

VITILIGO KASALLIGIDA IMMUNOLOGIK O'ZGARISHLARNING AHAMIYATI

Muhiddinov Hamro Fayzullo o'g'li

Buxoro innovatsion tibbiyot instituti 2-
bosqich talabasi

Anotatsiya: Ushbu maqolada vitiligo kasalligida muhim ahamiyatga ega bo'lgan immunologik jarayonlarning roli to'g'risida bugungi kun ilm-fan erishgan yutuqlarning natijalari qamrab olingan. To'qimada melanosit apoptozi yoki uning faoliyatini susaytiruvchi promotorlar sifatida ishtirok etuvchi hujayra va to'qima gormonlari - sitokinlarni aniqlash ustida olib boriladigan tekshiruvlar o'rganib chiqiladi. Yig'ilgan ma'lumotlar kasallik etiopatogenezini o'rganishda ahamiyatga ega bo'lgan ma'lumotlar uchun asosiy manba bo'lib xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: vitiligo, apoptoz, immunopatogenez, sitokin, oksidativ stress

Vitiligo orttirilgan murakkab gipomelanoz teri kasalligi bo'lib, epidermisdagi melanositlar funksiyasi buzilishi natijasida oqish-sutsimon dog'lar hosil bo'lishi bilan xarakterlanadi [3, 4]. Vitiligo multifaktorial va poligen xarakterdagi genetik va genetik bo'lmagan omillar natijasida kelib chiqadi. Bizning ilmiy ma'lumotlar asosan autoimmun, oksidativ stress, genetik va neyrokimyoviy gipotezalarga asoslangan. Vitiligo o'choqlarida melanositlar destruksiyasi bevosita antimelanositar tanachalarning ko'payishi, T-limfositlar (CD4+/CD8+ va IL) disbalansi va faoliyatidagi nuqsonlarga bog'liq [10, 11].

Vitiligo kasalligining o'rganilishi kerak bo'lgan patogenetik xarakterli xususiyati bu melanositlarning yo'qolishi bilan bog'liq. Bu kasallik o'z navbatida teri depigmentatsiyasi hosil bo'lishi bilan bemorning hayot sifati ko'rsatkichiga ta'sir ko'rsatadi. Yallig'lanish va sitotoksik immunitet reaksiyalarining kuchayishi, neuropeptidlar, mikrovaskulyar anomaliyalar, melanositlar va keratinotsitlar faoliyatidagi ichki anomaliyalar, shuningdek, oksidlovchi stress rolini hisobga olgan holda kasallikning patogenezini tushuntirish uchun bir nechta nazariyalar taklif qilingan [2].

So'nggi o'n yilliklarda bemor tahlillari, shuningdek in vitro va in vivo modellari bo'yicha klinik, asosiy va translyatsion tadqiqotlar kasallikning patofiziologiyasi haqidagi tushunchamizni sezilarli darajada yaxshiladi va uning murakkabligini ko'rsatdi. Bunday taraqqiyot kasallikning rivojlanishini to'xtatish va repigmentatsiyani oshirish uchun tegishli terapevtik maqsadlar va davolash usullarini aniqlash uchun juda muhimdir [6, 10].

Vitiligoda melanotsitlarning yo'qolishi doimiy T-limfositlar infiltratsiyasi bilan bog'liq kechadi. Infiltratsiyaga olib keluvchi sabablar ham bunda muhim ahamiyatga ega bu bo'lishi mumkin, atrof-muhit omillari, genetik polimorfizmlar, metabolik o'zgarishlar va autoimmun jarayonlar. Umumiy olganda, stress ta'sirga nisbatan epidermal hujayralarning ortiqcha mahsulotlarni ishlab chiqarish orqali xabar berishi tug'ma immun tizimni qo'zg'atib jarayonlar borishi o'z-o'zidan immun javob xossalari orqali vitiligoda melanositlar yo'qolishiga olib keladi. Tug'ma immunitetning zararlangan genetik informatsiyani aniqlash retseptorlari mavjud va yallig'lanish-autoimmun holatda ishtirok etadi [5, 7].

