатов Б.Т., Ибрагимова Э.А., Умеров О.И., Назирова Э.Р., Данилова Е.А. Изучение элементного состава кожи и волос больных витилиго // Научно-практический журнал //Инфекция, иммунитет и фармакология//.- Ташкент,2011. – № 3. – С. 51-54. .(14.00.00, № 15)

6. Саатов Т.С., Саатов Б.Т., Амирова Л.К., Умеров О.И. Применение липосом в терапии витилиго // Инфекция, иммунитет и фармакология».- Ташкент, 2012. – № 4. – С. 83-88. (14.00.00, № 15)

7. Саатов Б.Т., Ибрагимов Ш.И., Исмагилов А.И., Умеров О.И. Исследование цереброзидов в коже здоровых лиц и больных витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина.- Ташкент, 2013. – № 2. – С. 64-66.(14.00.00, №1)

8. Саатов Б.Т., Умеров О.И. Исследование сфинголипидов в коже человека в норме и при витилиго // Инфекция, иммунитет и фармакологии//.- Ташкент, 2014.-№3.- С.31-37.(14.00.00, №15)

9. Саатов Б.Т. Роль цереброзидов в патогенезе витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина,Ташкент, 2015. – № 4. – С. 52-54.(14.00.00, № 1)

10. Саатов Б.Т., Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С. Гистоморфологическое исследование кожи больных витилиго при комбинированной терапии с использованием липосомальной формы лекарственного препарата «Липовитилин» //Вестник Ташкентской Медицинской Академии, Ташкент,2016.- № 3.- С.110-113.(14.00.00, № 13)

11. Саатов Б.Т.,Каримов Х.Я., Арифов С.С., Саатов Т.С. Ибрагимов З.З., Бобоев К.Т.Исследование связи полиморфизма 308 G/A гена TNF-α с риском развития витилиго // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ташкент, 2016. -№2.- С.75-82.(14.00.00, № 1)

12. Saatov B.T., Arifov S.S., Umerov O.I. Pathogenesis of Vitiligo and Development of Formulation for its Treatment // American Journal of Medicine and Medical Sciences p-ISSN: 2165-901X e-ISSN: 2165-9036 2016; 6(2): 40-45 doi: 10.5923/j.ajmms.20160602.02.(14.00.00, № 2)

13. Saatov B.T., Umerov O.I. Study on the composition and concentrations of phosphoglycolipids in the skin of healthy subjects and patients with vitiligo // European Science Review Austria 2016, № 5-6 P. 111-113.(14.00.00, №19)

14. Saatov B.T., Ibragimova E. A. Microelement composition of the skin and scalp hair in healthy subjects and patients with vitiligo // European Science Review Austria, 2016, №7-8, P.126-130.(14.00.00, №19)

15. Саатов Б.Т. Генетические аспекты патогенеза витилиго // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ташкент, 2017. -№1.- С.4-9.(14.00.00, №1)

II бўлим (III часть; part II)

16. Саатов Б.Т., Арифов С.С., Азимова Ф.В., Икрамова Н.Д., Бойназаров Н.Б. Значение окислительного стресса при витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина.- Ташкент, 2011. – №1-2. – С. 127.

17. Саатов Б.Т., Арифов С.С., Исанбаева Р.И. Совершенствование терапии витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина.- Ташкент, 2011. – №1-2. – С. 127-128.

18. Саатов Б.Т., Арифов С.С., Исмагилов А.И. Методы терапии витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина -Ташкент, 2011. – № 1-2. – С. 126.

19. Саатов Б.Т., Умеров О.И. Нанотехнологии в терапии кожных заболеваний // Тезисы научных работ XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.- Москва, 2012.-С.56-57.

20. Саатов Т.С., Арифов С.С., Саатов Б.Т., Умеров О.И. Создание липосомного препарата для лечения витилиго // «Вестник новых медицинских технологий//. Россия, Тула, 2012.-№1.-С. 44-48.

21. Саатов Б.Т., Умеров О.И., Зайнутдинов Б.Р., Ибрагимова Э.А., Иргашева С.У., Мустафакулов М.А. Окислительный стресс в патогенезе витилиго и его коррекция с помощью липосом // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы физико-химической биологии». - Ташкент, 2015.- С.261-263.

22. Саатов Б.Т., Ибрагимов Ш.И., Исмагилов А.И. Влияние липосомной терапии на состояние окислительного стресса в коже больных витилиго // III- Научно-практическая конференция “Возрастные аспекты дерматокосметологии и дерматовенерологии”. Материалы конгресса 2013. Астана (Казахстан) С.99-100.

23. Саатов Б.Т., Умеров О.И. Фосфогликолипиды в коже у больных витилиго // Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Илмий кашфиётлар йулида». ТашПМИ - Ташкент, 2013. - С. 360.

24. Саатов Б.Т., Ибрагимова Э.А., Умеров О.И., Назирова Э.Р. Исследование содержания микроэлементов в коже и волосах больных витилиго // Материалы VI Съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. - Ташкент, 2012. -С.50-51.

25. Саатов Б.Т. Использование нанотехнологии в лечении витилиго //Дерматовенерология и эстетическая медицина//, Ташкент,2014. – № 1. – С.91.

26. Саатов Б.Т. Особенности обмена липидов у больных витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2014. – № 1. – С 91-92.

27. Saatov B.T. Oxidativ stress and its correction in vitiligo //12th EADV spring symposium – The European academy of dermatology and venereology, 5-8 March, 2015, Valencia, Spain. P 060. Page 51.

28. Саатов Б.Т., Абдувалиев А.А. Пролиферация и гибель клеточных элементов кожи в условиях индуцированного окислительного стресса в эксперименте // Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2015. – № 3. – С. 179.

29. Саатов Б.Т., Зайнутдинов Б.Р. Липосомы в косметологии // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент, 2015. – № 3. – С. 237.

30. Саатов Б.Т. Изучение фосфолипидного состава и свободно-радикальных процессов в коже больных витилиго // V-Съезд Физиологов СНГ и V-Съезд Биохимиков России «Научные труды» Том-2, Россия, Сочи 2016, С.184-185.

31. Saatov B.T., Ibragimov Z.Z. Role of TNF- α gene -308 G|A polymorphism in Uzbek patients with vitiligo // 25 th EADV CONGRESS 28 September-2 October 2016 VIENNA, AUSTRIA «EADV Abstracts Vienna 2016 » P.1130.

32. Saatov B.T. Cerebrosides role and content of the skin in patients with vitiligo// Vitiligo International Symposium, Rome, Italy 2-3 December 2016, Abstracts, P. 24.

33. Саатов Б.Т. Разработка и внедрение в дерматологии наружного препарата «Липовитилин»// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ташкент, 2017. -№2.- С.68-69.(14.00.00, №1)

Автореферат «Педиатрия» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.
(22.03.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 14.04.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: №45

100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74

«TOPIMAGEMEDIA»
босмаҳонасида босилди.

