

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

---

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

**ТОИРОВ БОБУР АКБАРОВИЧ**

**ВИТИЛИГОНИ ДАВОЛАШДА ҲУЖАЙРАЛИ  
ТЕХНОЛОГИЯЛАР**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)**

**Тоиров Бобур Акбарович**

Витилигони даволашда хужайрали технологиялар..... 3

**Тоиров Бобур Акбарович**

Клеточные технологии в лечение витилиго ..... 25

**Toirov Bobur Akbarovich**

Cellular technologies in the treatment of vitiligo ..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 51

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

---

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

**ТОИРОВ БОБУР АКБАРОВИЧ**

**ВИТИЛИГОНИ ДАВОЛАШДА ХУЖАЙРАЛИ  
ТЕХНОЛОГИЯЛАР**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.DSc/Tib473 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим тармоғининг [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Сабиров Улугбек Юсулханович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Хайтов Қахрамон Нажмитдинович</b> тиббиёт фанлари доктори, доцент <b>Ташкенбаева Умида Алишеровна</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Камалов Зайнитдин Сайфутдинович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «26» март куни соат 13<sup>00</sup> 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](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (525 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871)262-33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «10» март куни тарқатилди.  
(2021 йил «10» март даги 100 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 зарурияти.** Дунёда витилиго касаллигини самарали ташхислаш ва даволашга алоҳида аҳамият қаратилмоқда. Чунки жаҳонда «...витилиго касаллиги тери касалликлари орасида кенг тарқалган бўлиб, болалар ва катталар орасида 0,5-2% ини ташкил этмоқда...»<sup>1</sup>. Витилиго касаллигини даволашга бўлган консерватив даво усуллари бўлишига қарамадан айрим депигмент доғларини бартараф этишда меланоцитларни трансплантациясини амалга оширишни талаб этмоқда. Бугунги кунда жаҳон амалиётида витилиго меланогенезида ўтказилаётган даволаш касаллик механизмида иштирок этувчи ҳужайравий-молекуляр омилларга ҳамда меланин пигменти ишлаб чиқарилишига таъсири самарадорлигини аниқлаш ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда витилиго касаллигини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш (клиник, иммунологик, имуногистокимёвий ва молекуляр-генетик жиҳатлари) мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада витилиго билан хасталанган беморларнинг депигмент соҳасидаги ҳамда уларнинг соч фолликулалари меланогенез тизимидаги ўзгаришларни аниқлаш ва даволаш усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Витилиго ташхисланган беморлар терисидаги сигнал оксилларини аниқлаш; трансмембрионал рецепторлар ва тирозиназа билан боғланган антигенлар экспрессиясини аниқлаш; патологик ўзгаришларига олиб келувчи омилларни аниқлаш; меланоцитлар апоптозини бошқарувчи протеинлар ҳолатини баҳолаш; касалликни кечиши ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; соч фолликулаларидаги мезенхимал ҳужайралар билан ассоцирланган даволашни такомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Витилигиноз соҳага функционал меланоцитлар ва соч фолликулалари мезенхимал ҳужайраларини трансплантация қилиш билан даволаш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болалар ва катталар орасида юзага келадиган турли тери касалликларини олдини олиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, турли ёшдаги беморларда витилиго келиб чиқиш хавфини эрта ташхислаш, терини табиий

<sup>1</sup>Whitton M, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev 2010.

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони.

рангини тиклаш, косметик нуқсонни бартараф этиш ва депигментацияни соч фолликулаларидаги мезенхимал ҳужайралар билан трансплантация қилиш каби тадқиқотларни устувор амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Витилигони даволашда ҳужайрали технологияларни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Colorado, Broward Health (АҚШ); University of Henri Mondor, (Қироллик Университет, Кингстон, Онтарио (Канада); University of Bordeaux (Франция); University of Cincinnati (АҚШ); Department of Dermatology, Beaumont-Farmington Hills, Detroit, MI, (АҚШ); Bangalore Medical College and Research Institute, Bangalore (Ҳиндистон); University of Adelaide (Австралия); University G. Marconi of Rome (Италия); University of Ulsan (Жанубий Корея); Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда витилигони даволашда ҳужайрали технологияларни баҳолаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: меланоцит ҳужайраларни трансплантациясидан кейин витилиго касаллиги ривожланиш жараёни пасайишига боғлиқлиги исботланган (University of Adelaide (Австралия); витилигода моддалар аламушуви жараёнига таъсир кўрсатадиган дори воситалари самарадорлиги исботланган (University G. Marconi of Rome, Италия); витилигони даволашда JAK ингибиторларининг ўрни ва аҳамияти исботланган (Қироллик Университет, Кингстон, Онтарио, Канада); JAK сигнал трансдукторлари ва транскрипция (STAT) IFN- $\gamma$ -боғлиқ цитокинлари витилиго пайдо бўлиши механизмидаги иштироки исботланган (University of Bordeaux, Франция); кальциневрин, ультрабинафша нурлар ва

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.adelaide.edu.au](http://www.adelaide.edu.au), [www.unimarconi.it](http://www.unimarconi.it), [www.cumedicine](http://www.cumedicine), [www.queensu.ca](http://www.queensu.ca), [www.u-bordeaux.fr](http://www.u-bordeaux.fr), [www.browardhealth.org](http://www.browardhealth.org), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.ucss.edu.pe](http://www.ucss.edu.pe), [www.dermatology.uz](http://www.dermatology.uz) сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

фототерапиянинг патологик жараёнга таъсир механизмлари аниқланган (Broward Health, АҚШ); даволашнинг қондаги циркуляр специфик меланоцитлар микдорига боғлиқлиги исботланган (University of Cincinnati, АҚШ); витилигода стресс-индуцирланиш омиллар аҳамиятининг патогенетик механизмлари ишлаб чиқилган (Седес Сапиенте Католик университети, Перу); репигментация жараёнига гиалурон кислотаси қўшиш орқали хужайрали технологиялар такомиллаштирилган (Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда витилигони даволашда хужайрали технологияларни илмий асослаш бўйича, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: *in vitro* тизимидаги меланоцитларни меланогенез жараёнига таъсирини аниқлаш; репигментацияда кўчириб ўтказилган фаол меланоцитларнинг базал мембрана билан бирикиш механизмини аниқлаш; витилиго касаллигида лазер ва ультрабинафша нурларининг тўлқин узунлигига боғлиқ пигментация жараёнига таъсирини аниқлаш; меланоцитлар дифференциацияси фаоллаштирувчи хужайра цитоплазмасидаги тирозиназага боғланган оқсил ҳолатини аниқлаш; касалликни даволашда қўлланиладиган замонавий хужайравий технология усулларини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Витилигони даволашда кенг қўлланилувчи даво усулларида ҳисобланган ПУВА-терапия, қисқа тўлқинли ультрабинафша нурлари билан даволаш, топик стероидлар ҳамда кальциневрин ингибиторлари каби малҳам дорилар ишлатилишига қарамасдан айрим ҳолатларда витилигиноз депигмент доғларни тўлалалигича репигментация ҳолатини тиклаш имконсиз бўлиб келмоқда. Бундай ҳолатдаги витилиго билан хасталанган беморларни дунё амалиётида регенератив тиббиётнинг бир йўналиши ҳисобланувчи хужайра трансплантация даволаш усулларида фойдаланиш лозимлигини кўрсатади. Ушбу даволаш тартибидан фойдаланиш витилигиноз депигмент соҳага функционал фаол меланоцитларни аутоотлик ҳолатда кўчириш билан амалга оширилади. Регенератив тиббиётни мукамал татбиқ этиш орқали хужайрали трансплантация даволашда кейин функционал фаол меланоцитлар ва мезенхимал хужайраларни депигмент соҳада уларни яшаш қобилиятини, аутоиммун жараёнга чидамлилигини ошириш ва функционал ҳолатини тиклашга қаратилиши тиббиётнинг ушбу йўналишини чуқур ўрганишни талаб этади. Хорижий олимлар витилиго сигнализация йўллари ўрганишга катта ҳисса қўшганлар (Krüger C, Ezzedine K, Suzuki T, Gawkrödger D.J, Njoo M.D., Whitton M.E., Pinart M., Radakovic S., Breier-Maly J, Lubaki L.J.). Улар Wnt/ $\beta$ -катенин сигнализация йўли 19 рецепторлар Фриззлед (Frizzled, Fzd) ёки LRP корецепторлари (LDL-receptor-relatedprotein) билан боғланган 15 та оқсилдан иборат эканлигини аниқлаганлар. Каноник Wnt сигнали каскадини фаоллаштиришдаги асосий ҳодиса  $\beta$ -катенин стабиллашувидир, шу сабабли бу сигнал йўли  $\beta$ -катенин деб ҳам аталади. Фаоллаштириувчи сигнал бўлмаса ядро ва цитоплазмада  $\beta$ -катенин концентрацияси нисбатан паст даражада сақланади. Бунга Axin и APC оқсиллари (adenomatous polyposis coli) ва GSK-3 $\beta$  оқсил киназаси (гликогенсинтаза-киназа 3 $\beta$ ) каби махсус оқсил мажмуаси «деструкцияси» ёрдамида эришилади.

Мажмуанинг бир қисми сифатида  $\beta$ -катенин фосфорланишга учраб, унинг кейинги емирилиши учун сигнал бўлиб хизмат қилади. Axin и APC (adenomatous polyposis coli) ва протеинкиназа GSK-3 $\beta$  (glycogensynthase-kinase 3 $\beta$ ) комплекс таркибида  $\beta$ -катенин фосфорилацияга учрайди, бу унинг кейинги парчаланиши учун сигнал бўлиб хизмат қилади. Бундан ташқари, тирозиназа билан боғлиқ оқсил-2 (TRP2) меланоцитлар дифференциациясининг асосий антигенларидан биридир. Функционал жиҳатдан TRP2 меланин тузилиши ва таркибини ўзгартирадиган допахромо таутомеразадир (ДХТ). Тирозиназададан фарқли ўлароқ, TRP2 тўлиқ депигментацияга олиб келмайди, аксинча пигментация рангини ўзгартиради. Сўнгги тадқиқотлар TRP2нинг меланомадаги иммунологик касалликларда ўрни ва унинг бошқа дифференциал антигенларга ўхшашлигини кўрсатмоқда (Krüger C., Schallreuter K.U., 2015; Усовецкий И.А., Владимиров В.В., 2018). Ҳозирги вақтда меланоцитлар ва кератиноцитларни витилиго билан касалланган беморларнинг терисидан ажратиш, культуралаш ва уларни кейинчалик трансплантация қилиш усуллари ишлаб чиқилган. Витилиго учун аутологик ўстирилган меланоцитлар ва кератиноцитларнинг трансплантацияси витилигони даволашдаги энг замонавий даво усули сифатида қаралади.

Ўзбекистондан қатор олимлар томонидан тери касалликлари билан биргаликда витилигони ташхислаш ва даволаш тизимлар яратилган, яъни, таркибида мис сақловчи препаратлар ва стероид малҳамлар билан даволашдаги аҳамияти исботланган (Капкаев Р.А., Ваисов А.Ш., 1994), витилигонинг патогенетик хусусиятлари ва замонавий даволаш тартиби тизимлаштирилган (С.С.Арифов, 2006), бироқ, витилигони даволашда ҳужайрали технологияларни қўллаш самарадорлигини баҳолаш борасида тадқиқотлар олиб борилмаган.

Яна шуни ҳам таъкидлаш лозимки, витилиго касаллигида меланогенезда иштирок этувчи сигнал ва апоптотик омиллар, рецепторлар, тирозиназа билан боғланган оқсилларни тадқиқ қилиш, депигмент ҳамда соч фолликуласининг иммуногистокимёвий морфологик вариантлари, касалликни клиник кечиши ва уни ўзига хосликларини, витилигони самарали ташхислаш ва даволаш муаммоларини ўрганишда истиқболли илмий асосланган йўналишни ташкил этади. Бундан ташқари, адабиёт маълумотларига мос ҳолда витилиго меланогенезида иштирок этувчи сигнал омиллари ўзгаришларга учрайди, у аутоиммун жараёнлар ривожланишини белгилаб беради. Бироқ бизлар оммавий адабиёт манбаларида айнан витилиго билан хасталанган беморларда соч фолликулари ўзгаришига бағишланган илмий ишларни топмадик.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ А-СС-2019-7 «Инсон орган ва тўқималари трансплантациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.



**Тадқиқотнинг мақсади** витилигони даволашда қўлланиладиган хужайрали технологияларни такомиллаштириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

витилигода касаллик турларига хос клиник кечиши ҳолатини баҳолаш;  
витилиго билан хасталанган беморларда VASI ва VIDA индекси кўсаткичлари асосида даволаш натижасини баҳолаш;

депигмент, соч фолликуласи, репигмент тери биоптатларида ўзак хужайралари мультипотент молекулаларининг BMP ва Wnt-сигнал йўллари ҳолатини аниқлаш;

депигмент, соч фолликуласи, репигмент тери биоптатларида апоптоз регулятори Bcl2 ва c-kit рецептори ҳолатини баҳолаш;

депигмент, соч фолликуласи, репигмент тери биоптатларида меланоцитлар дифференциацияси фаоллигини кўрсатувчи хужайра цитоплазмасидаги тирозиназага боғланган оқсил (TRP2) кўрсаткичларини аниқлаш;

витилиго билан хасталанган беморларда патогенетик асосланган даво тизимини такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017–2020 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида назоратда бўлган 345 нафар витилиго билан хасталанган ва 20 нафар соғлом шахслар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар вена қони ва зардоби ҳамда тери биопсияси намуналари иммуногистокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, функционал, биокимёвий, иммунофермент, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор касалликни даволашда депигмент соҳага культура қилинмаган эпидермал хужайралар суспензиясига соч фолликулалари мезенхимал хужайраларини қўшиш билан амалга оширилган трансплантацияда VASI индекси кўрсаткичларига боғлиқ бўлмаган ҳолда репигментация даражаси юқори бўлиши исботланган;

VIDA индекси паст кўрсаткичли витилигони даволашда қўлланиладиган эпидермал хужайралар суспензиясига соч фолликулалари мезенхимал хужайралари қўшиш билан амалга оширилган трансплантация усулининг самарадорлиги юқорилиги исботланган;

витилиголи беморлар депигмент соҳа ва соч фолликулаларидан олинган тери биоптатларида Wnt ва BMP сигнал оқсиллари, c-kit рецептори, Bcl2 апоптоз омили ҳамда хужайра цитоплазмасидаги тирозиназага боғланган оқсил (TRP2) кўрсаткичлари депигмент терига нисбатан соч фолликулаларида юқори бўлиши исботланган;

илк бор витилиголи беморларни даволашда культура қилинмаган эпидермал хужайралар трансплантациясига нисбатан соч фолликулалари мезенхимал хужайралар билан культура қилинмаган эпидермал хужайралар биргаликда трансплантация қилиш усулида репигмент терида Wnt ва BMP сигнал оқсиллари,

c-kit рецептори, Bcl2 апоптоз омили ҳамда ҳужайра цитоплазмасидаги тирозиназага боғланган оксил (TRP2) кўрсаткичлари миқдори юқори бўлиши исботланган;