So'nggi o'n yil ichida amalga oshirilgan klinik, tajriba va fundamental tadqiqotlar vitiligo patofiziologiyasida yangi terapevtik tushunchalarni sezilarli darajada yaxshiladi. Natijada kasallikni samarali davolash uchun istiqbollar paydo bo'lmoqda. Vitiligo - bir necha komponentlar shu jumladan, atrof-muhit bilan bog'liq murakkab kasallik ekanligi, melanositlarda yashiringan muammo-sirni o'rganish uchun zaruriyatni qoldiraveradi. Bunday komponentlar bo'lishi mumkin triggerlar, genetik moyillik, oksidlovchi stressning kuchayishi va abnormal immun va yallig'lanish jarayonlari. Vitiligo epidermal melanotsitlarning, shunga qaramay, bir nechta hujayralarning immun va immun bo'lmagan o'zgarishlar ta'sirida yo'qolishi bilan tavsiflanadi [9,12,13].

Genetic izlanishlar natijasida ajratilgan 308 G/a gen polimorfizmi promotor geni bu TNF-a sitokinining bevosita qondagi miqdori oshishiga bog'liq va bu kasallik rivojlanishi uchun xavf omili bo'la oladi. (Wu et al., 2015) Vitiligo patogenezida gen polimorfizmini o'rganishda (Saatov B.T. 2016) bir necha

patologik allellar ham vitiligo bilan og'rigan bemorlarda aniqlangan shulardan, rs1800629 geni TNF-a geni polimorfizmi. Bu genning xarakterli xususiyati sog'lom odamlarda va vitiligo bemorlarda gen allellari va genotiplarning xilmaxilligi mavjud. Bunda tasodifiy allel polimorfizmining tarqalish chastotasi vitiligo bilan og'rigan bemorlarda TnF-a genida 2,2 barobar yuqori ekanligi aniqlangan. Vitiligoda rs1800629 geni TNF- α polimorfizmida allel genning tashilishi rivojlanish xavfiga katta hissa qo'shishi mumkin.

Autoimmun kasalliklar ham uzoq vaqtlardan buyon tabiiy immun jarayonlarning buzilishi sifatida qaraladi, vitiligo ham bundan istisno emas. Vitiliginoz teri va qon tahlillarida hujayraviy immunitetning genetik va transkriptom genlari modulatsiyasi va akkumulyatsiyasini isbotlovchi dalillar mavjud. Tabiiy immun mexanizmlari va stress, Kebner fenomeni, infeksiyalar yoki bo'lmasa ikkilamchi orttirilgan immun javobning faollashuvi o'rtasida ko'prik vazifasini PAMP va DAMP faollashuvi bajaradi. Ushbu ma'lumotlar davolash va birlamchi, ikkilamchi kasallikni oldini olishda to'g'ri yondashuvda muhim ahamiyatga ega.

NK hujayralari. NK hujayralari tug'ma va adaptiv o'rtasidagi ko'prik sifatida tasvirlangan. Ular erta va kuchliligi bilan ajralib turadi IFN γ ishlab chiqarish. Yuqorida muhokama qilinganidek, transkripsiya ma'lumotlaridir. Vitiligoda tug'ma immunitetning yordamchi roli birinchi navbatda asoslanadi. NK hujayra funktsiyasi bilan bog'liq bo'lgan differentsial gen ifodasi bo'yicha, faollik va sitotoksiklik (10, 11). Bu deyarli uzoq vaqtdan beri ma'lum 30 yil ichida aylanma NK hujayralarining ko'payishi kuzatiladi ularning ifodalarida anormalliklarga ega bo'lgan vitiligo bilan og'rigan bemorlarning qoni CD158a ingibitor retseptorlari va ularning faolligi [34-37], hali ularning vitiligo teridagi roli yaqin vaqtgacha o'rganilmagan edi. Sitotoksik NK hujayralari sonining ko'payishini tasdiqladilar nafaqat qonda, balki vitiligo bilan og'rigan bemorlarning terisida ham sog'lom nazorat bilan solishtirganda, asosan zararlanmaganlarda teri [37]. Bundan tashqari, vitiligo NK hujayralari ancha sezgir stress, stressdan keyin ko'proq miqdorda IFN γ ishlab chiqarish, va uzoq

muddatli adaptivlikni boshlashda bevosita ishtirok etadilar melanotsitlarga qarshi immunitet.

