

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НЕСЕГМЕНТАРНОМ ВИТИЛИГО: НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ

Хамидова Манзурахон Аббор кизи

Резидент магистратуры 1 курса кафедры «Дерматовенерологии и косметологии» Самаркандского государственного медицинского университета. Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18, sammi@sammi.uz
E-mail: khamidovamanzurakhon@gmail.com

Нарзикулов Рустам Мардонович

Самаркандский государственный медицинский университет. Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18, sammi@sammi.uz
<https://orcid.org/0009-0008-8082-8620>
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18074647>

Аннотация:

Актуальность. Несегментарное витилиго является хроническим полиэтиологическим заболеванием, распространённость которого растёт во всём мире, особенно в регионах с высокой инсоляцией, таких как Самаркандская область. Заболевание характеризуется сложным иммунометаболическим патогенезом, включающим активацию Th1-опосредованного воспаления, повышение уровня CXCL10 и IFN- γ , выраженный оксидативный стресс и метаболические нарушения. Недостаточная изученность взаимосвязи иммунных, метаболических и антиоксидантных показателей с клиническими проявлениями витилиго, а также региональные особенности факторов риска определяют высокую актуальность дальнейших исследований в данной области.

Цель исследования. оценить взаимосвязь иммунометаболических маркеров с клиническими проявлениями несегментарного витилиго (НВ) у пациентов Самаркандской области и определить наиболее информативные биомаркеры активности заболевания.

Материалы и методы. проведено одноцентровое поперечное исследование, включившее 112 пациентов с диагнозом НВ и 40 здоровых добровольцев. Оценивали клинические индексы VASI и VIDA, фототип по Фицпатрику, длительность заболевания. Лабораторные параметры включали уровни IFN- γ , IL-6, TNF- α , хемокина CXCL10 (ИФА), субпопуляции CD4⁺/CD8⁺/NK-клеток (проточная цитометрия), показатели оксидативного стресса (МДА, СОД, ГПО), метаболические индексы (липидный профиль, НОМА-IR), витамин D. Статистический анализ включал t-тест, корреляционный анализ Пирсона и ROC-анализ ($p < 0,05$).

Результаты. пациенты с НВ имели выраженную активацию Th1-опосредованного иммунного ответа: IFN- γ , CXCL10, IL-6 и TNF- α были значительно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). CXCL10 показал наилучшую диагностическую способность активности заболевания (AUC = 0,91) и высокую корреляцию с индексами VASI и VIDA. Установлено значимое усиление оксидативного стресса: уровень МДА был увеличен более чем в 2,3 раза, а активность СОД и ГПО снижена на 35–42 %. Показатели МДА и СОД коррелировали с клиническими индексами ($r = 0,55$ и $r = -0,49$ соответственно). У 36,7 % пациентов выявлена инсулинорезистентность, ассоциированная с повышенными уровнями IL-6 и CXCL10. Гиповитаминоз D обнаружен в 71 % случаев и сочетался с более выраженной воспалительной активностью.

Заключение. несегментарное витилиго у пациентов Самаркандской области имеет выраженный иммунометаболический профиль, характеризующийся активацией Th1-воспаления, нарушением антиоксидантной защиты и метаболическим дисбалансом. CXCL10 является наиболее информативным биомаркером активности витилиго. Комплексная оценка иммунометаболических параметров может использоваться для объективизации степени активности заболевания и персонализации лечебной тактики.

Ключевые слова: витилиго; несегментарное витилиго; иммунометаболизм; CXCL10; IFN- γ ; IL-6; TNF- α ; оксидативный стресс; МДА; СОД; ГПО; инсулинорезистентность; НОМА-IR; витамин D; VASI; VIDA.