меланоцит ҳужайралар функционал фаоллиги ва депигментация ўчоқларидаги регенератив жараёнлар юқорилиги асосида витилигонинг юқори технологик патогенетик асосланган ҳужайравий трансплантация даволаш усули такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

витилиго билан касалланган беморларни касаллик кечишида ва депигмент доғларни тарқалишига қараб витилиго индекслари VASI ва VIDA индекслари ўрни баҳоланган;

витилиго билан хасталанган беморларни даволашда даво самарадорлигини VIDA индексига кўра танлаш тавсия қилинган;

витилиго билан хасталанган беморларни меланоцит ҳужайралари функционал фаоллиги сақланиши ва мезенхимал ҳужайралари текширилиши тавсия қилинган;

касаллик ҳолатини баҳолаш ва замонавий патогенетик асосланган комплекс даволаш тизими такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг 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 маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти витилигони даволашда қўлланиладиган ҳужайрали технологияларни такомиллаштириш келажақда витилиго билан касалланган беморларни клиник ҳолатини, витилиго индекслари саналган VASI ҳамда VIDA индексларининг ўрни, беморларда VIDA индексининг паст кўрсаткичларида депигмент соҳага функционал фаол меланоцитлар ва мезенхимал ҳужайралар трансплантацияси учун кўрсатма бўлиши, депигмент доғ ҳамда витилиго билан хасталанган бемор соч фолликуласидаги меланогенезда иштирок этувчи Wnt ва BMP сигнал омиллари, c-kit рецептори ва Bcl2 апоптоз омили ҳамда TRP2 оксили миқдори фарқланиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти такомиллаштирилган комплекс даволаш патологик депигмент соҳадаги ва витилиго билан хасталанган беморлар соч фолликулаларидаги мезенхимал ҳужайралар функционал ҳолати ҳамда фаол меланоцитларни соч фолликулалари мезенхимал ҳужайралари билан уларнинг регенерациясини кучайтириш, аутоиммун жараёнга нисбатан чидамлилигини ошириши, даволаш самарадорлигини ошириши ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Витилигони даволашда хужайрали технологияларни қўллаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

фаол меланоцитлар ва соч фолликулалари мезенхимал хужайраларини трансплантация қилиш орқали самарали даволаш тизимини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «Соч фолликулалари ташқи ўзак қобиғи культура қилинмаган хужайралари суспензиясини трансплантацияси усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-р/377-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши витилиго касаллигини даволашда оқ доғларни терининг ўзига хос рангини таъминлаш мақсадида фаол меланоцитлар ва соч фолликулалари мезенхимал хужайраларини трансплантация қилиш орқали даво самарадорлигини оширишга хизмат қилган;

беморлардаги терининг зарарланиш соҳасига қараб касалликнинг тарқалганлиги ва тарқалиш жараёнининг турғунлигини инобатга олган ҳолда даволаш тартибини амалга ошириш бўйича ишлаб чиқилган «Витилиго касаллигини замонавий даволаш тартибини такомиллаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 10 декабрдаги 8н-р/534-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши витилиго билан хасталанган беморларни даволашда витилиго индексларини ўрни муҳимлиги ҳамда функционал фаол хужайраларни трансплантация қилиш орқали даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган;

витилигони даволашда хужайрали технологиялар бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, Самарқанд ҳамда Жиззах вилоятлари тери-таносил диспансерлари клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 декабрдаги №8н-д/238-сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши тиббий ёрдам сифатини ошириш, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали витилиго билан касалланган беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, амбулатор ҳамда стационар шароитда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликни оширишга имкон яратган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 186 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Витилигони даволашда хужайрали технологияларнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида витилиго касаллиги муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. Витилиго касаллигининг этиологияси ва патогенези, кўзгатувчи омиллари ва касалликнинг ривожланиш механизми тўғрисида тўлиқ илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган. Тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган. Кейинги текширувларни талаб қилувчи, мунозарали саволлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Витилигони даволашда хужайрали технологияларни қўлаш самарадорлигини баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, витилиго касаллигининг клиник кечиши ва витилиго билан оғриган беморларда витилиго индекслари ҳамда лаборатория тадқиқот усуллари ўз ичига олган тадқиқот материаллари келтирилган.

Тадқиқотда текширилган барча 345 нафар витилиго билан хасталанган беморлар клиник шаклига кўра 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳни витилигонинг сегментар шакли касалланган 121 нафар (35%) бемор; 2-гуруҳни носегментар шакли витилиго билан касалланган 224 нафар (65%) беморлар ташкил этди.

Витилиго билан касалланган беморлардаги касалликни клиник кечиши витилиго индекслари ҳисобланган VASI ва VIDA индекслари билан баҳоланди.

Тадқиқот бажарилиши давомида клиник, инструментал, иммунофермент ҳамда иммуногистокимёвий текширувлар қўлланилди.

Иммуногистокимёвий тадқиқотлар витилиго билан касалланган беморларнинг депигмент териси ва соч фолликуласидан, даволашдан кейин юзага келган репигмент теридан ҳамда соғлом инсонлар терисидан олинган биоптатларда меланогенезда иштирок этувчи Wnt ва BMP сигнал омиллари, соч ўсиш циклида меланоцитларни фаоллаштиришга хизмат қилувчи c-kit рецептори ва Bcl2 апоптоз омиллари ҳамда тирозиназа билан боғланган фермент оксиди (TRP2) молекулалар экспрессияси «Prestige Polyclonal and Monoclonal» (АҚШ) ишлаб чиқарувчининг баённомасига мувофиқ амалга оширилди.

Барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ – 121 сегментал витилиго (СВ) билан касалланган беморлар, шулардан 32 нафарда культура қилинмаган эпидермал хужайралар трансплантацияси ўтказилди (NCECS – Non Cultured

Epidermal Cell Suspension), 25 беморга NCECS ва соч фолликуласи ташқи илдиз қобиғи хужайраларининг комбинацияси ўтказилди (NCECS+NCORSHFS – Non Cultured Outer Root Sheath Hair Follicle Cell Suspension), қолган 64 нафар беморга даволанишдаги анъанавий даво усулидан фойдаланди. 2-гуруҳ - носегментар витилиго (НСВ) билан касалланган 224 нафар бемор, шундан 31 беморга культура қилинмаган эпидермал хужайралар трансплантацияси ўтказилди (NCECS), 25 беморга NCECS ва соч фолликуласи ташқи илдиз қобиғи хужайраларининг комбинацияси амалга оширилди (NCECS+NCORSHFS), қолган – 143 нафар беморларга анъанавий даво усули қўлланилди.

Тадқиқот давомида олинган маълумотларга Pentium – IV шахсий компютерида Microsoft Office Excel – 2012 дастурий пакети ёрдамида ички статистика функцияларидан фойдаланиб статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг «**Витилиго билан касалланган беморларни VASI ва VIDA индекси бўйича баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида витилиго билан касалланган 345 нафар беморларда витилигонинг клиник шакллари, касалликни кечиши ҳамда патологик депигмент доғларнинг жойлашувига кўра тақсимланган. Ёшга кўра тақсимланганда, 18 ёшдан 69 ёшгача бўлган 345 нафар беморларнинг ўртача ёши  $37 \pm 12$  ёшни ташкил этган. Ёш гуруҳлари бўйича 3 гуруҳга бўлинган: 18 ёшдан 40 ёшгача, 41 ёшдан 60 ёшгача ҳамда 60 ёшдан катта беморлар. Жами беморларнинг аксарияти фаол меҳнат ёшидаги (18-40 ёш) беморлар бўлган. НСВ билан хасталанган беморларнинг умумий сонидан 97 нафари (43,3%) акрофациал шаклга эга (дистал учлар ва юз зарарланган ҳолда), 77 нафари (34,4%) фокал шаклга эга (яхлитликнинг бир қисмида жойлашган бир ёки бир нечта доғлар), 46 нафари (20,5%) - вульгар (терининг турли қисмларида носимметрик тарзда жойлашган кўплаб депигментацияланган доғлар) ҳамда 4 нафар (1,8%) беморларда депигментация майдони тахминан 80% бўлган универсал шаклли беморлар ташкил этган. Касалликни барқарорлик даражаси сифатида витилигиноз депигмент доғлар пайдо бўлиш вақтига кўра ўрганилган. Яъни, энг охириги депигмент доғ 3 ой аввал, 6 ой аввал, 12 ой аввал ҳамда 1 йилдан ошган муддатларда пайдо бўлмаган ҳолатларга бўлиб тақсимланган.

СВ билан хасталанган беморларда касалликни барқарорлик даражаси 6 ойдан 12 ойгача бўлган беморлар ташкил этган бўлса, депигмент доғлар 1 йил ва ундан кўп бўлган муддатда пайдо бўлмаётганлигини билдирган беморлар эса 28 (23,2%), 12 ойгача барқарор бўлган беморлар 38 нафарни (31,4%) ташкил этган. НСВ беморларнинг катта қисмини касалликни барқарорлик муддати 6 ойгача бўлган беморлар 40,2% (90 нафар бемор) ташкил этган бўлса, 3 ойгача бўлгани 21,9%, 12 ойгача бўлгани 25,9% (58 нафар бемор) ҳамда 1 йилдан кўп муддатдагиси 12,0% ни (27 нафар беморда) ташкил этган. Сегментар витилигода касаллик барқарорлик даражаси ўртача 8 ойни, носегментар витилигода эса ўртача 9 ойни ташкил этган. Тадқиқот давомида СВ ва НСВ беморларида депигментация доғларининг жойлашиш хусусиятлари бўйича кўрик вақтида таҳлил олиб борилган. СВ беморларидаги депигмент доғлар кўпинча юзда (энгак, чакка, пешона, юқори қовоқларда) жойлашган бўлиб, ушбу беморлар 41,3% ни ташкил этган бўлса, қўлларда – 26,4% ва танада – 21,5% ни ташкил этди. НСВ беморларининг деярли барчасида (n=202, 90%) патологик ўчоқ

симметрик жойлашган бўлиб, доғлар бир-бирига қўшилиб кетган, турли шаклларни ҳосил қилган. Депигментация доғлари, асосан 62,5% беморларда оёқ-қўлларда (билакнинг ташқи ва ички юзалари, болдир, тизза ва тирсак бўғимлари, оёқ ва бармоқларнинг орқа юзаси), 44 нафар (19,6%) беморларда юз соҳасида (кўз атрофи ва периорал соҳада), 40 нафар (17,9%) беморларнинг танасида жойлашган. VASI индекси бўйича 3 хил индекс қайд этилди. 5%, 10% ҳамда 25% индекс кўрсаткичлари белгиланган. VASI индекси бўйича ўртача кўрсаткич  $13,04 \pm 0,58$ га тенг эканлиги қайд этилди. НСВ билан касалланган беморлар орасида витилигонинг тарқалган шакллари бўлган беморлар сони устунлик қилди ( $n=140$ , 62,4%). Беморларнинг ушбу контингентиди ( $n=192$ , 85,7%) терининг патологик жараёни аста-секин ўсиб борди, 32 (14,3%) ҳолатда у тез ривожланди. VIDA кўрсаткичи бўйича терининг патологик жараёнининг фаоллиги 51 (22,8%) беморда шифохона босқичда, қолганларида ( $n=173$ , 77,2%) прогрессив босқичда бўлди. VIDA индексининг ўртача қиймати  $0,48 \pm 0,08$ ни ( $p \geq 0,05$ ) ташкил этиб, 4 хил, яъни «+2», «+1», «0» ҳамда «-1» индекс кўрсаткичлари қайд этилди. VIDA индекси бўйича ўртача силжиш кўрсаткичи юздаги патологик жараён учун  $0,16 \pm 0,14\%$ , танадаги доғлар учун  $0,73 \pm 0,18\%$ , қўллардаги доғлар учун  $0,66 \pm 0,13\%$  ва оёқлардаги доғлар учун  $0,58 \pm 0,15\%$ ни ташкил этди ( $p \leq 0,05$ ).

Тадқиқот давомида олинган натижаларнинг витилиго билан касалланган беморларни клиник ҳолатини баҳолашда витилиго индекслари VASI ҳамда VIDA индексларининг роли ҳақидаги тасаввурларни кенгайтишига хизмат қилиб, витилиго билан касалланган беморларда VIDA индексининг паст кўрсаткичлари касалликни барқарорлик ҳолатида бўлишини билдирди.

Диссертациянинг **«Витилиго кузатилган беморларда Wnt1, BMP4 молекуляр сигнал йўллари ва c-kit оксилени ҳолатини баҳолаш»** деб номланган тўртинчи бобида меланогенезда иштирок этувчи сигнал йўллари ҳамда соч ўсиш циклида меланоцитларни фаоллаштиришга хизмат қилувчи рецептор c-kit оксиленининг витилиго билан хасталанган беморлар депигмент соҳасидаги, уларнинг соч фолликуласидан олинган ҳамда даволаш кейинги юзага келган репигмент теридан олинган биоптатдаги ҳолати иммуногистокимёвий тадқиқот усулида меланогенез жараёни баҳоланган. Олинган биоптатлар соғлом инсонлар терисидан олинган биоптатдаги ҳолат билан қиёсий баҳоланган ҳолда ўрганилган. Иммуногистокимёвий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, c-kit экспрессияси назорат гуруҳида анча юқори ҳолатда кузатилди  $48,0\% \pm 10,41$ ни ташкил этди, витилиго кузатилган беморлардаги депигментли терида эса унинг экспрессияси аниқланмади. Аммо витилиго билан касалланган беморлар соч фолликулаларида c-kit оксиленининг экспрессиясини назорат гуруҳидаги каби юқори ва  $40,5\% \pm 10,01$ ни ташкил этди.

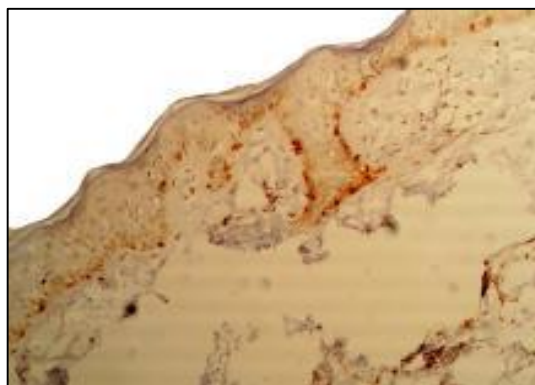
Назорат гуруҳидаги инсонлар терисида BMP4 морфогенетик оксилени ўрганиш анча юқори кўрсаткичларни кўрсатди ва  $65,0\% \pm 8,46$ ни ташкил этди, аммо витилиго билан хасталанган беморларнинг депигмент соҳасида бу оксиленининг экспрессияси кузатилмади.

Уларнинг соч фолликулаларида эса назорат гуруҳидаги каби юқори ва  $53,5\% \pm 10,44$ ни ташкил этди. Натижалар шуни кўрсатадики, BMP4

транскрипциявий равишда МІТГ экспрессиясини тартибга солиши мумкин ва бу эса сўнгги маълумотлардаги цАМФҒа боғлиқ бўлган йўл BMP4 томонидан келиб чиқадиган ўзгаришларга воситачилик қилиши мумкинлиги ҳақидаги маълумотларни тасдиқлайди.