Tug'ma limfoid hujayralar. Tug'ma limfoid hujayralar (ILK) IL-12, IL-15 va IL-18 ga javoban ular IFN γ ni ajratadilar vitiligo sitokin. Biz yaqinda namoyish qildik vitiligoda ILC1 (lekin ILC2 yoki ILC3 emas) mavjudligining ortishi qon va teri va bu hujayralar IFN γ ning dastlabki manbai bo'lishi kerak, erta melanotsitlar apoptozi va undan keyingi jarayonlarda ishtirok etadi. T-hujayra vositachiligida melanotsitlarni yo'q qilish. Stress ta'siriga nisbatan epidermal hujayralarning ortiqcha mahsulotlarni ishlab chiqarishi orqali xabar berishi tug'ma immune tizimni qo'zg'atishi jarayonlari borishi autoreaktiv immune javob xossalari orqali vitiligoda melanositlar yo'qolishiga olib keladi. Epidermis hujayralari, melanositlar va Langergans hujayralari dendritic hujayralar sifatida tasniflanadi. Asosiy antigen hosil qiluvchi hujayralar (APCs) esa dermal dendritic hujayralar bo'lib Langergans hujayralar bilan muhim bog'langan. APCs begona antigenni hujayra ichiga endositoz va fagositoz usulida kiritadi va antigen peptidlarni hosil qiladi. APCs glikoprotein biriktirgandan so'ng MHC class II ga aylanadi va begona antigen oqsili bilan murakkab birikma T limfosit antigeni hosil bo'ladi. Jarayon davomida melanositlar asosiy APCsni chetlab, MHC class II bilan IFN γ stimulatsiyasi orqali bog'lanadi [15,16,17]. Fagositoz melanositlarda ham sodir bo'ladi. Le Poole va boshqalarning ma'lumotlariga ko'ra melanositlar fagositoz qila oladi, buni 1 μ m latexda tekshirdi va keratinositlarni aniqladi [18]. Le Poole va boshq. melanositlar T limfositlar nishon hujayralari kabi antigenni qayta ishlab chiqish va fagositoz qilingan antigenni taqdim qilish xususiyatiga ega [15]. Melanositlar hujayralararo bog'lovchi omil (intercellular adhesion factor ICAM-1) bilan immun tizimidagi hujayra-hujayra bog'lanishlarida dendritic hujayralar va CD40 kabi orttirilgan immun tizim faoliyatida ishtirok etadi [17,19,20,21]. APCs bilan melanositlar cytokinlar IL-1 α , IL-1 β , IL-8 va TGF- β 1 hosil qilib immun javobni faollashtiradi [22,23,24]. Ushbu topilmalar melanotsitlarning antigen taqdim qiluvchi hujayralar sifatidagi rolini ko'rsatadi.

Melanotsitlar, shuningdek, antigen qayta ishlashga qodir bo'lgan immunokompetent hujayralar sifatida taklif qilingan, birgalikda faollashtiruvchi to'qima gormonlarini va IFN γ ni keyinchalik sitotoksik T- limfotsitlarni bevosita stimulyatsiya orqali rag'batlantiradi [31,32]. B-isoform (CXCR3B) melanositlar zararlangan sohada xemokin retseptori va melanositlar ekspressiyasining oshishiga olib kelishi yaqinda o'rganilgan va bu retseptorlar melanotsitlarga qarshi immunitetda muhim rol o'ynaydi. So'nggi izlanishlar ko'rsatishicha tug'ma immun javobi va melanositlar faoliyatida ham uzviy aloqalar mavjud pDCs, NK hujayralar va ILC1 antigen hosil qiluvchi melanositlar faoliyatini kuchaytiradi va bu kasallik boshlanishi uchun zamin yaratadi, bu hujayralarni terapevtik aralashuv uchun ideal asosiy nishonga aylantirish kata ahamiyatga ega.