INTERRELATIONSHIP OF IMMUNOMETABOLIC MARKERS AND CLINICAL MANIFESTATIONS IN NON-SEGMENTARY VITILIGO: USING THE SAMARKAND REGION POPULATION AS AN EXAMPLE

Khamidova Manzurakhon Abror kizi

Resident of the 1st year master's program of the Department of "Dermatovenereology and Cosmetology" of Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city, Amir

Temur street, 18, sammi@sammi.uz

E-mail: khamidovamanzurakhon@gmail.com

Narzikulov Rustam Mardonovich

Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city,

Amir Temur street, 18, sammi@sammi.uz

<https://orcid.org/0009-0008-8082-8620>

Abstract:

Relevance: Non-segmental vitiligo is a chronic polyetiological disease, the prevalence of which is increasing worldwide, especially in regions with high insolation, such as the Samarkand region. The disease is characterized by a complex immunometabolic pathogenesis, including the activation of Th1-mediated inflammation, increased levels of CXCL10 and IFN- γ , pronounced oxidative stress, and metabolic disorders. The insufficient study of the relationship between immune, metabolic, and antioxidant indicators with the clinical manifestations of vitiligo, as well as the regional features of risk factors, determine the high relevance of further research in this area.

Study Objective: To assess the relationship between immunometabolic markers and the clinical manifestations of non-segmental vitiligo (NV) in patients in the Samarkand region and to identify the most informative biomarkers of disease activity.

Materials and methods. A single-center cross-sectional study was conducted, involving 112 patients diagnosed with NV and 40 healthy volunteers. VASI and VIDA clinical indices, Fitzpatrick phototype, and disease duration were assessed. Laboratory parameters included levels of IFN- γ , IL-6, TNF- α , CXCL10 chemokine (ELISA), CD4+/CD8+/NK cell subpopulations (flow cytometry), oxidative stress indicators (MDA, SOD, GPO), metabolic indices (lipid profile, HOMA-IR), vitamin D. Statistical analysis included t-test, Pearson correlation analysis, and ROC analysis ($p < 0.05$).

Results. patients with NV had pronounced activation of the Th1-mediated immune response: IFN- γ , CXCL10, IL-6, and TNF- α were significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). CXCL10 demonstrated the best diagnostic ability for disease activity (AUC = 0.91) and a high correlation with VASI and VIDA indices. A significant increase in oxidative stress was established: MDA levels increased by more than 2.3 times, and the activity of SOD and GPO

decreased by 35-42%. MDA and SOD indicators correlated with clinical indices ($r = 0.55$ and $r = -0.49$ respectively). In 36.7% of patients, insulin resistance associated with elevated levels of IL-6 and CXCL10 was detected. Hypovitaminosis D was detected in 71% of cases and was combined with more pronounced inflammatory activity.

Conclusion. non-segmental vitiligo in patients of the Samarkand region has a pronounced immunometabolic profile characterized by the activation of Th1-inflammation, impaired antioxidant defense, and metabolic imbalance. CXCL10 is the most informative biomarker of vitiligo activity. A comprehensive assessment of immunometabolic parameters can be used to objectify the degree of disease activity and to personalize treatment tactics.

Keywords: vitiligo; non-segmental vitiligo; immunometabolism; CXCL10; IFN- γ ; IL-6; TNF- α ; oxidative stress; MDA; SOD; GPO; insulin resistance; HOMA-IR; vitamin D; VASI; VIDA.

ВВЕДЕНИЕ

Несегментарное витилиго (НВ) представляет собой хроническое аутоиммунно-опосредованное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся разрушением меланоцитов и формированием депигментированных очагов различной формы и протяжённости [1,2]. Заболевание имеет мультифакторный патогенез, включающий генетические, иммунные, метаболические и экологические компоненты, а распространённость витилиго в мире варьирует от 0,5 до 2 %, достигая более высоких значений в регионах с интенсивной инсоляцией и выраженными климато-географическими факторами риска [3,4]. Для Узбекистана, и в частности Самаркандской области, характеризующейся жарким климатом, высоким уровнем ультрафиолетовой экспозиции и неоднородным этнодемографическим составом, проблема витилиго приобретает особую актуальность.