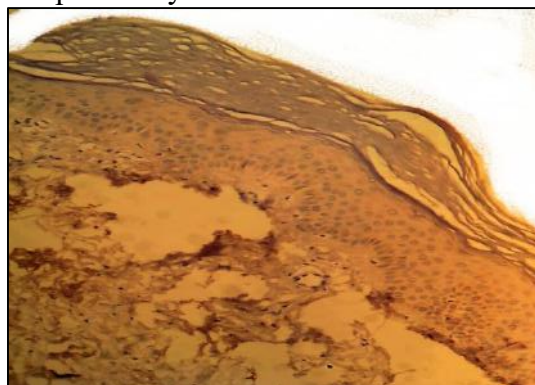
Назорат гуруҳи (соғлом тери) - BMP4, ижобий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялган. Об. 40 x Ок. 20.



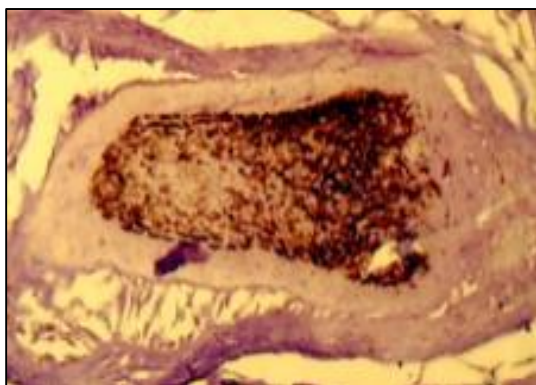
Назорат гуруҳи (соғлом тери) – c-kit, ижобий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялган. Об. 40 x Ок. 20.



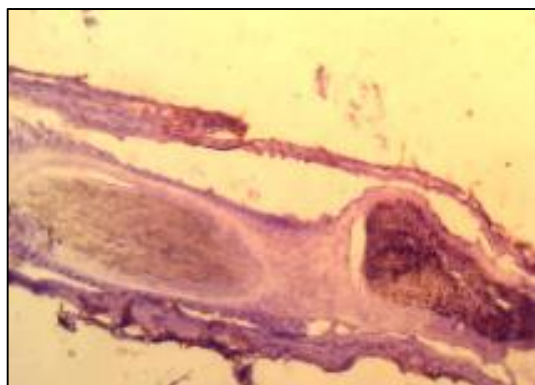
Депигмент тери– BMP4, манфий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялмаган. Об. 40 x Ок. 20.



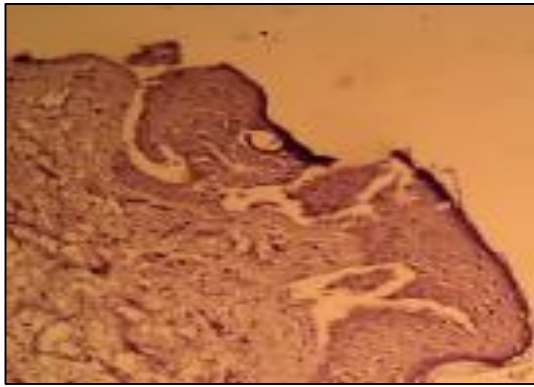
Депигмент тери – c-Kit, манфий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялмаган. Об. 40 x Ок. 20.



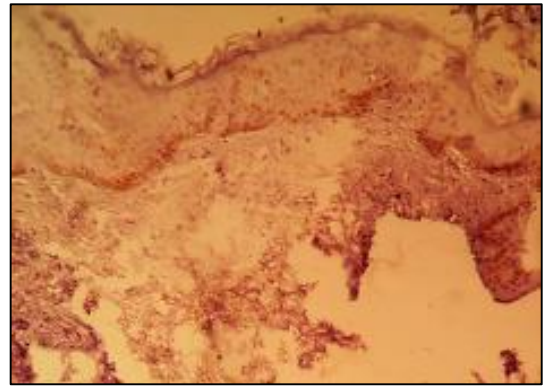
Соч фолликуласи (витилиго кузатилган беморларда) – BMP4, ижобий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялган. Об. 40 x Ок. 20.



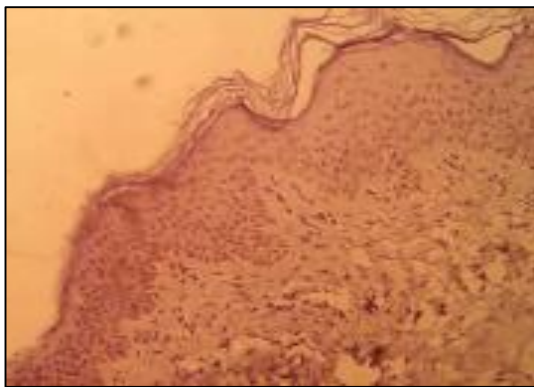
Соч фолликуласи (витилиго кузатилган беморларда)–c-kit, ижобий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялган. Об. 40 x Ок. 20.



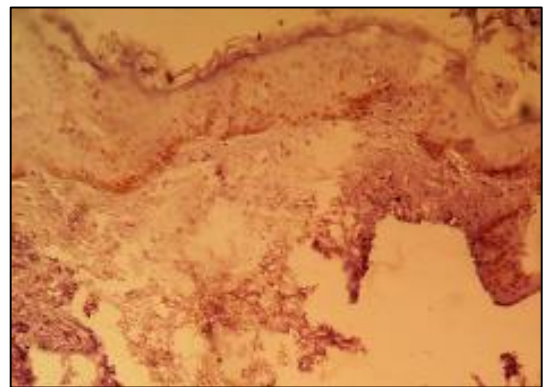
NCECS муолажасидан кейинги репигмент теридан олинган биоптат – VMP4, манфий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўлмаган.  
Об. 40 х Ок. 20.



NCECS+NCORSHFS муолажасидан кейинги репигмент теридан олинган биоптат – VMP4, мусбат реакция, хужайралар жигарранг рангга бўлган.  
Об. 40 х Ок. 20.



NCECS муолажасидан кейинги репигмент теридан олинган биоптат – c-kit, манфий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўлмаган.  
Об. 40 х Ок. 20.



NCECS+ NCORSHFS муолажасидан кейинги репигмент теридан олинган биоптат – c-kit, мусбат реакция, хужайралар жигарранг рангга бўлган.  
Об. 40 х Ок. 20.

**1-расм. Депигментли тери ва соч фолликулалари ўзак хужайра сигнал йўллари ва рецепторлари экспрессиясининг иммуногистокимёвий кўрсаткичлари**

Диссертациянинг «**Витилиго билан хасталанган беморларда TRP2 оксили ҳолати**» деб номланган бешинчи бобида витилиго билан касалланган беморларда тирозиназа билан боғланган оксил (TRP2) миқдори депигмент доғларда, витилиго билан касалланган беморлар соч фолликуласи ҳамда даволашдан кейинги юзага келган репигментация соҳасидаги TRP2 экспрессияси ҳолатига баҳоланган.

Витилиго билан касалланган беморлар депигмент соҳасидаги TRP2 экспрессиясида назорат билан таққослаганда 51 баравар камайиш кузатилган, соч фолликулаларидан (NCECS+NCORSHFS) культура қиланмаган аутомеланоцитлар трансплантацияси қилинган беморлар гуруҳида TRP2 экспрессияси 44,5 мартага ошган. Даволашдан олдинги беморлар гуруҳига нисбатан, назорат даражасига етиб бормади ( $p < 0.001$ ). Соч фолликулаларида TRP2 даражасининг ўсиши трансплантациядан олдинги ҳолатга нисбатан 38 марта, аммо назорат гуруҳига қараганда 1,34 марта камлиги аниқланди ( $p < 0,01$ ).

Ўз навбатида, соч фолликулаларидан (NCECS+NCORSHFS) нокультурал аутомеланоцитлар трансплантация қилинганидан кейин TRP2 оксилининг



экспрессияси нокультурал аутомеланоцитлар трансплантациясидан кейин ушбу кўрсаткичдан 8,9 баравар юкори (NCECS) ( $p < 0,001$ ).

Витилиго билан хасталанган бемор елка соҳасига NCECS муолажаси амалга оширилгандан сўнг депигмент соҳадаги юзага келган репигментация нормал териға нисбатан бир оз оч рангда бўлиши билан ажралиб туради.



**2-расм. Нокультурал аутомеланоцитларни меланоцитар трансплантациядан олдинги(1) ва кейинги(2) натижалари (NCECS)**

Тадқиқот давомида аниқланишича, культура қилинмаган эпидермал меланоцитлар ва соч фолликулаларини трансплантация қилиш усуллари витилиго билан оғриган беморларда юкори самарадорликни кўрсатди. 6 ойдан кейин NCECS дан кейинги клиник кўриниш репигментация даражасининг  $63,17 \pm 2,47\%$ га, NCECS+NCORSHFS дан кейин  $85,88 \pm 1,82\%$ га ўсганлигини кўрсатди.

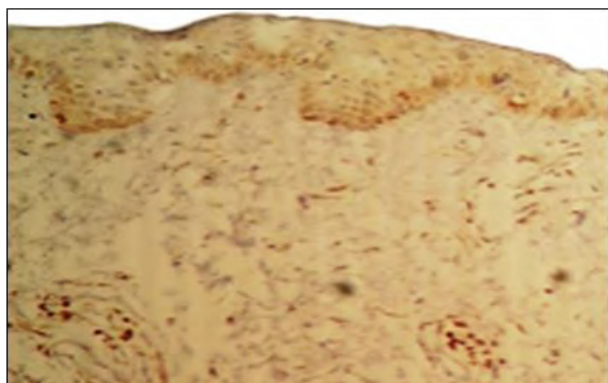


**3-расм. Нокультурал аутомеланоцитларни соч фолликулалари билан меланоцитар трансплантациядан олдинги(1) ва кейинги(2) натижалари (NCECS+NCORSHFS)**

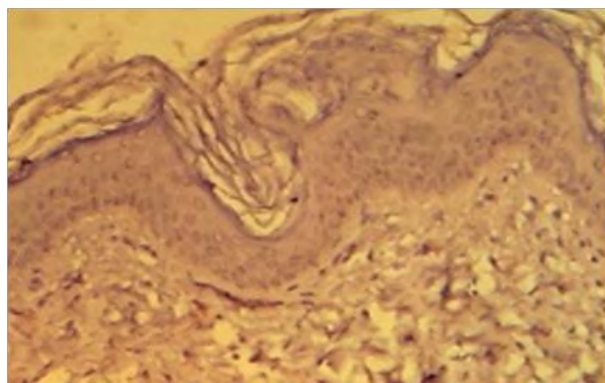
Диссертациянинг «Витилиго билан касалланган беморларда Bcl-2 апоптоз регуляторининг ҳолати» деб номланган олтинчи бобида витилиго билан оғриган беморларда Bcl2 апоптоз регуляторининг ҳолатига бағишланган.

Витилиго билан касалланган беморларда даволанишдан олдин ва кейин Bcl-2 апоптоз регуляторининг экспрессия даражаси аниқланган.

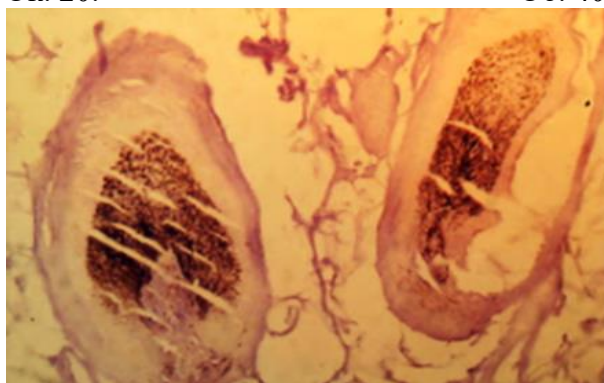
Тадқиқотдан маълум бўлишича Bcl2 апоптоз регулятори депигмент терида экспрессияланмади. Аммо витилиго билан оғриган беморлар соч фолликулалари Bcl2 экспрессияси  $37,00 \pm 11,65\%$  ни ташкил этди. Назорат гуруҳи сифатида олинган соғлом терида Bcl2 экспрессияси  $34,00 \pm 8,19\%$  ни ташкил этди. Бундан шу маълум бўладики, меланоцит ўзак хужайралари дифференциясидан юзага келувчи етилган меланоцитлар турли хил аутоиммун жараёнлар, жумладан оксидатив зўриқиш каби таъсирлар ҳисобига Bcl2 апоптоз регулятори камайиши ва меланогенез бузилишига олиб келади. Ундан кейинги босқичда мавжуд пигмент соҳа депигментлашиши юзага келади.



Назорат гуруҳи (соғлом тери) – Bcl2, мусбат реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялган.  
Об. 40 х Ок. 20.



Депигментли тери (витилиго, даволан олдин) - Bcl2, манфий реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялмаган.  
Об. 40 х Ок. 20.



Соч фолликуллар (витилиго беморларда) – Bcl2, мусбат реакция, хужайралар жигарранг рангга бўялган. Об. 40 х Ок. 20.

#### 4-расм. Биоптатларда Bcl2 молекуласининг экспрессия ҳолати

Бизнинг тадқиқотимизда Bcl2 даражаси пигментланган эпидермисга нисбатан депигмент эпидермисда пастроқ бўлди. Меланоцитларда Bcl2 экспрессиясинининг юқори даражаси ва кератиноцитларда паст даражалар туфайли депигментация қилинган эпидермисдаги Bcl2 даражасининг пастлиги меланоцитларнинг йўқолиши натижасида юзага келиши мумкин. Тадқиқот натижалари NCECS+NCORSHFS билан даволанган беморлар гуруҳида апоптотик оқсил Bcl2 экспрессиясининг назорат гуруҳига нисбатан 2,5 баравар камайганлигини кўрсатди ( $13,50\%$  ва  $34,00\%$ ;  $p < 0,05$ ). Bcl2 молекуласи сочларда

ўрганилган беморлар гуруҳида Bcl2 экспрессиясининг назоратга гуруҳига нисбатан 1,1 баравар кўпайиши қайд этилди (37,00%га нисбатан 34,00%;  $p<0,01$ ). Жарроҳлик трансплантациясидан олдин витилиго беморлари гуруҳларида ва NCECS усули билан даволанган гуруҳда Bcl2 молекуласининг экспрессияси аниқланмади.

NCECS+NCORSHFS гуруҳида Bcl2 экспрессияси юқори эди, NCECS усулида даволанган беморларда бу кўрсаткич паст эди (13,50% vs 0%;  $p<0,05$ ).

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари NCECS+NCORSHFS билан даволанган беморлар гуруҳида апоптотик оқсил Bcl-2 экспрессиясининг назорат гуруҳига нисбатан 2,5 баравар камайганлигини кўрсатди (13,50% ва 34,00%;  $p<0,05$ ). Bcl2 молекуласи сочларда ўрганилган беморлар гуруҳида Bcl2 экспрессиясининг назорат гуруҳига нисбатан 1,1 баравар кўпайиши қайд этилди (37,00% га нисбатан 34,00%;  $p<0,01$ ).