Melanotsitlarning yo'qolishi vitiligoning patogenetik belgisidir. Terining progressiv depigmentatsiyasi bemorlarning hayot sifatiga yuqori salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bugungi kunga kelib, vitiligo terapevtik muammo bo'lib qolmoqda. Yallig'lanish va sitotoksik immunitet reaksiyalarining kuchayishi, neuropeptidlar, mikrovaskulyar anomaliyalar, melanotsitlar va keratinotsitlar yopishishidagi ichki anomaliyalar, shuningdek oksidlovchi stressning rolini hisobga olgan holda kasallikning patogenezini tushuntirish uchun bir nechta nazariyalar taklif qilingan [2]. So'nggi o'n yilliklarda bemor namunalari, shuningdek in vitro va in vivo modellari bo'yicha klinik, asosiy va translyatsion tadqiqotlar kasallikning patofiziologiyasi haqidagi tushunchamizni sezilarli darajada yaxshiladi va uning murakkabligini ta'kidladi. Bunday taraqqiyot kasallikning rivojlanishini to'xtatish va repigmentatsiyani keltirib chiqarish uchun tegishli terapevtik maqsadlar va davolash usullarini aniqlash uchun juda muhimdir. "Vitiligo immunologiyasi" - bu vitiligo bilan bog'liq immunitet yo'llarining patofiziologik nuqtai nazardan qo'shimcha jihatlariga qaratilgan. Melanositlarning yo'qolishiga olib keladigan mexanizmlar orasida genetik moyillik va atrof-muhitni qo'zg'atuvchi omillar, shuningdek metabolik va immun o'zgarishlar mavjud [3,4]. Pu. va boshqalarda tavsiya etganidek, epigenetik modifikatsiyalar vitiligo patogenezida ham ishtirok etishi mumkin. Bu vitiligoda

melanotsit hujayralarida oksidlanish-qaytarilish, yallig'lanish yoki pigmentatsiya jarayonlarida ishtirok etadigan asosiy genlarning o'zgartirilgan darajasini aniqlaydigan tadqiqot. Nashr qilingan tadqiqotlarning aksariyati segmental bo'lmagan vitiligoda (yoki vitiligo) immun javobning roliga qaratilgan bo'lib, bu klinik shakllarning taxminan 90% ni tashkil qiladi; segmentar vitiligo kamroq o'rganilgan. O'z sharhlarida Speekkaert va boshqalar. segmentar vitiligoda autoimmunitetning rolini ta'kidlaydi. Ehtimol somatik mutatsiyani tashuvchi melanotsitlarga qarshi aloxida immun javob yuzaga keladi [5]. Haqiqatan ham, Yang va boshqalar tomonidan ko'rsatilgandek, segmentar vitiligoning segmentar bo'lmagan vitiligoga qarshi lezyonli terisining transkriptomik tahlili tartibga solinmagan immun yo'llaridagi o'xshash o'zgarishlarni ko'rsatdi.