Современные представления о патогенезе НВ подчёркивают ведущую роль Т-клеточной аутоиммунности, опосредованной дисбалансом Th1/Th17-ответа, гиперпродукцией IFN- γ и активацией оси IFN- γ -CXCL10, которая способствует рекрутированию цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов в область поражения и разрушению меланоцитов [5–7]. Многочисленные исследования демонстрируют, что CXCL10 является не только маркером активности, но и ключевым медиатором прогрессирования витилиго, влияя на тяжесть клинического течения и формирование новых очагов депигментации [8,9]. Одновременно отмечается вовлечение провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и IL-17, усиливающих локальное воспаление, повреждение меланоцитов и оксидативный стресс [10].

Значительную роль в патогенезе НВ также играет системное нарушение метаболического статуса. Показано, что у пациентов с витилиго чаще встречаются дислипидемия, ожирение, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность, что свидетельствует о существовании иммунометаболического фенотипа заболевания [11,12]. Инсулинорезистентность может усиливать воспалительные процессы через IL-6-зависимые и TNF- α -опосредованные механизмы, что подтверждается корреляциями между HOMA-IR, цитокиновым профилем и распространённостью заболевания [13].

Оксидативный стресс является одним из фундаментальных звеньев патогенеза витилиго. У пациентов отмечается снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД, ГПО, каталазы), повышение уровня малонового диальдегида (МДА), нарушение

митохондриальной функции меланоцитов и снижение устойчивости к активным формам кислорода (АФК) [14,15]. Это приводит к повреждению меланоцитов, нарушению меланогенеза и усилению аутоиммунной агрессии, что дополнительно связано с гиповитаминозом D, распространённым среди населения регионов с высокой температурной нагрузкой и низкой культурой фотопротекции [16].

Несмотря на интенсивное развитие исследований в последние годы, остаётся недостаточно изученным вопрос о взаимосвязи иммунометаболических маркеров (цитокинов, хемокинов, параметров антиоксидантной защиты, метаболических индексов) с клиническими проявлениями витилиго, особенно с учётом региональных особенностей конкретной популяции. Среди жителей Самаркандской области отмечается повышенная распространённость системного воспаления, дефицита витамина D, метаболических нарушений и высокой инсоляционной нагрузки, что делает изучение данного вопроса научно обоснованным и клинически значимым [17].

Цель исследования: оценить взаимосвязь иммунометаболических маркеров с клиническими проявлениями несегментарного витилиго у пациентов Самаркандской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое поперечное клиничко-лабораторное исследование, выполненное на базе кожно-венерологического отделения клиники Самаркандского государственного медицинского университета в 2023–2025 гг. Критерии включения: диагноз «несегментарное витилиго», подтверждённый дерматологом, возраст 18–60 лет, отсутствие системной терапии в течение ≥ 3 месяцев.

Критерии исключения: сегментарное витилиго, тиреоидит Хашимото в стадии декомпенсации, беременность, тяжёлые сопутствующие инфекции.

Обследовано: $n = 112$ пациентов с НВ, контрольная группа — 40 здоровых добровольцев.

Клиническая оценка: индекс распространённости заболевания VASI, индекс активности VIDA, фототип по Фицпатрику, длительность заболевания.

Определены уровни в сыворотке: IFN- γ , IL-6, TNF- α — методом ИФА, CXCL10 — высокочувствительным ИФА, CD4+, CD8+, NK-клетки — проточная цитометрия.

Окислительный стресс и антиоксидантная защита: МДА (малоновый диальдегид), СОД, ГПО — спектрофотометрически.

Метаболические показатели: липидный профиль (ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), НОМА-IR, уровень витамина D.

Статистическая обработка: Уровень значимости $p < 0,05$. Используются: t-тест, корреляционный анализ Пирсона, ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические характеристики. Средний возраст: $34,9 \pm 9,6$ лет. Длительность заболевания: $6,2 \pm 3,1$ лет. Прогрессирующее течение зарегистрировано у 57,1 % пациентов ($VIDA \geq +2$). Средний VASI: $8,6 \pm 4,3$ %.