Диссертациянинг «**Культура қилинмаган эпидермис хужайралари суспензияларини трансплантация қилиш ва культура қилинмаган эпидермал хужайра суспензияси ва соч фолликулаларидан тайёрланган суспензия аралашмали хужайралар трансплантациясидан кейинги репигментацияни баҳолаш**» деб номланган еттинчи бобида олиб борилган даво усулларидадан кейинги репигментация кўрсаткичлари қиёсий баҳоланган. Тадқиқот давомида витилигони даволашдаги жарроҳлик муолажалари билан даволанган беморлар ( $n=113$ ) касаллик жараёнининг барқарорлик даврига қараб: 3 ойгача - 10 бемор; 6 ойгача - 51 бемор; 12 ойгача - 34 бемор ва 12 ойдан ортиқ - 18 нафар беморлар ташкил этди. Уларнинг репигментация кўрсаткичлари қуйидаги жадвалда намоён бўлди.

#### 1-жадвал

### Витилиго касалликларида турли хил даволаш усулларидадан фойдаланган ҳолда касаллик жараёнининг барқарорлиги давомийлиги ва даво усулига кўра репигментация ҳолати

Касаллик жараёнининг барқарорлиги давомийлиги				
Беморнинг умумий сони, n=113	3 ой	6 ой	12 ой	12 ойдан ортиқ
NCECS дан кейин	10	51	34	18
	42,00±14,93%	51,92±4,05%	68,75±3,98%	78,5±1,67%
NCECS+NCORSHFS дан кейин	6	25	11	8
	77,5±7,93%	84,0±2,83%	89,1±1,63%	93,63±1,16%

1-жадвалдан маълум бўладики, NCECS усули билан даволанган беморлар натижаларидан кўришиб турибдики, барқарор жараёни 3 ойгача бўлган 4 беморда репигментация кўрсаткичи ўртача 42,00±14,93% даражасида қайд этилган; 6 ойгача бўлган барқарор жараён даври бўлган 26 беморда – 51,92±4,05%; 12

ойгача бўлган барқарор жараён даври бўлган 23 беморда – 68,75±3,98%, шунингдек, 12 ойдан ортиқ барқарор жараёнли 10 беморда – 78,5±1,67%.

NCECS+NCORSHFS усули билан даволанган беморларнинг репигментация даражаси ўртача: 3 ойгача бўлган барқарор жараён даври бўлган 6 нафар беморда – 77,5±7,93%; 6 ойгача бўлган барқарор жараён даври бўлган 25 нафар беморда – 84,0±2,83%, 12 ойгача бўлган барқарор жараёнли 11 нафар беморда – 89,1±1,63% ва барқарор жараён 12 ойдан ортиқ бўлган 8 нафар беморда – 93,63±1,16%.

Даволашнинг ҳар иккала тактикаси билан 3 ойгача бўлган барқарор жараён даври бўлган витилиго беморлари 6 ва 12 ойдан юқори бўлган барқарор жараёнга қараганда пастроқ репигментация даражаси кузатилиши мумкин.

Маълумотлар барқарор жараённинг муҳимлигини кўрсатади, бу эса барқарорлик даври қисқа бўлган аутоиммун жараённинг фаоллигини тўғридан-тўғри кўрсатиб беради ва репигментациянинг кичик натижаси тўғрисидаги маълумотларга мос келади.

Бундан ташқари, жаҳон адабиётида витилигони терапиясида даволаш самардорлигининг кўрсаткичи 50% дан юқори бўлиши яхши баҳоланади. 13 беморда (35%) репигментация 75%, 9 ҳолатда (24%) – 50% репигментация, 6 ҳолатда (16%) репигментация 25%, репигментация 4 ҳолатда (11%) 10% ва 5 (14%) ҳолатда репигментация умуман кузатилмади.

## 2-жадвал

### Витилиго билан касалланган беморларда NCECS муолажасидан сўнг патологик жараён локализацияси ва репигментация кўрсаткичлари

Умумий	NCECS қўлланилгандан сўнг патологик жараён тарқалиши			
	Юз	Тана	Қўллар	Оёқлар
N	24	13	17	9
%	38%	21%	27%	14%
Натижалар	2	0	0	0
Аъло ≥90%	8%	0	0	0
Яхши 50-89%	20 (83%)	11 (85%)	9 (53%)	5 (56%)
Оддий 20-49%	2 (8%)	2 (15%)	6 (35%)	4 (44%)
Ёмон, ≤20%	0 (0%)	0	2 (12%)	0
Баҳолаш *	92%	85%	53%	56%

2-жадвалда келтирилган маълумотларидан кўришиб турибдики, NCECS муолажасидан сўнг репигментациянинг «аъло» натижаси юз соҳасидаги депигмент теридаги юқори кўрсаткичлар билан қайд этилган. Репигментация кўрсаткичининг «ёмон» натижаси қўл соҳасидаги депигмент ўчоқларда кузатилган.

**Витилиго билан касалланган беморларда NCECS+NCORHFS муолажасидан сўнг патологик жараён локализациясига кўра репигментация кўрсаткичлари**

Умумий	NCECS+NCORHFS қўлланилгандан сўнг патологик жараён локализацияси			
	Юз	Тана	Қўллар	Оёқлар
N	19	13	15	3
%	38%	26%	30%	6%
Натижалар	11	7	8	2
Аъло $\geq 90\%$	58%	54%	53%	67%
Яхши 50-89%	7 (37%)	5 (38%)	6 (40%)	1 (33%)
Оддий 20-49%	1 (5%)	1 (8%)	1 (7%)	0
Ёмон $\leq 20\%$	0	0	0	0
Баҳолаш *	95%	92%	93%	100%

3-жадвалда келтирилган маълумотларидан кўришиб турибдики, NCECS+NCORHFS муолажасидан сўнг «аъло» натижани оёқ соҳасидаги депигмент теридаги репигментациянинг юқори кўрсаткичлари билан қайд этилган. Жами репигментациянинг 75% беморларда сезиларли фарқ кузатилмаган. Фақат 3 нафар беморда 90% дан 100% гача репигментацияга эришилди ва уларнинг барчаси NCECS+NCORSHFS даво муолажаси қўлланилган гуруҳдаги беморлар ҳисобланади.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқотда эпидермис хужайраларининг (меланоцитлар/кератиноцитлар) аутологик трансплантацияси қилинган 113 беморда репигментация даражаси баҳоланди. Беморларнинг умумий сонидан кўпчилигининг даволанишдан сўнг қониқарли (75%) жавоб бергани, 25% аъло жавоб бергани ва 50% яхши жавоб берганлиги кузатилиши мумкин эди. NCECS дан 3 ой ўтгач касаллик жараёнининг барқарорлик давомийлиги  $42,00 \pm 14,93\%$ , NCECS+NCORSHFSдан кейин –  $77,5 \pm 7,93\%$ . NCECSдан кейин репигментация кўрсаткичи  $63,17 \pm 2,47\%$ , NCECS+NCORSHFSдан кейин –  $85,88 \pm 1,82\%$  ( $p < 0,001$ ).



А. Қўл соҳасида NCECS+NCORSHFS усули билан даволашдан олдинги ҳолат



Б. Қўл соҳасида NCECS+NCORSHFS усули билан даволашдан кейинги ҳолат

**5-расм.**

5-А расмда қўлнинг юза соҳасидаги витилиго доғларнинг даволашдан олдини ҳолатини келтирилган. 5-Б расмда эса қўлнинг ўша соҳасидаги NCECS+NCORSHFS усулидаги даволашдан кейинги ҳолати келтирилган. Натижаларнинг ижобийлиги ва терининг юзасида доғларнинг пигментация даражасининг тикланиш даражаси 99,0%ни ташкил қилганлиги қайд этилди.



Оёқ соҳасида NCECS+NCORSHFS усули билан даволашдан олдинги ҳолат.



Оёқ соҳасида NCECS+NCORSHFS усули билан даволашдан кейинги ҳолат.

**6-расм.**

Таъкидлаш жоизки, функционал фаол меланоцитлар ва соч фолликулалари мезенхимал ҳужайралари билан бирга кўчириш, айниқса сегментар шаклдаги витилиго билан хасталанган беморларда носегментар шаклдаги витилигога нисбатан янада самаралироқ бўлади.

## ХУЛОСАЛАР

«Витилигони даволашда хужайрали технологиялар» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бизнинг кузатувимизда беморларнинг аксарияти фаол меҳнатга лаёқатли ёшдаги (18-40 ёш) беморлар бўлди. Бундан ташқари, ушбу ёшдаги беморларнинг умумий сонидан 162 нафари аёллар (47%), эркаклар - 109 (31,6%). НСВ билан касалланган беморларнинг умумий сонидан 97 нафари (43,3%) акрофациал шаклга эга (зарарланишлар дистал учлар ва юзда), 77 (34,4%) фокал шаклга эга, 46 (20,5%) - вулгар (терининг турли жойларида носимметрик тарзда жойлашган кўплаб депигментацияланган доғлар), 4 нафар (1,8%) беморларда депигментация майдони тахминан 80% бўлган универсал шакл мавжуд эди. СВ билан касалланган беморларнинг аксарияти (65%) 30 ёшгача бўлган ёш гуруҳида, НСВ билан оғриган беморларда эса деярли бир хил частота билан барча ёш гуруҳларида касаллик бошланиши қайд этилган.

2. Беморларнинг касаллик бошланишини қайд этган ўртача ёши СВ билан хасталанган беморларда 27 ёшни ва НСВ гуруҳидаги 35 ёшни ташкил этди ( $p \leq 0,05$ ), бу СВ нинг аввалроқ бошланганлигини кўрсатади. Анамнестик маълумотларга кўра, НСВ билан оғриган 84 беморда (37,5%) касалликнинг биринчи аломатлари терида гипопигмент доғлар кўринишида намоён бўлганлиги, регрессиядан кейин гипопигмент ўчоқлар пайдо бўлганлиги, 11 (5%) нафар беморларда сочларнинг оқариши шаклида бўлганлиги аниқланди. НСВ гуруҳидан ( $n=56$ , 25%) айрим беморларда қичишиш шаклида субъектив белгилар, депигмент доғлар пайдо бўлишидан олдин ҳар хил интенсивликдаги қизиш ҳисси қайд этилди.

3. Ўтказилган таҳлил маълумотларга кўра, назорат гуруҳида тирозин киназа с-kit оксиленинг экспрессияси анча юқори бўлган ва  $48,00 \pm 10,41\%$  ни ташкил этган, депигментацияланган терида эса унинг экспрессияси топилмаган. Аммо витилиго беморларнинг соч фолликулаларида тирозин киназа с-kit оксиленинг экспрессияси назорат гуруҳи беморлари терисидаги каби юқори ва  $40,5 \pm 10,01\%$  ни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги беморлар терисида BMP4 морфогенетик оксилени ўрганиш анча юқори кўрсаткичларни кўрсатди ва  $65,0 \pm 8,46\%$  ни ташкил этди, аммо депигмент терида бу оксиленинг экспрессияси кузатилмади, уларнинг соч фолликулаларида эса BMP4нинг юқори экспрессияси -  $53,0 \pm 10,44\%$  қайд этилди.

4. Тадқиқот натижалари NCECS+NCORSHFS билан даволанган беморлар гуруҳида апоптотик оксил Bcl2 экспрессиясининг назорат гуруҳига нисбатан 2,5 баробар камайганлигини кўрсатди ( $13,50\%$  ва  $34,00\%$ ;  $p < 0,05$ ). Bcl2 молекуласи соч фолликулалари ўрганилган беморлар гуруҳида Bcl2 экспрессиясининг назорат гуруҳи билан таққослаганда 1,1 марта кўпайиши қайд этилди ( $37,00\%$  ва  $34,00\%$ ;  $p < 0,01$ ). Трансплантация муолажасидан олдин витилиго беморлар ва NCECS усули билан даволанган гуруҳларда Bcl2 молекуласининг экспрессияси аниқланмаган. Шунга ўхшаш натижалар с-kit ни ўрганишда ҳам олинган. Тадқиқот натижалари, ҳам витилиго беморлари гуруҳида (1%га нисбатан

51,00%;  $p < 0,01$ ), NCECS трансплантациясидан кейинги беморлар гуруҳида (5,00%га нисбатан 51,50%;  $p < 0,05$ ) TRP2 оксилнинг экспрессияси назорат гуруҳига нисбатан пасайганлигини кўрсатди. Соч фолликулаларида (38,00%га нисбатан 51,00%;  $p < 0,01$ ) ва NCECS+NCORSHFS трансплантациясидан кейин, TRP2 оксил экспрессияси анча юқори (51,00%га нисбатан 44,50%;  $p < 0,001$ ). Витилиго беморлари гуруҳида TRP2 экспрессияси назорат гуруҳи билан таққослаганда 51 баравар камайиш кузатилади, шу билан бирга соч фолликулаларидан культура қилинмаган аутомеланоцитлар трансплантацияси (NCECS+NCORSHFS) билан касалланган беморлар гуруҳида TRP2 экспрессияси 44,5 марта ўсиш кузатилади, даволашдан олдин бир гуруҳ беморлар, аммо назорат даражасига етиб бормади ( $p < 0,001$ ). Соч фолликулаларида TRP2 даражасининг ўсиши меланоцитлар трансплантациядан олдинги ҳолатга нисбатан 38 марта, аммо назорат гуруҳига қараганда 1,34 баравар камлиги аниқланди ( $p < 0,01$ ). Ўз навбатида, NCECS+NCORSHFS трансплантациядан кейин TRP2 оксилнинг экспрессияси, NCECS трансплантациясидан кейин ушбу кўрсаткичдан 8,9 баравар юқори ( $p < 0,001$ ).

5. Витилигода NCECS+NCORSHFS усулини қўллаб комплекс даволаш клиник жиҳатдан самарали ва хавфсиз бўлиб, беморларнинг 88,9%да клиник ремиссияга эришилади. Витилигода NCECS+NCORSHFS усулини қўллаб комплекс даволаш патогенетик асосга эга, беморларда витилиго ривожланишининг асосий этиопатогенетик алоқаси бўлган сигнал берувчи молекулалар даражасини меъёрий даражасига эришилди. Витилигони даволаш комплексига NCECS+NCORSHFS усулини татбиқ этиш меланин миқдорини касаллик ўчоқларида 2,1-2,3 бараварга кўпайиши, клиник жиҳатдан депигмент соҳани репигментацияси билан намоён бўлади.



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

---

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

**ТОИРОВ БОБУР АКБАРОВИЧ**

**КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИЕ  
ВИТИЛИГО**

**14.00.11 – Дерматология и венерология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2021**

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицине зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.3.DSc/Tib473.

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.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Сабиров Улугбек Юсупханович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Хайтов Кахрамон Нажмитдинович</b> доктор медицинских наук, доцент <b>Ташкенбаева Умида Алишеровна</b> доктор медицинских наук <b>Камалов Зайнитдин Сайфутдинович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников</b>

Защита докторской диссертации состоится « 26 » марта 2021 г. в 13<sup>00</sup> на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14), e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № 525), (адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан « 10 » марта 2021 год.  
(реестр протокола рассылки № 100 от « 10 » марта 2021 года).