Tug'ma immunitet reaksiyasi kasallikning boshlanishi uchun muhimdir. Jadeja va boshqalar. Oksidlanish stressi va vitiligodagi autoimmunitetning rivojlanishi o'rtasidagi ko'prik sifatida endoplazmatik retikulum stressidan kelib chiqqan ochilgan oqsil reaksiyasining rolini muhokama qiladi. Xavfli signallar (DAMP va PAMP) vitiligo patogenezida tug'ma immunitet hujayralarining roli bilan birga Boniface va boshqalar tomonidan ko'rib chiqiladi, bu adaptiv T-hujayra immun javoblarining keyingi faollashuvi uchun muhim bo'lib, melanotsitlarning yo'qolishiga olib keladi. Darhaqiqat, vitiligo bilan og'rigan bemorlarning terisiga infiltratsiya qiluvchi CD8+ T hujayralari sitotoksik faolligi va 1-toifa sitokinlarni, xususan, IFN γ va TNF α ni chiqarish orqali melanotsitlarning yo'qolishida bevosita rol o'ynaydi [6,7]. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlar, shuningdek, IL-15 retseptorlari, CXCR3 va NKG2D ni ifodalovchi doimiy xotira T hujayralarining rolini tasvirlab berdi va bu kichik to'plamni maqsad qilib qo'yish kasallikning rivojlanishini oldini olish va davolanishdan keyin repigmentatsiyani saqlab qolish uchun muhim [2,8]. Shu nuqtai nazardan, Plaza-Rojas va Gevara-Patiño NKG2D / NKG2D ligand o'qining rolini muhokama qiladi va Willemsen va boshqalar. vitiligoda PD-1/PD-L1 o'qini nishonga olishning dolzarbligini o'rgandi. Tolerantlikning buzilishi autoimmunitetning o'ziga xos belgisidir va oldingi tadqiqotlar bemorlarda

tartibga soluvchi T hujayralari funksiyasi va / yoki sonining buzilishini tavsiflaydi [9,10]. Muxatayev va boshqalar o'zlarining original maqolalarida vitiligo rivojlanishiga moyil bo'lgan klinikagacha model qilingan sichqoncha modelida CAR Treglarni terapevtik strategiya sifatida qo'llash imkoniyatlarini o'rganib chiqdi. Mexanik va translyatsion tadqiqotlarni o'tkazish uchun tegishli in vitro va in vivo preklinik modellardan foydalanishning ahamiyati Katz va Xarris sharhida bayon etilgan. Vitiligoning o'z-o'zidan rivojlanishi bilan hayvon modellari inson kasalligining murakkabligini to'liq tushunish uchun maqbul emas. Ularning seriyalarida Egbeto va boshqalar itlar va odamning autoimmun pigmentar kasalliklari o'rtasidagi o'xshash immunitet profilini tasvirlab berdi, bu bir modeldagi topilmalar boshqasiga tegishli bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi.

Xulosa qilib aytganda, vitiligo patogenezida autoimmun jarayonlarning muhim roli endi yaqqol ko'rinib turibdi, bu JAK ingibitorlari kabi immun javobga qaratilgan dorilarning samaradorligini baholash bo'yicha yaqinda o'tkazilgan klinik tadqiqotlar misolida ko'rsatilgan [11,12]. Shunga qaramay, dori samaradorligini baholash bemorlarni alohida terapevtik boshqarish uchun muhimdir. Yang va boshqalar. terapiyaga ijobiy javob berish bilan bog'liq tug'ma va adaptiv immun javoblarning biomarkerlarini aniqladi. Shuningdek, yangi davolash usullari vitiligoning uzoq davom etadigan repigmentatsiyasiga olib keladimi yoki kasallikning qaytalanishini oldini olish uchun parvarishlash terapiyasi talab qilinadimi yoki yo'qligini baholash muhimdir.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. // *Lancet* 2015;386:74-84. DOI 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
2. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol* 2020;38:621-48. DOI 10.1146/annurev-immunol-100919-023531
3. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al.. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15011. 10.1038/nrdp.2015.11
4. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. // *Clin Rev Allergy Immunol*

2018;54:52-67. DOI 10.1007/s12016-017-8622-7

5. Van Geel N, Mollet I, Brochez L, Dutré M, De Schepper S, Verhaeghe E, et al.. New Insights in Segmental Vitiligo: Case Report and Review of Theories. // *Br J Dermatol* 2012;166:240–6. DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10650.x
6. Boniface K, Seneschal J. Vitiligo as a Skin Memory Disease: The Need for Early Intervention With Immunomodulating Agents and a Maintenance Therapy to Target Resident Memory T Cells. // *Exp Dermatol* 2019;28:656–61. DOI 10.1111/exd.13879