Иммунологические нарушения. Отмечено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с НВ по сравнению с контролем:

Показатель	НВ	Контроль	p
IFN- γ (пг/мл)	$42,8 \pm 7,5$	$18,2 \pm 5,1$	$<0,001$

СХСL10 (пг/мл)	392 ± 84	112 ± 45	<0,001
IL-6 (пг/мл)	7,4 ± 2,1	2,5 ± 1,2	<0,01
TNF-α (пг/мл)	19,5 ± 4,8	9,9 ± 3,2	<0,001

Таблица 1. Иммунологические маркеры у пациентов с несегментарным витилиго и в контрольной группе

В таблице представлены сравнительные уровни ключевых провоспалительных цитокинов (IFN-γ, СХСL10, IL-6, TNF-α) у пациентов с несегментарным витилиго (НВ) и у здоровых лиц контрольной группы. Достоверные различия между группами подтверждают участие Th1-опосредованного иммунного ответа и хемокин-цитокинового дисбаланса в патогенезе витилиго. Статистическая значимость различий указана значениями *p*, рассчитанными с использованием *t*-теста Стьюдента.

Оксидативный стресс. МДА увеличен более чем в 2,3 раза (*p*<0,001), СОД и ГПО снижены на 35–42 %. Корреляции: МДА ↔ VASI: *r* = 0,55, СОД ↔ VIDA: *r* = -0,49.

Метаболические нарушения. У пациентов выявлены: повышение ЛПНП и ТГ (*p*<0,05), снижение витамина D в 71 % случаев, повышенный НОМА-IR у 36,7 %.

Инсулинорезистентность была связана с: тяжёлым прогрессированием (VIDA ≥ +3), более высоким уровнем IL-6 (*r* = 0,41), повышенным СХСL10 (*r* = 0,47).

ROC-анализ. Лучшие маркеры активности заболевания: СХСL10 (AUC = 0,91) — высокий прогностический уровень, IFN-γ (AUC = 0,84), МДА (AUC = 0,79).

Обсуждение. Полученные данные подтверждают ключевую роль нарушений иммунной регуляции и метаболического дисбаланса в патогенезе несегментарного витилиго у пациентов Самаркандской области. Высокие уровни IFN-γ и СХСL10 согласуются с концепцией «Th1-опосредованной цитотоксичности» меланоцитов, описанной в работах Harris J. и др. [7,8]. Выявленные корреляции между СХСL10 и индексами активности заболевания (VIDA, VASI) позволяют рассматривать его как надёжный маркер прогрессирования НВ.

Оксидативный стресс также оказался значимо выраженным, что подтверждает теорию о митохондриальной дисфункции меланоцитов и их повышенной чувствительности к АФК [9–11]. Снижение активности СОД и ГПО может отражать истощение антиоксидантной защиты и усиливать иммунное воспаление.

Метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гиповитаминоз D, дислипидемия) могут играть синергичную роль в развитии хронического воспаления, активируя IL-6 и TNF-α зависимые пути. Это объясняет обнаруженную взаимосвязь между НОМА-IR и иммунными маркерами активности заболевания.

Таким образом, иммунометаболический профиль пациентов Самаркандской области обладает выраженной спецификой, вероятно связанной с высокой инсоляцией, климатической нагрузкой и этногенетическими особенностями населения региона.

ВЫВОДЫ

Несегментарное витилиго у пациентов Самаркандской области характеризуется выраженной активацией Th1-опосредованного иммунного ответа, что подтверждается значительным повышением уровней IFN-γ, СХСL10, IL-6 и TNF-α по сравнению с контрольной группой (*p*<0,001). Наиболее информативным маркером активности

заболевания является CXCL10 (AUC = 0,91), демонстрирующий тесную взаимосвязь с клиническими индексами VIDA и VASI.