**А.В.Алимов**  
председатель Научного совета по  
присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор

**Э.А.Шамансурова**  
учёный секретарь Научного совета по  
присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор

**Д.И.Ахмедова**  
председатель научного семинара при  
Научном совете по присуждению учёных  
степеней, доктор медицинских наук,  
профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Особое внимание в мире уделяется эффективной диагностике и лечению витилиго. В мировом масштабе «...витилиго является самым распространенным кожным заболеванием среди детей и взрослых, при этом составляет 0,5–2%...»<sup>1</sup>. Несмотря на наличие методов консервативного лечения витилиго, при устранении некоторых депигментированных пятен требует проведения трансплантации меланоцитов. На сегодняшний день в меланогенезе витилиго в мировой практике остается одной из актуальных проблем, которую необходимо решить для определения эффективности его влияния на выработку пигмента меланина в концентрации клеточно-молекулярных факторов, участвующих в развитии заболевания.

В мире проводится ряд научных исследований (клинические, иммунологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические аспекты) с целью совершенствования диагностики и лечения витилиго. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование выявления и лечения изменений в области депигментации и системе меланогенеза волосяных фолликулов у пациентов с витилиго. Приоритетным направлением исследований остается обнаружение сигнальных белков в коже пациентов с диагнозом витилиго; обнаружение трансмембрональных рецепторов и экспрессии антигена связанного с тирозиназой; выявление факторов, приводящих к патологическим изменениям; оценка состояния протеинов, управляющих апоптоз меланоцитов; выявление взаимосвязи течения заболевания и иммуногистохимических параметров; совершенствование лечения ассоциированного с мезенхимальными клетками в волосяных фолликулах. Одной из актуальных задач является проведение исследований по лечению витилигинозного очага с помощью трансплантации функциональных меланоцитов и мезенхимальных клеток волосяных фолликулов.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию и приведению системы медицины в соответствие с мировыми стандартами, в частности, профилактике различных кожных заболеваний, возникающих среди детей и взрослых. Определены такие задачи, как «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации ...»<sup>2</sup>. В связи с этим необходимо повысить на новый уровень качество оказываемых медицинских услуг, уделять внимание созданию здоровой среды, раннюю диагностику риска возникновения витилиго у пациентов разного возраста, восстановлению естественного цвета кожи, устранению косметических дефектов, а также

<sup>1</sup> Whitton M., Pinart M., Batchelor J. et al. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev 2010.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г.

проводить трансплантацию мезенхимальных клеток волосяных фолликул в область депигментации и проводить их дальнейшие исследования.

Данное диссертационное исследование способствует в определенной степени реализации задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № УП-4985 «О мерах по совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года и в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 года» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных исследований по теме диссертации.**<sup>3</sup> Научные исследования, направленные на совершенствование клеточных технологий в лечении витилиго в ряде исследовательских центров и высших учебных заведений по всему миру, в том числе: University of Colorado, Broward Health (США); University of Henri Mondor (Королевский университет, Кингстон, Онтарио (Канада); University of Bordeaux (Франция); University of Cincinnati (США); Департамент дерматологии, Бомонт-Фармингтон-Хиллз, Детройт, Мичиган (США); Bangalore Medical College and Research Institute, Бангалор (Индия); University of Adelaide (Австралия); University G. Marconi of Rome (Италия); University of Ulsan (Южная Корея); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии (Узбекистан).

На основании научных исследований в мире, посвященных оценке клеточных технологий в лечении витилиго, был получен ряд результатов, в том числе: было выявлено, что развитие витилиго после трансплантации клеток меланоцитов связано со снижением развития заболевания (University of Adelaide, Австралия); доказана эффективность препаратов, влияющих на обменные процессы при заболевании витилиго (University G. Marconi of Rome, Италия); доказана роль и значение ингибиторов JAK в лечении витилиго (Королевский университет, Кингстон, Онтарио, Канада); доказано участие в механизме возникновения витилиго сигнальных JAK трансдукторов и транскрипций (STAT), связанных с IFN- $\gamma$  цитокинами (University of Bordeaux, Франция); выявлены механизмы действия кальциневрина, ультрафиолетовых лучей и фототерапии на патологический процесс (Broward Health, США); доказано, что

---

<sup>3</sup>Ссылки на сайты по исследованиям по теме диссертации [www.adelaide.edu.au](http://www.adelaide.edu.au), [www.unimarconi.it](http://www.unimarconi.it), [www.cumedicine](http://www.cumedicine), [www.queensu.ca](http://www.queensu.ca), [www.u-bordeaux.fr](http://www.u-bordeaux.fr), [www.browardhealth.org](http://www.browardhealth.org), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.ucss.edu.pe](http://www.ucss.edu.pe), [www.dermatology.uz](http://www.dermatology.uz).

лечение зависит от количества циркулирующих в крови специфических меланоцитов (University of Cincinnati, США); разработаны патогенетические механизмы роли стресс-индуцирующих факторов витилиго (Перуанская государственная академия, Перу); усовершенствованы клеточные технологии за счет добавления в процесс репигментации гиалуроновой кислоты (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Узбекистан).

В мире ведутся исследования в сфере лечения витилиго на научном обосновании клеточных технологий, в том числе по следующим приоритетным направлениям: определение влияния меланоцитов на процесс меланогенеза в системе *in vitro*; определение механизма связывания пересаженных активных меланоцитов с базальной мембраной при репигментации; определение влияния длины лазерных и ультрафиолетовых волн в зависимости от длины их волны на процесс пигментации при витилиго; определение состояния тирозиназного белка в цитоплазме клетки, активирующего дифференциацию меланоцитов; совершенствование современных методов клеточных технологий, используемых для лечения заболевания.

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на широкое использование лечебных процедур в лечении витилиго, таких как ПУВА-терапия, лечение коротковолновыми ультрафиолетовыми лучами, местным применением стероидов и ингибиторов кальциневрина, в некоторых случаях невозможно полностью восстановить репигментацию витилигинозных депигментированных пятен. В таких случаях для лечения пациентов с витилиго, необходимо использовать трансплантацию клеток, которая является отраслью регенеративной медицины мировой практики. Использование данной схемы лечения осуществляется путем переноса функционально активных меланоцитов в область витилигинозно-депигментированных пятен. Сосредоточение внимания на функционально активных меланоцитах и мезенхимальных клетках в области депигментации для повышения их жизнеспособности, устойчивости к аутоиммунным процессам и восстановления их функционального состояния после безупречного применения регенеративной медицины требует тщательного изучения этой области медицины. Зарубежные ученые, внесшие вклад в изучение сигнальных путей (Krüger C., Ezzedine K., Suzuki T., Gawkrödger D.J., Njoo M.D., Whitton M.E., Pinart M., Radakovic S., Breier-Maly J., Lubaki L.J.), обнаружили, что сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -catе состоит из 15 белков, связанных с 19 рецепторами Фрицзлед (Frizzled, Fzd) или LRP корецепторами (LDL-receptor-related protein (белок, связанный с рецепторами)). Основной причиной активации канонического Wnt сигнального каскада является стабилизация  $\beta$ -катенина, поэтому данный сигнальный путь также называется  $\beta$ -катенином. В отсутствие активирующего сигнала концентрация  $\beta$ -катенина в ядре и цитоплазме относительно низкая. Это достигается за счет «деструкции» специфических белковых комплексов, таких как белки Axin и APC (adenomatous polyposis coli) и протеинкиназа GSK-3  $\beta$  (гликогенсинтаза-киназа 3  $\beta$ ). В составе комплекса  $\beta$ -катенин подвергается фосфорилированию и служит сигналом для его последующего разрушения. Axin и APC (adenomatous polyposis coli) и

протеинкиназа GsK-3  $\beta$  (гликогенсинтаза-киназа 3  $\beta$ )  $\beta$ -катенин подвергается в составе комплекса фосфорилияции, что служит сигналом для его последующего разложения. Кроме того, тирозиназо-связанный протеин-2 (TRP2) является одним из основных антигенов дифференциации меланоцитов. Функционально TRP2 представляет собой допахромотаутомеразу (DXT), которая изменяет структуру и состав меланина. В отличие от тирозиназы, TRP2 не приводит к полной депигментации, а скорее меняет цвет пигментации. Недавние исследования показывают роль TRP2 в иммунологических заболеваниях при меланоме и его сходство с другими дифференциальными антигенами (Krüger C., Schallreuter K.U., 2015; Усовецкий И.А., Владимиров В.В., 2018). В настоящее время разработаны методы выделения меланоцитов и кератиноцитов у больных витилиго, их культивирование и их последующая трансплантация. Трансплантация аутологически выращенных меланоцитов и кератиноцитов считается самым современным методом лечения витилиго.

Ряд ученых из Узбекистана разработали системы диагностики и лечения кожных заболеваний наряду с витилиго, доказана значимость лечения мазями стероидов и препараты содержащими медь в своем составе (Капкаев Р.А., Ваисов А.Ш., 1994), систематизированы патогенетические особенности витилиго и современные методы лечения (Арифов С.С., 2006), однако исследований по оценке эффективности использования клеточных технологий в лечении витилиго не проводилось.

Следует отметить важность направления на основе изучения сигнальных и апоптотических факторов, участвующих в меланогенезе при витилиго, рецепторов, тирозиназо-связывающих белков, иммуногистохимических морфологических вариантов депигментации и волосяных фолликулов, клинического течения и специфики заболевания, проблем эффективной диагностики и лечения витилиго. Кроме того, согласно литературным данным, сигнальные факторы, участвующие в меланогенезе витилиго, претерпевают изменения, что определяет развитие аутоиммунных процессов. Однако мы не нашли в массовой литературе данных о научных исследованиях, посвященных конкретно изменениям волосяных фолликулов у пациентов с витилиго.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование исполнено в соответствии с научно-исследовательским планом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в рамках практического проекта А-СС-2019-7: «Разработка новых технологий трансплантации органов и тканей человека» (2019–2021).

**Целью исследования** является разработка предложений и рекомендаций по совершенствованию клеточных технологий, применяемых при лечении витилиго.

**Задачи исследования** заключаются в следующем:

оценка состояния по формам клинического течения заболевания при витилиго;

оценка результатов лечения пациентов с витилиго на основании показателей индекса VASI и VIDA;

определение состояния BMP и Wnt-сигнальных путей мультипотентных молекул стволовых клеток в биоптатах депигментации, волосяного фолликула, репигментации кожи;

оценка состояния регулятора апоптоза Bcl2 и рецептора c-kit в биоптатах депигментации, волосяного фолликула, репигментации кожи;

определение показателей белка, связанного с тирозиназой (TRP2) в цитоплазме клетки, указывающих на активность дифференциации меланоцитов в биоптатах депигментации, волосяного фолликула, репигментации кожи;

совершенствование патогенетически обоснованной системы лечения у больных витилиго.

**Объектом исследования** были 345 пациентов с витилиго и 20 здоровых лиц, находившихся под контролем Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в период 2017–2020 годов.

**Предметом исследования** были венозная кровь, сыворотки крови и биоптаты кожи для иммуногистохимических исследований пациентов с витилиго и здоровых людей.

**Методы исследования.** В исследовании использовались общеклинические, функциональные, биохимические, иммуноферментные, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые при лечении заболевания доказана независимо от индекса VASI высокого уровня репигментации при трансплантации с добавлением мезенхимальных клеток волосяных фолликулов к суспензии некультивируемых эпидермальных клеток в область депигментации;

при лечении витилиго с низким индексом VIDA доказана высокая эффективность метода трансплантации с добавлением мезенхимальных клеток волосяных фолликулов к суспензии эпидермальных клеток;

в биоптатах кожи, полученных из депигментированных областей кожи и волосяных фолликулов у больных с витилиго было доказано, что показатели сигнальных белков Wnt и BMP, рецептора c-kit, фактора апоптоза Bcl2 и белка, связанного с тирозиназой (TRP2) в волосяных фолликулах, имеют более высокие уровни, чем в депигментированной коже;

впервые доказано, что при лечении больных с витилиго методом трансплантации мезенхимальных клеток волосяных фолликулов с некультивируемыми эпидермальными клетками по сравнению с методом трансплантации некультивируемых эпидермальных клеток в репигментированной коже увеличивается содержание сигнальных белков Wnt и BMP, рецепторов c-kit и факторов апоптоза Bcl2, а также тирозиназо-связанного белка TRP2;

с учетом функциональной активности клеток меланоцитов и повышенных регенеративных процессов в очагах депигментации усовершенствован

патогенетически обоснованный высокотехнологичный клеточный трансплантационный метод лечения витилиго.

**Практические результаты исследования, следующие:**

оценена роль индексов VASI и VIDA при витилиго в течении заболевания и распространенность депигментированных пятен у пациентов с витилиго;

рекомендовано подбирать метод лечения по показателю индекса VIDA при лечении больных витилиго;

рекомендовано поддерживать функциональную активность клеток меланоцитов и проводить анализ мезенхимальных клеток у пациентов с витилиго;

разработана оценка статуса заболевания и комплексная система лечения, основанная на современной патогенетике.

**Достоверность результатов исследования** основывается на подходах и методах, использованных в исследовании, релевантности теоретических данных полученным результатам, методологической точности исследований, адекватности количества пациентов, анализа с использованием статистических методов, а также сравнений результатов исследований с международными и местными данными, вывод и полученные результаты объясняются утверждением компетентных органов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании клеточных технологий, используемых при лечении витилиго, клинический статус пациентов с витилиго, роль индексов VASI и VIDA в показателях витилиго, наличие достаточных показаний для трансплантации мезенхимальных клеток и функционально активных меланоцитов в области депигментации у пациентов с низким индексом VIDA, разница в количестве участвующих в меланогенезе волосяного фолликула сигнальных факторов Wnt и BMP, рецептора c-kit, фактора апоптоза Bcl2 и белка тирозиназо-связывающего фермента (TRP2) у пациентов с депигментацией витилиго.

