

На правах рукописи



Давлетшина Алина Юрьевна

**Клинико-патогенетическое обоснование применения симвастатина в комплексной
терапии витилиго**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ломоносов Константин Михайлович

Официальные оппоненты:

Корсунская Ирина Марковна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией

Махнева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», главный врач

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов"

Защита диссертации состоится «20» февраля 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 19435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Витилиго – это многофакторное хроническое заболевание кожи, которое поражает меланоциты, приводящее к появлению пятен депигментации на различных участках тела (Frisoli M.L, 2020). По данным Всемирной организации здравоохранения - от 1 до 2% всего населения планеты больны витилиго, при этом нет никакой половой, возрастной предрасположенности (Bergqvist C, Ezzedine K, 2020).

Актуальность проблемы витилиго на сегодняшний день связана с ростом заболеваемости, требованием общества к внешнему виду человека, а также со значительным влиянием его на психосоциальный статус (Linthorst H. et.al., 2009; Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М., 2021). Качество жизни у пациентов с витилиго значительно ухудшается, что приводит к депрессии, беспокойству, нарушениям сна, сексуальной дисфункции, чувству дискриминации и даже суицидальным мыслям/попыткам (Ongenaе et. al., 2006; Дворянкова Е. и соавт., 2017).

Степень разработанности темы

Внимание к теме исследования врачей и ученых в настоящее время объясняется тем, что однозначного понятия о возможных причинах витилиго не найдено (Boissy R.E., Nordlund J.J., 2011). К наиболее популярным и основным теориям патогенеза витилиго относятся: теории нейрогенного, генетического, аутодеструктивного происхождения, аутоиммунных нарушений и биохимическая теория (оксидативный стресс).

По многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных ученых выявлено, что одну из важных ролей в патогенезе витилиго играет оксидативный стресс. Он может носить системный характер. Свидетельством этого явления выступает снижение таких показателей, как уровень глутатиона в эритроцитах (Shin J.W. et al., 2010); уровень глутатионпероксидазы, миелопероксидазы (Aksoy S.N. et.al, 2009) и супероксиддисмутазы; содержание витаминов Е и С и ряда иных антиоксидантов в плазме (Khan R. et.al., 2009). Также большую роль в прогрессировании заболевания играют активные формы кислорода, а в сочетании с недостаточностью антиоксидантной системы (снижение каталазы и супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) приводят к снижению активности меланоцитов и могут вызывать их гибель (Wang Y, Li S, Li C., 2019).

С другой стороны, многие ученые связывают прогрессирование заболевания с нарушением баланса цитокинов (Boniface K, 2018; Шарафутдинова Л.А., 2016). При витилиго может снижаться концентрация цитокинов, отвечающих за противовоспалительные процессы –

ИЛ 10 и ИЛ 4 (Frisoli M.L., Essien K., Harris J.E., 2020). Происходит активация кератиноцитов, продуцирование провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Это приводит к развитию хронического воспаления и депигментации (Yang L, et.al., 2018; Richmond J.M. et.al., 2017).

Терапия витилиго до сих пор остается сложной и актуальной задачей. Несмотря на то, что в последние годы разрабатываются и предлагаются новые методы лечения витилиго, они оказываются недостаточно эффективными. В связи с этим разработка комбинированного патогенетически обоснованного метода представляется особенно актуальной. В настоящее время появляется все больше исследований, показывающих роль статинов при лечении различных аутоиммунных заболеваний (Бозина Е.Э., 2013; Trong H.N., 2019; Filippi M., Rocca M.A., 2017). Одним из перспективных препаратов рассматривается симвастатин. Симвастатин обладает широким диапазоном иммуномодулирующих свойств. Он оказывает стимулирующее воздействие на синтез ИЛ-10, который в процессе трансформации подавляет активность ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-2 (Vanderweil S.G. et.al, 2017; Nguyen S. et.al, 2018). Данное воздействие предопределяет возможность использования препарата для стимулирования иммунитета пациентов и его модуляцию. Также симвастатин повышает активность супероксиддисмутазы и каталазы, что говорит о его высокой антиоксидантной способности (Yi X.et.al, 2019; Wang Y, Li S, Li C.,2019).