Оксидативный стресс играет ключевую роль в прогрессировании витилиго: у пациентов отмечено более чем двукратное увеличение уровня МДА ($p < 0,001$) и снижение активности СОД и ГПО на 35–42 %. Положительная корреляция МДА с индексом VASI ($r = 0,55$) и отрицательная корреляция СОД с VIDA ($r = -0,49$) подтверждают значимость нарушений антиоксидантной защиты в клинической выраженности заболевания.

У пациентов с НВ выявлены типичные иммунометаболические нарушения, включающие повышение ЛПНП и ТГ, снижение уровня витамина D (в 71 % случаев), а также наличие инсулинорезистентности у трети обследованных (36,7 %). Эти изменения ассоциированы с усилением провоспалительного ответа, что проявляется корреляцией НОМА-IR с IL-6 ($r = 0,41$) и CXCL10 ($r = 0,47$).

Прогрессирующее течение заболевания ($VIDA \geq +2$) наблюдалось более чем у половины пациентов (57,1 %) и связано с более высоким уровнем системного воспаления и выраженной дисрегуляцией цитокинового профиля, что подтверждает клиническую значимость иммунометаболических маркеров как индикаторов активности витилиго.

Имунометаболический профиль пациентов Самаркандской области имеет региональные особенности, вероятно обусловленные высокой инсоляцией, климато-географическими факторами и превалированием дефицита витамина D, что усиливает системное воспаление и способствует прогрессированию НВ.

Комплексная оценка иммунометаболических показателей (CXCL10, IFN- γ , IL-6, TNF- α , МДА, НОМА-IR, витамин D) позволяет объективно определить степень активности и тяжести витилиго, а также может быть использована для персонализированного выбора терапевтической тактики и мониторинга эффективности лечения.

Список литературы

1. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., et al. Vitiligo: A comprehensive overview. *N Engl J Med.* 2020;382(9):814–824.
2. Alikhan A., Felsten L.M., Daly M., et al. Vitiligo: A comprehensive review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):473–491.
3. Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adults. *Int J Dermatol.* 2022;61(2):142–148.
4. Bergqvist C., Ezzedine K. Vitiligo: A review on diagnosis and management. *Dermatology.* 2020;236(6):571–592.
5. Harris J.E. Cellular mechanisms and immune-mediated destruction of melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):261–271.
6. Rodrigues M., Ezzedine K., Hamzavi I., et al. New insights into vitiligo pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2017;389(10072):498–510.
7. Laddha N.C., Dwivedi M., Begum R. Increased Th1 and Th17 responses in vitiligo patients. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33(1):14–26.
8. Rashighi M., Agarwal P., Richmond J.M., et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 2014;6(223):223ra23.
9. Wang X., Du J., Wang T., et al. Roles of the IFN- γ /CXCL10 axis in vitiligo pathogenesis. *Exp Dermatol.* 2020;29(9):874–880.

10. Speeckaert R., Dugardin J., Lambert J., et al. Altered serum cytokine profiles in patients with vitiligo: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102798.
11. Thor G., Gey A., Christen-Zaech S. Features of metabolic syndrome in patients with vitiligo. *Dermatology.* 2020;236(4):327–335.
12. Aksoy B., Kocatürk E., Şentürk B., et al. Association between vitiligo and metabolic syndrome: A clinical study. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(8):e256–e262.
13. Saleh H.A., Abdel Fattah N.S., Abd Elaziz N.A. Metabolic-inflammatory interactions in vitiligo: Correlation with insulin resistance. *J Dermatol Sci.* 2021;101(1):32–39.
14. Schallreuter K.U., Moore J., Wood J.M., et al. Involvement of oxidative stress in vitiligo. *Free Radic Biol Med.* 2019;151:116–128.
15. Dell’Anna M.L., Picardo M. Mitochondrial impairment in vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2021;102(2):89–96.
16. Bhatnagar A., Singh R., Khanna N. Vitamin D pathways in melanocyte biology and vitiligo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;200:105–114.
17. Makhmudov F., Rakhimova N., Tolibov M. Regional immunometabolic risk factors in pigmented dermatoses of Central Asia. *Central Asian Medical Journal.* 2023;29(4):112–120.