Практическая значимость результатов исследования заключается в усовершенствовании комплексного лечения области патологической депигментации и пациентов с заболеванием витилиго, функциональном состоянии мезенхимальных клеток волосяных фолликулов и функционально активных меланоцитов с мезенхимальными клетками волосяных фолликулов для усиления их регенеративной активности, повышение устойчивости к аутоиммунным процессам.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных при использовании клеточных технологий в лечении витилиго:

утверждены методические рекомендации «Способ трансплантации суспензии некультивируемых клеток волосяных фолликулов», разработанные на основе совершенствования эффективной системы лечения путем трансплантации активных меланоцитов и мезенхимальных клеток волосяных фолликулов (заключение № 8н-р/377 Министерства здравоохранения от 9



октября 2020 г.). Внедрение научных результатов послужило повышению эффективности лечения витилиго путем трансплантации активных меланоцитов мезенхимальных клеток и волосяных фолликулов с целью обеспечения специфического цвета кожи в области белых пятен;

методические рекомендации «Совершенствование современных методов лечения витилиго» (заключение № 8н-р/534 Министерства здравоохранения от 10 декабря 2020 г.) разработаны для реализации схем лечения с учетом распространенности заболевания и стагнации процесса распространения в зависимости от площади поражения кожи у пациентов. Внедрение научных результатов способствовало повышению роли показателей витилиго в лечении пациентов с витилиго и эффективности лечения путем трансплантации функционально активных клеток;

результаты клеточных технологий в лечении витилиго внедрены в практику здравоохранения, в том числе в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии, а также в клиническую практику кожно-венерологических диспансеров Самаркандской и Джизакской областей (заключение № 8н-д/238 Министерства здравоохранения от 17 декабря 2020 г.). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило повысить качество лечения, улучшить качество жизни больных витилиго за счет использования новых методов диагностики и лечения, повысить экономическую эффективность за счет сокращения сроков лечения в амбулаторных и стационарных условиях.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации подготовлено 25 научных работ, в том числе докторских диссертаций (DSc) Высшая аттестационная комиссия Республики Узбекистан, 11 статей в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов, в том числе 3 в республиканских и 7 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, практические рекомендации и списка использованной литературы. Объем диссертации 186 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИСЕРТАЦИИ

**Вводная часть** основывается на актуальности и необходимости исследований, в ней описываются цели и задачи, объекты и предметы, характеризуется соответствие приоритетам развития науки и техники в Республике, научная новизна и практические результаты, обосновываются достоверность результатов, информация о внедрении результатов исследования на практике, результаты апробации работы, опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные методы клеточных технологий в лечении витилиго»** представляет собой обзор литературы о современном состоянии проблемы лечения витилиго на основе отечественной и зарубежной литературы. Проанализированы и представлены полные научные и практические данные об этиологии и патогенезе витилиго, факторы возникновения и механизмы развития заболевания. Описаны рекомендуемые методы лечения, их результаты, преимущества и недостатки. Имеют место вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования при оценке эффективности и методов клеточных технологий в лечении витилиго»** дается общее описание клинического материала, клинического течения витилиго и индексов показателей у пациентов с витилиго, а также методы исследований, включая материалы лабораторных анализов.

Все 345 участвовавших в исследовании пациентов с витилиго были разделены на 2 группы по клинической форме. В 1-ю группу вошли 121 (35%) пациент с сегментарной формой витилиго; 2-ю группу составили 224 (65%) пациентов с несегментарным витилиго.

Клиническое течение заболевания у пациентов с витилиго оценивали по показателям VASI (индекс распространенности витилиго) и VIDA (индекс активности витилиго).

В ходе исследования были проведены клинические, инструментальные, иммуноферментные и иммуногистохимические анализы.

Имуногистохимические исследования биоптатов депигментированной кожи и волосяных фолликулов у пациентов с витилиго, после репигментации кожи и кожи здоровых пациентов, сигнальные факторы Wnt и BMP, участвующие в меланогенезе, рецептор c-kit, участвующий в цикле активации меланоцитов и апоптоз Bcl2, а также тиразиназо-связанного и с экспрессией молекул проводили в соответствии с протоколом производителя «PrestigePolyclonalandMonoclonal» (США).

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – 121 пациент с сегментарным витилиго (СВ), 32 из которых перенесли трансплантацию некультивируемых эпидермальных клеток (NCECS – Non Cultured Epidermal Cell Suspension), у 25 пациентов произвели комбинацию NCECS и наружных стволовых клеток волосяного фолликула. (NCECS+NCORSHFS – Non Cultured Outer Root Sheath Hair Follicle Cell Suspension), для остальных 64 пациентов использовали традиционный метод лечения. Группа 2 – 224 пациента с

несегментарным витилиго (НСВ), из которых 31 пациенту была проведена трансплантация некультивированных эпидермальных клеток (NCECS), 25 пациентов перенесли комбинацию NCECS и наружных стволовых клеток волосяного фолликула (NCECS+NCORSHFS), остальным 143 пациентам было применено традиционное лечение.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась на компьютере Pentium-IV с использованием встроенных статистических функций в программном пакете Microsoft Office Excel-2012.

Третья глава диссертации «**Оценка пациентов с заболеванием витилиго по индексу VASI и VIDA**» описаны клинические формы витилиго у 345 пациентов, в зависимости от клинической картины заболевания, течения болезни и расположения патологических пятен депигментации.

Возрастной ценз 345 пациентов с заболеванием витилиго варьировал от 18 до 69 лет, средний возраст составил  $37 \pm 12$  лет. Из общего числа наблюдаемых пациентов 151 (43,8%) были мужчинами и 194 (56,2%) женщинами. Пациенты были разделены на 3 возрастные группы: от 18 до 40 лет, от 41 до 60 лет и старше 60 лет. Большинство пациентов составили пациенты активного трудоспособного возраста (18–40 лет). Из общего числа пациентов с НСВ, 97 человек (43,3%) имели акрофациальную форму (с дистальными участками и поражениями лица), 77 пациентов (34,4%) имели фокальную (очаговую) форму (одно или несколько пятен, расположенных в одной определенной части тела), 46 пациентов (20,5%) с вульгарной формой (много депигментированных пятен, расположенных несимметрично на разных участках кожи) и 4 пациента (1,8%) с универсальной формой с площадью депигментации около 80%.

Изучение стабильной продолжительности заболевания производилось со времени появления витилигинозных депигментированных пятен, т.е. было разделено по времени появления последнего депигментированного пятна: 3 месяца назад, 6 месяцев назад, 12 месяцев назад и более 1 года назад.

Пациенты с СВ имели стабильный уровень продолжительности заболевания от 6 до 12 месяцев, 28 (23,2%) пациентов сообщили, что депигментированные пятна не появлялись в течение 1 года или более, до 12 месяцев со стабильной продолжительностью 38 (31,4%) пациентов. Пациенты с НСВ большинство из которых составляли 40,2% (90 пациентов) в возрасте до 6 месяцев, 21,9% до 3 месяцев, 25,9% (58 пациентов) до 12 месяцев и больше 1 года 12,0% (27 пациентов). Степень стабильной продолжительности заболевания при сегментарном витилиго в среднем составляла 8 месяцев, а при несегментарном витилиго – в среднем 9 месяцев. В ходе исследования был проведен анализ особенностей расположения пятен депигментации у пациентов с СВ и НСВ. депигментированные пятна у пациентов с СВ чаще всего располагались на лице (подбородок, виски, лоб, верхние веки), что составило 41,3% пациентов, 26,4% на руках и 21,5% на теле.

Практически у всех пациентов с НСВ (n=202, 90%) патологические очаги поражения располагались симметрично, пятна сливались друг с другом, образуя разную форму. Пятна депигментации возникают в основном на конечностях у 62,5% пациентов (внешняя и внутренняя поверхности запястья, голени,

коленного и локтевого суставов, тыльной стороны стоп и пальцев ног), у 44 (19,6%) пациентов в области лица (вокруг глаз и пероральной области), у 40 больных (17,9%) пятна находились на теле. По VASI было зарегистрировано 3 различных индекса. Показатели индекса 5%, 10% и 25%. Средний показатель индекса VASI составил  $13,04 \pm 0,58$ .

Среди пациентов с НСВ преобладали пациенты с генерализованной формой витилиго ( $n=140$ , 62,4%). У этого контингента пациентов ( $n=192$ , 85,7%) патологический процесс на коже постепенно нарастал, в 32 (14,3%) случаях он развивался быстро. По показателям VIDA, активность патологического процесса кожи у 51 (22,8%) пациента находилась в стационарной стадии, у остальных ( $n=173$ , 77,2%) – в прогрессирующей стадии. Средний показатель индекса VIDA составил  $0,48 \pm 0,08$  ( $p \geq 0,05$ ), были зарегистрированы 4 различных показателя индекса, а именно «+2», «+1», «0» и «-1». Средний показатель отклонения по индексу VIDA для патологического процесса на лице составил  $0,16 \pm 0,14\%$ , для пятен на теле  $0,73 \pm 0,18\%$ , для пятен на руках  $0,66 \pm 0,13\%$  и для пятен на ногах составил  $0,58 \pm 0,15\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

Результаты исследования позволили расширить представления о роли индексов VASI и VIDA в оценке клинического статуса пациентов с витилиго, отметив, что нижние показатели VIDA у пациентов с витилиго говорили о стабильной продолжительности заболевания.

В четвертой главе диссертации «**Оценка состояния молекулярных сигнальных путей Wnt1, BMP4 и белка c-kit у пациентов с витилиго**» описаны иммуногистохимические исследования сигнальных путей, участвующих в меланогенезе волосяных фолликул, рецепторов c-kit, у пациентов в области депигментации, а также состояние репигментной кожи при витилиго и оценка патогенеза витилиго в период меланогенеза в полученных биоптатах. Полученные биоптаты исследовались сравнительным анализом с биоптатами кожи взятыми у здоровых пациентов.

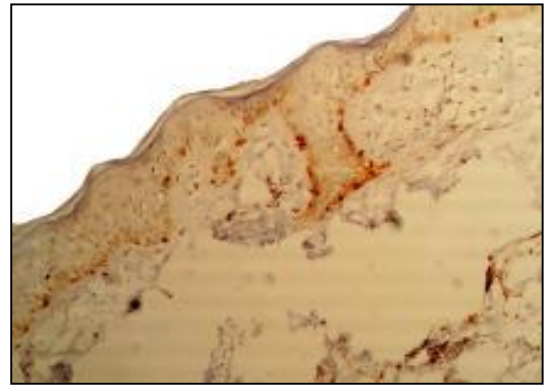
Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия c-kit была более высокой в контрольной группе  $48,00\% \pm 10,41$ , а в депигментированной коже у пациентов с витилиго экспрессия не была обнаружена. Однако у пациентов с витилиго экспрессия белка c-kit в волосяных фолликулах была выше, чем у пациентов контрольной группы, и составляла  $40,5\% \pm 10,01$ . Исследования морфогенетического белка BMP4 кожи пациентов контрольной группы показали значительно более высокие значения  $65,0\% \pm 8,46$ , но экспрессия данного белка в области депигментации у пациентов с витилиго не наблюдалась.

Их волосяные фолликулы были такими же высокими, как в контрольной группе и показатели составляли  $53,5\% \pm 10,44$ .

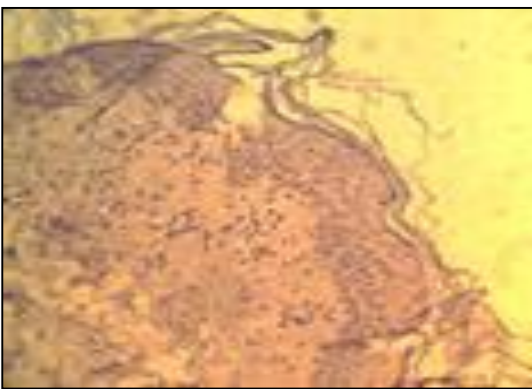
Результаты предполагают, что BMP4 может транскрипционно регулировать экспрессию MITF, подтверждая по последним данным сообщения о том, что цАМФ – зависимый путь, может опосредовать изменения, вызванные BMP4. Поскольку считается, что цАМФ является ключевой молекулой, которая вызывает частичную пигментацию за счет индукции экспрессии MITF-M, BMP4 может влиять на внутриклеточные уровни цАМФ в меланоцитах человека.



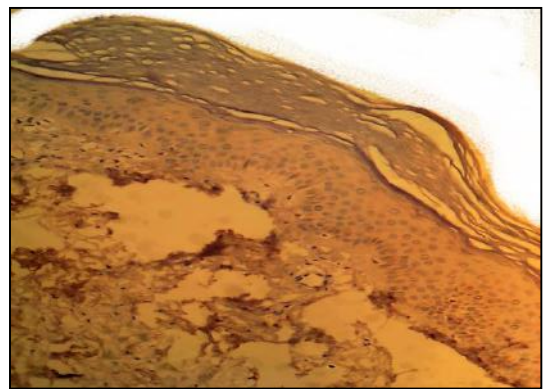
Группа контроля (здоровая кожа) – VMP4, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20.



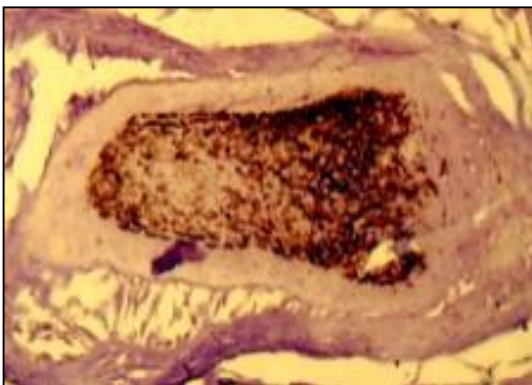
Группа контроля (здоровая кожа) – c-kit, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20.



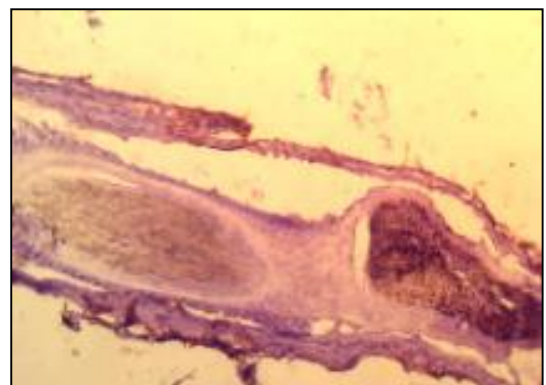
Депигментированная кожа – VMP4, реакция отрицательная, клетки не окрашиваются в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20.



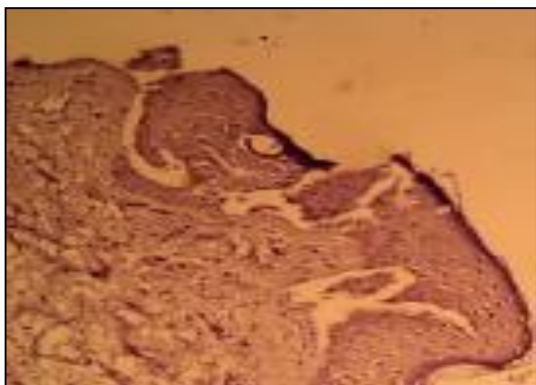
Депигментированная кожа – c-kit, реакция отрицательная, клетки не окрашиваются в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20.



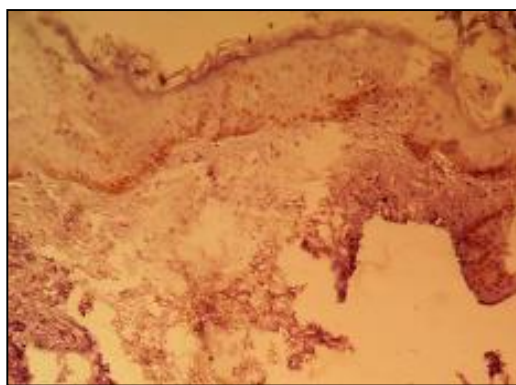
Волосяной фолликул (у пациентов с витилиго) – VMP4, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20.



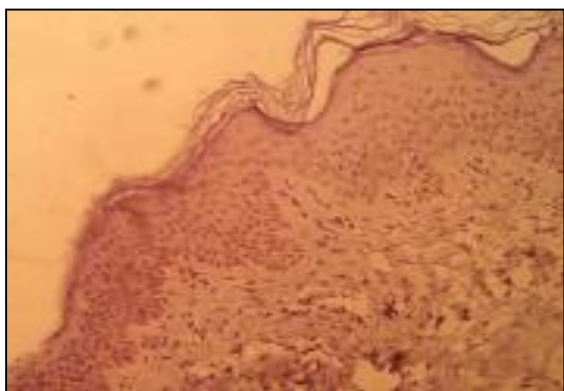
Волосяной фолликул (у больных витилиго) – c-kit, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20.



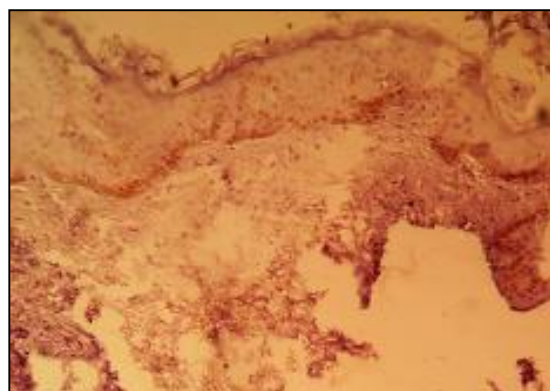
Биоптат, полученный из репигментированной кожи после обработки NCECS – BMP4, реакция отрицательная, клетки не окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20



Биоптат, полученный из репигментированной кожи после обработки NCECS + NCORSHFS – BMP4, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет. Об.40 х Ок. 20.



Биоптат, полученный из репигментированной кожи после обработки NCECS – c-kit, реакция отрицательная, клетки не окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х Ок. 20



Биоптат, полученный из репигментированной кожи после обработки NCECS+NCORSHFS – c-kit, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет. Об.40 х Ок. 20.

**Рис. 1. Иммуногистохимические показатели экспрессии сигнальных путей и рецепторов стволовых клеток в депигментированной коже и волосяных фолликулах.**

В пятой главе диссертации: «Статус белка TRP2 у пациентов с витилиго» произведена оценка количества белкатириозиназы (TRP2) у пациентов с витилиго в депигментационных пятнах, волосяных фолликулах, а также репигментированной области после экспрессии TRP2 у пациентов с витилиго.

Экспрессия TRP2 в депигментированной области у пациентов с витилиго при сравнительном контроле снизилась в 51 раз, тогда как экспрессия TRP2 в группе пациентов с трансплантацией не культуральных аутомеланоцитов увеличилась в 44,5 раза, до лечения у группы пациентов данные показатели не достигли уровня контроля ( $p < 0,001$ ). Установлено, что повышение уровня TRP2 в волосяных фолликулах было в 38 раз ниже, чем в предтрансплантационном состоянии, но в сравнении с контрольной группой ниже в 1,34 раза ( $p < 0,01$ ).

В свою очередь, экспрессия белка TRP2 после трансплантации NCECS+NCORSHFS была в 8,9 раз выше, чем это значение после трансплантации NCECS ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 2. Результаты некультуральных аутомеланоцитов до (1) и после трансплантации меланоцитов (NCECS).**

Пациент с витилиго с репигментацией отличается немного более светлым цветом кожи в области плеча, чем нормальная кожа, после лечения NCECS депигментированной области.

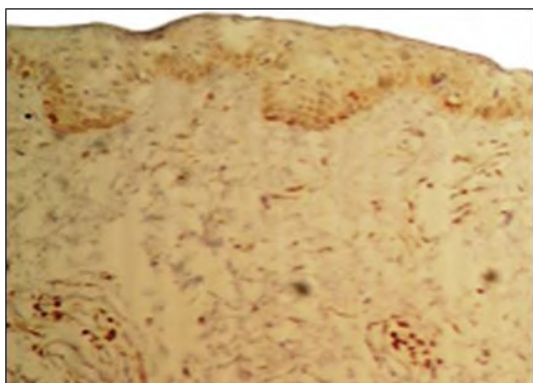


**Рис. 3. Результаты до (1) и после (2) трансплантации меланоцитов из некультуральных аутомеланоцитов с волосяными фолликулами (NCECS+NCORSHFS)**

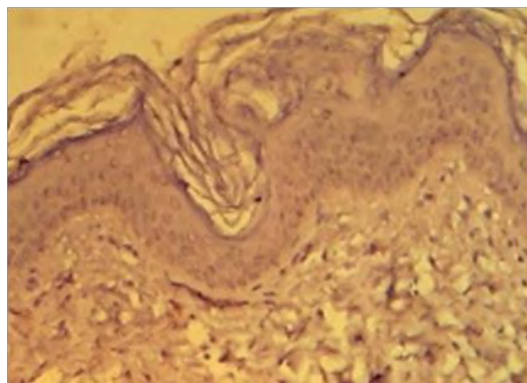
В ходе исследования выявлена высокая эффективность у пациентов с витилиго метода трансплантации некультивируемых эпидермальных меланоцитов и волосяных фолликулов. Клиническая картина через 6 месяцев после NCECS показала увеличение скорости репигментации на  $63,17 \pm 2,47\%$ , а после NCECS+NCORSHFS на  $85,88 \pm 1,82\%$ .

Шестая глава диссертации «Статус регулятора апоптоза Bcl-2 у пациентов с витилиго» посвящен статусу регулятора апоптоза Bcl2 у пациентов с витилиго. Определен уровень экспрессии регулятора апоптоза Bcl-2 до и после лечения у пациентов с витилиго.

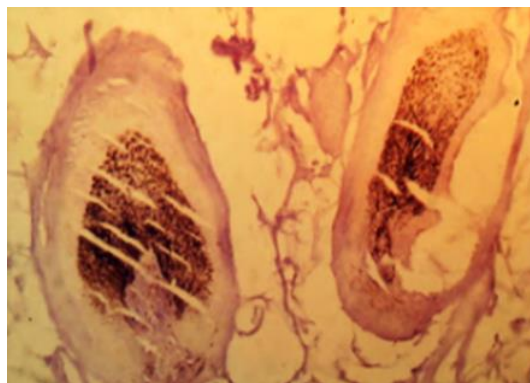
Исследования показали, что регулятор апоптоза Bcl2 не экспрессируется в депигментированной коже. Однако у пациентов с витилиго экспрессия Bcl2 волосяного фолликула составляла  $37,00 \pm 11,65\%$ . В здоровой коже, взятой в качестве контрольной группы, экспрессия Bcl2 составляла  $34,00 \pm 8,19\%$ . Из этого ясно, что меланоциты, полученные в результате дифференциации стволовых клеток меланоцитов, приводят к снижению регулятора апоптоза Bcl2 и нарушению меланогенеза из-за различных аутоиммунных процессов, включая такие действия, как оксидативный стресс. На следующем этапе происходит депигментация имеющейся пигментной области.



Контрольная группа (здоровая кожа) – Bcl2, реакция положительная, клетки окрашены в коричневый цвет.  
Об. 40 x Ок. 20.



Депигментированная кожа (витилиго, до лечения) – Bcl2, реакция отрицательная, клетки не окрашены в коричневый цвет.  
Об. 40 x Ок. 20.



Волосяные фолликулы (у больных витилиго) – Bcl2, реакция положительная, клетки окрашиваются в коричневый цвет. Об. 40 x Ок. 20.

**Рис. 4. Состояние экспрессии молекулы Bcl2 в биоптатах.**

В нашем исследовании уровни Bcl2 были ниже в депигментированном эпидермисе, чем в пигментированном эпидермисе. Из-за высоких уровней экспрессии Bcl2 меланоцитов и в результате низких уровней в кератиноцитах, возникновение низкого уровня Bcl2 в депигментированном эпидермисе может быть следствием потери меланоцитов. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших NCECS+NCORSHFS, экспрессия апоптотического белка Bcl2 в сравнении с контрольной группой была снижена в 2,5 раза ( $13,50\%$  и  $34,00\%$ ;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов, у которых изучали молекулу Bcl2 в волосах, наблюдалось повышение экспрессии Bcl2 в 1,1 раза в



сравнении с контрольной группой (34,00% против 37,00%;  $p < 0,01$ ). Не было обнаружено экспрессии молекулы Vcl2 в группе пациентов с витилиго до трансплантации и в группе, получавшей NCECS.

В группе NCECS+NCORSHFS экспрессия Vcl2 была высокой, в то время как у пациентов получавших метод NCECS, этот показатель был низким (13,50% против 0%;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования показали снижение экспрессии апоптотического белка Vcl-2 в 2,5 раза в группе пациентов, получавших NCECS+NCORSHFS, в сравнении с контрольной группой (13,50% и 34,00%;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов, у которых изучали молекулу Vcl2 в волосах, было отмечено увеличение экспрессии Vcl2 в 1,1 раза в сравнении с контрольной группой (34,00% против 37,00%;  $p < 0,01$ ).

В седьмой главе диссертации «**Оценка репигментации эпидермальных клеток после трансплантации некультуральных суспензий эпидермальных клеток и некультуральных суспензий и смесей, приготовленных из волосяных фолликулов после трансплантации**» дается сравнительная оценка степени репигментации после проведения лечения.

В исследовании приняли участие пациенты, получившие хирургические вмешательства с целью лечения витилиго ( $n=113$ ) в зависимости от стабильной продолжительности периода заболевания: до 3 месяцев – 10 пациентов; до 6 месяцев – 51 пациент; до 12 месяцев – 34 пациента и больше 12 месяцев – 18 пациентов. Уровни их репигментации показаны в следующей ниже таблице (таблица 1).

**Таблица 1**

**Стабильная продолжительность периода заболевания и состояние репигментации в зависимости от метода лечения, с применением различных методов лечения у пациентов с витилиго**

Стабильная продолжительность периода заболевания				
Общее количество больных, $n=113$	3 месяцев	6 месяцев	12 месяцев	Больше 12 месяцев
		10	51	34
После NCECS	4	26	23	10
	42,00±14,93%	51,92±4,05%	68,75±3,98%	78,5±1,67 %
После NCECS+NCORSHFS	6	25	11	8
	77,5±7,93 %	84,0±2,83 %	89,1±1,63 %	93,63±1,16 %

Результаты лечения пациентов с помощью метода NCECS показывают, что показатель репигментации был зарегистрирован в среднем 42,00±14,93% у 4 пациентов со стабильной продолжительностью до 3 месяцев; У 26 пациентов со

стабильной продолжительностью процесса до 6 месяцев –  $51,92 \pm 4,05\%$ ; У 23 пациентов со стабильной продолжительностью до 12 месяцев –  $68,75 \pm 3,98\%$ , а также у 10 пациентов со стабильной продолжительностью более 12 месяцев –  $78,5 \pm 1,67\%$ .

Средний показатель репигментации у пациентов, получавших метод NCECS+NCORSHFS, составил:  $77,5 \pm 7,93\%$  у 6 пациентов со стабильной продолжительностью до 3 месяцев; У 25 пациентов со стабильной продолжительностью до 6 месяцев –  $84,0 \pm 2,83\%$ , у 11 пациентов со стабильной продолжительностью до 12 месяцев –  $89,1 \pm 1,63\%$  и у 8 со стабильной продолжительностью более 12 месяцев –  $93,63 \pm 1,16\%$ .

**Таблица 2**

**Показатели репигментации и локализации патологического поражения после проведения лечения NCECS у пациентов с витилиго**

Общее	Локализация патологического поражения после применения NCECS			
	Лицо	Тело	Верхние конечности	Нижние конечности
N	24	13	17	9
%	38%	21%	27%	14%
Результаты	2	0	0	0
Отлично $\geq 90\%$	8%	0	0	0
Хорошо 50–89%	20 (83%)	11 (85%)	9 (53%)	5 (56%)
Удовлетворительно 20–49%	2 (8%)	2 (15%)	6 (35%)	4 (44%)
Не удовлетворительно, $\leq 20\%$	0 (0%)	0	2 (12%)	0
Оценка *	92%	85%	53%	56%

При обоих методах лечения пациенты с витилиго со стабильной продолжительностью до 3 месяцев имеют низкий уровень репигментации, чем пациенты со стабильной продолжительностью в 6 и более 12 месяцев. Данные показывают важность стабильной продолжительности заболевания, которая напрямую указывает на активность аутоиммунного процесса с короткой стабильной продолжительностью заболевания, а результат соответствует данным репигментации.

Кроме того, по данным мировой литературы, показатель эффективности лечения заболевания витилиго с результатом выше 50% оценивается как успешное. У 13 пациентов (35%) репигментация составила 75%, в 9 случаях (24%) – репигментация 50%, у 6 (16%) репигментация 25%, репигментация вообще не наблюдалась в 4 (11%) 10% и в 5 (14%).

Данные указанные в таблице 2 показывают, что после процедуры NCECS был зарегистрирован «отличный» результат с высокой степенью репигментации

депигментированной кожи в области лица, «плохой» результат наблюдался в депигментированных очагах в области руки.

Данные в таблице-3 показывают «отличные» результаты после лечения NCECS+NCORHFS с высокими показателями репигментации депигментированной кожи в области ног. Существенной разницы между пациентами с общей репигментацией в 75% не наблюдалось. Только у 3 пациентов была достигнута репигментация от 90% до 100%, и все они были в группе пациентов, получавших NCECS+NCORSHFS.

**Таблица 3**

**Показатели репигментации в зависимости от локализации патологического поражения после проведения лечения NCECS+NCORHFS у пациентов с витилиго**

Общее	Локализация патологического поражения после применения NCECS+NCORHFS			
	Лицо	Тело	Верхние конечности	Нижние конечности
N	19	13	15	3
%	38%	26%	30%	6%
Результаты	11	7	8	2
Отлично $\geq 90\%$	58%	54%	53%	67%
Хорошо 50-89%	7 (37%)	5 (38%)	6 (40%)	1 (33%)
Удовлетворительно 20-49%	1 (5%)	1 (8%)	1 (7%)	0
Не удовлетворительно $\leq 20\%$	0	0	0	0
Оценка *	95%	92%	93%	100%

Таким образом, в данном исследовании оценивалась степень репигментации у 113 пациентов, перенесших аутотрансплантацию эпидермальных клеток (меланоцитов/кератиноцитов). Можно было наблюдать, что у большинства из общего числа пациентов после лечения получили удовлетворительные результаты (75%), у 25% пациентов результат отличный и у 50% – хороший. Стабильная продолжительность процесса заболевания через 3 месяца после NCECS составила  $42,00 \pm 14,93\%$ , после NCECS+NCORSHFS –  $77,5 \pm 7,93\%$ . Показатель репигментации после NCECS составил  $63,17 \pm 2,47\%$ , после NCECS+NCORSHFS –  $85,88 \pm 1,82\%$  ( $p < 0,001$ ).



А. Состояние до лечения методом NCECS+NCORSHFS в области кисти.



Б. Состояние после лечения методом NCECS+NCORSHFS в области кисти.

**Рис. 5.**

На рисунке 5-А приведен пример пораженного витилиго поверхности кисти руки до лечения NCECS+NCORSHFS. На рисунке 5-Б показано состояние после лечения NCECS+NCORSHFS той же области руки. Отметим, что результаты были положительными и скорость восстановления пигментации пятен на поверхности кожи составила 99,0%.



Состояние до лечения методом NCECS+NCORSHFS в области бедра ноги.



Состояние после лечения методом NCECS+NCORSHFS в области бедра ноги.

**Рис. 6.**

Следует отметить, что пересадка функционально активных меланоцитов и вместе с мезенхимальными клетками волосяных фолликулов более эффективен, особенно у пациентов с сегментарным витилиго, в отличие от больных не сегментарным витилиго.

## ВЫВОДЫ

По результатам исследований по теме докторской диссертации: «Клеточные технологии в лечение витилиго» сделаны следующие выводы:

1. В нашем исследовании большинство участвовавших пациентов были в активном трудоспособном возрасте (18–40 лет). Кроме того, из общего числа пациентов этого возраста 162 женщины (47%) и 109 мужчин (31,6%). Из общего числа больных НСВ 97 (43,3%) имели акрофациальную форму (высыпания на дистальных поверхностях конечностей и лице), 77 (34,4%) имели фокальную(очаговую) форму, 46 (20,5%) – вульгарную (множественные симметричные депигментированные пятна на различных участках кожи), 4 (1,8%) пациента имели универсальную форму с площадью депигментации около 80%. Большинство пациентов с СВ (65%) сообщили о начале заболевания в возрастной группе до 30 лет, тогда как пациенты с НСВ сообщили о начале заболевания почти во всех возрастных группах с почти одинаковой частотой.

2. Средний возраст начала заболевания у пациентов СВ составил 27 лет, тогда как у пациентов НСВ этот показатель составлял - 35 лет ( $p \leq 0,05$ ), что говорит о более ранней манифестации СВ по сравнению с НСВ. По анамнестическим данным у 84 пациентов (37,5%) с НСВ первые признаки заболевания проявлялись в виде гипопигментных пятен, после регресса которых, в виде появления гипопигментных площадей, у 11 (5%) больных НСВ заболевание проявлялось в виде обесцвечивания волос. У некоторых больных в группе НСВ ( $n=56$ ; 25%) отмечались такие субъективные ощущения, как зуд и чувство жжения разной интенсивности после появления депигментных пятен.

3. Согласно анализу, в контрольной группе экспрессия белка тирозинкиназы c-kit была значительно выше и составила  $48,00 \pm 10,41\%$ , а в депигментированной коже его экспрессия не обнаружена (0%). Однако экспрессия белка тирозинкиназы c-kit в волосяных фолликулах пациентов с витилиго была такой же высокой, как и в контрольной группе пациентов, и составила  $40,5 \pm 10,01\%$ . Исследования морфогенетического белка BMP4 в коже пациентов в контрольной группе показали значительно более высокие показатели и составили  $65,0 \pm 8,46\%$ , но экспрессия данного белка в депигментированной коже не наблюдалась. Отмечена высокая экспрессия морфогенетического белка BMP4 в волосяных фолликулах пациентов с витилиго –  $53,0 \pm 10,44\%$ .

4. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших NCECS+NCORSHFS, экспрессия апоптотического белка Bcl2 была снижена в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой (13,50% и 34,00%;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов, у которых молекула Bcl2 изучалась в волосах, наблюдалось увеличение экспрессии Bcl2 в 1,1 раза в сравнении с контрольной группой (37,00% и 34,00%;  $p < 0,01$ ). В группах пациентов с витилиго до хирургической трансплантации в группе, получавшей NCECS экспрессия молекулы Bcl2 не была обнаружена. Аналогичные результаты были получены при исследовании c-kit. Результаты исследования показали, что в обеих группах пациентов с витилиго (51,00% против 1%;  $p < 0,01$ ) экспрессия белка TRP2 в группе пациентов

после трансплантации NCECS (5,00% против 51,5%;  $p < 0,05$ ) было ниже в сравнении с контрольной группой. В волосяных фолликулах (38,00% против 51,00%;  $p < 0,01$ ) и после трансплантации NCECS+NCORSHFS экспрессия белка TRP2 была значительно выше (44,50% против 51,00%;  $p < 0,001$ ). В группе пациентов витилиго экспрессия TRP2 была в 51 раз ниже, чем в контрольной группе, в то время как в группе пациентов с трансплантацией NCECS+NCORSHFS экспрессия TRP2 была в 44,5 раза выше, но не достигает контрольного уровня ( $p < 0,001$ ). Установлено, что уровень TRP2 в волосяных фолликулах было выше в 38 раз, чем при состоянии до трансплантации меланоцитов, но в 1,34 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). В свою очередь, экспрессия белка TRP2 после трансплантации NCECS+NCORSHFS была в 8,9 раза выше, чем этот показатель после трансплантации NCECS ( $p < 0,001$ ).

5. Комплексное лечение витилиго методом NCECS+NCORSHFS с клинической точки зрения эффективно и безопасно, так как его применение позволяет достичь ремиссии клиники у 88,9% пациентов. Комплексное лечение витилиго методом NCECS+NCORSHFS имеет патогенетическую основу, приводя к нормализации уровня сигнальных молекул, которые являются основным этиопатогенетическим звеном в развитии витилиго у пациентов. Применение метода NCECS+NCORSHFS в лечении больных витилиго приводит к увеличению количества меланина в очагах поражения кожи в 2,1–2,3 раза, что проявляется репигментацией в депигментных участках кожи.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 AT THE  
TASHKENTPEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD  
OF SCIENTIFICDEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY AND COSMETOLOGY**

**TOIROV BOBUR AKBAROVICH**

**CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF  
VITILIGO**

**14.00.11 - Dermatology and venereology**

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

**TASHKENT – 2021**

**The subject of doctor of science (DSc) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2020.3.DSc/Tib473.**

The doctoral (DSc) dissertation has been done in in Republican specialized scientific-practical medical center of Dermatovenereology and Cosmetology.

Abstract of the doctoral dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific council (www.tashpmi.uz) and the information-educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

**Scientific consultant:** **Ulugbek Sabiorov**  
doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Khaitov Kakhramon Najmitdinovich**  
doctor of medical sciences, docent

**Tashkenbaeva Umida Alisherovna**  
doctor of medical sciences

**Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**  
doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** **Center of the Development of Professional Qualifications of Medical Workers**

Defense will take place « 26 » March 2021 at 13<sup>00</sup> at the meeting of Scientific council number DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at adress: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusobod district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14 e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute (registration number № 525). The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14)

Abstract of dissertation sent out on « 10 » March 2021 year

(mailing report 100 on « 10 » March 2021 year)



**A.V.Alimov**  
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**E.A.Shamansurova**  
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**D.LAkhmedova**  
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor



## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The aim of the research work** is development of proposals and recommendations for improving the cellular technologies used in the treatment of vitiligo.

**The object of research work. The object of the study** were 345 patients with vitiligo and 20 healthy individuals who were under the control of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology in 2017-2020 y.

### **Scientific novelty of research work:**

for the first time in the treatment of the disease, it was proved independently of the VASI index of a high level of repigmentation during transplantation with the addition of mesenchymal cells of hair follicles to a suspension of non-cultivated epidermal cells in the area of depigmentation was proved;

in the treatment of vitiligo with a low VIDA index, the high efficiency of the transplantation method with the addition of mesenchymal cells of hair follicles to the suspension of epidermal cells was proved;

in skin biopsies obtained from depigmented areas of the skin and hair follicles in patients with vitiligo, it was proved that the indicators of signaling proteins Wnt and BMP, receptor c-kit, apoptosis factor Bcl2 and tyrosinase-related protein (TRP2) in hair follicles have higher levels than in depigmented skin;

for the first time it was proved that in the treatment of patients with vitiligo by the method of transplantation of mesenchymal cells of hair follicles with non-cultured epidermal cells in comparison with the method of transplantation of non-cultured epidermal cells in the repigmented area of skin, the content of signaling proteins Wnt and BMP, c-kit receptors and apoptosis factors Bcl2, as well as, tyrosinase-related protein (TRP2) increases;

taking into account the functional activity of melanocyte cells and increased regenerative processes in the foci of depigmentation, the pathogenetically substantiated high-tech cell transplantation method for the treatment of vitiligo has been improved.

**Implementation of the research results.** Based on scientific results obtained using cell technologies in the treatment of vitiligo:

approved guidelines "Method of transplantation of the suspension of non-cultivated hair follicle cells" was developed on the basis of improving an effective treatment system by transplanting active melanocytes and mesenchymal cells of hair follicles (guidelines of the Ministry of Health No. 8n-r/377 dated October 9, 2020). The implementation of scientific results has served to increase the effectiveness of vitiligo treatment by transplantation of active melanocytes, mesenchymal cells and hair follicles in order to ensure a specific skin color in the area of white spots;

methodical recommendations "Improvement of modern methods of treatment of vitiligo" (methodological guidelines of the Ministry of Health dated December 10, 2020 No. 8n-r/534) were developed for the implementation of treatment regimens taking into account the prevalence of the disease and the stagnation of the spreading process, depending on the area of skin lesions in patients. The introduction of scientific results contributed to the increase in the role of vitiligo indicators in the treatment of

patients with vitiligo and the effectiveness of treatment by transplantation of functionally active cells;

the results of cell technologies in the treatment of vitiligo have been introduced into health care practice, including in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, as well as in the clinical practice of dermatovenerologic dispensaries of Samarkand and Jizzakh regions (reference information of the Ministry of Health dated December 17, 2020 No. No. 8n-r / 238.). The introduction of scientific results into clinical practice has made it possible to improve the quality of treatment, improve the quality of life of patients with vitiligo through the use of new methods of diagnosis and treatment, and increase economic efficiency by reducing the duration of treatment in outpatient and inpatient conditions.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references and applications. The volume of the dissertation is 186 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Сабилов У.Ю., Эшбоев Э.Х., Тоиров Б.А. Витилиго (этиологияси, патогенези, клиникаси ва истикболли давоси). Монография. – Тошкент, 2018. – 131 б. (14.00.00)
2. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Муминова С.Р., Назарова И.И. Сигнальный путь Wnt и его значение в развитии витилиго. // Журнал «Медицинские новости». Минск, 2019.- №12. - С. 22-26. (14.00.00; №82)
3. Ulugbek Sabirov, Bobur Toirov, Firas Al-Niaimi, Fotima Azimova, Ilona Nazarova. Hair follicle stem cells for vitiligo treatment: Review. // International Journal of Pharmaceutical Research. – Salem, 2020. – №12(1). – С. 1302-1310. SJR=0,28
4. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Муминова С.Р., Абдурашидов А.А. Роль ключевых сигнальных молекул инициации меланогенеза при витилиго. // «Дерматовенерология и эстетическая медицина» – Ташкент, 2020. – №1-2. С.45-49. (14.00.00; №1)
5. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Муминова С.Р. Оценка эффективности хирургического лечения витилиго методом меланоцитарной трансплантации на основе изучения экспрессии молекулы Wnt1. // Журнал «Клиническая дерматология и венерология», – Москва, 2020; – №19(4). С. 583-587. (14.00.00; №65)
6. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Муминова С.Р. Сравнительная оценка степени стабильности заболевания при лечении витилиго различными методами трансплантации аутомеланоцитов. // «Дерматовенерология и эстетическая медицина» – Ташкент, 2020. – №1-2. С.69-72. (14.00.00; №1)
7. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. Transplantation of non-cultured automelanocytes in combination with hair follicle suspension in the treatment of vitiligo. // Central Asian Journal of Medicine. – Tashkent, 2020. №3 С. 41-50. Uzbekistan Research Online
8. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. Evaluation of efficacy of modern approaches in the treatment of vitiligo. // Central Asian Journal of Medicine. – Tashkent, 2020. №3. С. 51-64. Uzbekistan Research Online
9. Тоиров Б.А, Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В. Депигментная кожа и волосяной фолликул: исследование сигнальных путей меланобластов при витилиго. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. №4. С. 169-172. (14.00.00; №3)
10. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Муминова С.Р. Патогенетическое обоснование проведения меланоцитарной трансплантации у больных витилиго, путем изучения состояния апоптоза кожи. // Журнал «Медицинские новости». – Минск, 2020. №12. С. 70-73. (14.00.00; №82)

11. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. Muminova S. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of vitiligo by melanocytic transplantation based on the study of TRP-2 molecule expression. // International Journal of Pharmaceutical Research. – Salem, 2021 №13(1). SJR=0,28

## **II бўлим (II часть; part II)**

12. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А. Метод трансплантации суспензии некультивированных клеток наружного корневого влагалища волосяных фолликулов / Методические рекомендации. – Ташкент, 2020.– С. 25.

13. Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А. Витилиго касаллигини замонавий даволаш тартибини такомиллаштириш / Услубий тавсиянома. – Ташкент, 2020.– С. 25.

14. Сабилов У.Ю., Эшбоев Э.Х., Тоиров Б.А. Фотохимётерапия услуби билан витилигони даволаш // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 2018. – С.62.

15. Сабилов У.Ю., Эшбоев Э.Х., Тоиров Б.А. Витилиго касаллигининг ташхиси. солиштирма ташхис // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 2018. – С.64.

16. Сабилов У.Ю., Эшбоев Э.Х., Тоиров Б.А. Витилиго касаллигининг тизимли давоси // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 2018.- С.65.

17. Сабилов У.Ю., Эшбоев Э.Х., Тоиров Б.А. Витилиго касаллигининг истикболдаги даво усуллари // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 2018. – С.66.

18. Сабилов У.Ю., Эшбоев Э.Х., Тоиров Б.А. Витилигонинг генетик аспектлари ва ирсий мойиллик тўғрисида // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 2018. – С.68

19. Sabirov U., Toirov B. Transplantation of Non cultured Epidermal Cell Suspension in Vitiligo // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 2019. – С.160.

20. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. The importance of compatible diseases in vitiligo // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Greece, 2020. – С.49.

21. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. The sustainability of the disease in vitiligo affects its treatment efficiency // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Greece, 2020. – С.51.

22. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. Comparative analysis of autologous melanocyte transplantation in vitiligo // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Greece, 2020. – C.53.

23. Sabirov U., Azimova F., Toirov B., Muminova S. Signaling pathways of neural crest cells in the differentiation of melanocytes in vitiligo // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Greece, 2020. – C.56.

24. Sabirov U., Azimova F., Toirov B., Muminova S. The study of the expression of the wnt1 molecule in vitiligo treatment // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Greece, 2020. – C.58.

25. Toirov B. The importance of evaluating vitiligo with VASI and VIDA // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Barcelona, 2020.- C.44.

26. Sabirov U., Azimova F., Toirov B., Nazarova I. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of vitiligo by melanocytic transplantation based on the study of trp-2 molecule expression // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – London, 2020. – C.116.

27. Sabirov U., Azimova F., Toirov B. Transplantation of non-cultured automelanocytes with hair follicles suspension for treatment patients with vitiligo // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. – Stockholm, 2020. – C.54.



Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (4 март 2021 йил).



Босишга рухсат этилди: 9 март 2021 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 3,5 Адади: 100. Буюртма: № 11.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.