Анализ отечественной и зарубежной медицинской литературы показывает, что практика применения симвастатина и его клиническая эффективность при лечении пациентов с витилиго остается недостаточно освещенной. Также не рассмотрены в должной степени комбинации применения этого препарата с другими существующими медикаментами и аппаратными методами, в том числе в комбинации с фототерапией УФБ 311 нм. Не рассмотрено влияние комбинированного метода терапии на коррекцию оксидативного и цитокинового профилей пациентов. Перечисленные выше аргументы наглядно демонстрируют важность и актуальность затронутой проблемы и темы исследования.

Цель исследования: на основании изучения клинической эффективности, динамики цитокинового и оксидативного профилей разработать патогенетический терапевтический комплекс с применением симвастатина для больных витилиго.

В связи с поставленной целью были определены следующие задачи:

1) Оптимизировать дерматоскопическую диагностику витилиго с разработкой паттерных оценок разных клинических стадий проявления заболевания с учетом анамнестических, клинических и лабораторных данных обследования пациентов.

- 2) Оценить клиническую эффективность и переносимость комбинированного метода терапии витилиго с использованием симвастатина и УФБ 311 нм в сравнении с монотерапией УФБ 311 нм.
- 3) Оценить динамику уровней лабораторных показателей цитокинового профиля (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а, ИФН-у) на фоне применения комбинированного метода терапии витилиго с использованием симвастатина и УФБ 311 нм.
- 4) Оценить динамику лабораторных показателей оксидативного профиля (маркеры повреждения: малоновый диальдегид, 8-оксо-ДГ и показатели антиоксидантной системы – глутатион, супероксиддисмутаза) на фоне применения комбинированного метода терапии витилиго с использованием симвастатина и УФБ 311 нм.
- 5) Оценить ближайшие результаты примененного комбинированного метода терапии витилиго на основе симвастатина глубиной до 6 месяцев.

Научная новизна

1. Впервые предложен дерматоскопический метод диагностики витилиго с разработкой паттернов стадийности процесса и оценкой эффективности проводимой терапии.
2. Впервые в России для терапии больных витилиго предложено комбинированное применение симвастатина с УФБ-лучами 311 нм на основании проведенной сравнительной оценки клинической эффективности.
3. Впервые изучено и обосновано патогенетическое воздействие симвастатина на иммунный профиль больных витилиго, оценена динамика уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а, ИФН-у) в процессе лечения симвастатином и УФБ-терапией 311 нм, показатели которых коррелировали с положительной кожной динамикой.
4. Впервые изучено и обосновано патогенетическое влияние комбинированной терапии симвастатина и УФБ-терапии 311 нм на оксидативный профиль (малоновый диальдегид, 8-оксо-ДГ, глутатион, супероксиддисмутаза) у больных витилиго.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны программа исследования, ее дизайн. Также отмечено активное участие в исследовательском процессе с обследованием и лечением больных (n=81) с диагнозом «витилиго». В результате данной исследовательской работы были освоены новые методы статистической обработки и анализа полученной информации. Диссертант лично сформулировал положения и выводы, а также ряд рекомендаций для вынесения на защиту.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод диагностики витилиго – дерматоскопия, который позволяет диагностировать заболевание и оценить стадию процесса.

2. Учитывая результаты лабораторных и клинических исследований, динамику оксидантно-цитокинового статуса, разработан для внедрения в практику терапии больных витилиго патогенетически обоснованный новый метод. Он предлагает сочетать в лечебной схеме симвастатин и УФБ-облучение 311 нм. Выраженный терапевтический эффект зарегистрирован у 82% больных при применении данной схемы.

3. Исследование показало, что в сравнении с моно-терапией УФБ-311 нм комбинированная методика с добавлением симвастатина показывает более выраженные клинические результаты. Это позволяет снижать суммарную дозу и длительность фототерапии.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Для проведения исследования были применены следующие методы: клинико-anamnestический, инструментальные, лабораторные, физиотерапевтический, методы статистической обработки результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанные дерматоскопические паттерны помогают диагностировать клинические стадии витилиго и производить оценку эффективности терапии.

2. Применение симвастатина в комплексе с УФБ 311 нм является клинически эффективным и безопасным методом лечения витилиго, в том числе «проблемных локализаций».

3. Разработанная комбинация облучения УФБ 311 нм и симвастатина благодаря системному иммунокорректирующему воздействию на организм пациента нормализует содержание циркулирующих цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-6, ИФН-у и ИЛ10, что указывает на патогенетический механизм в предлагаемой схеме лечения.

4. УФБ 311 нм терапия в комбинации с симвастатином нормализует антиоксидантный статус (повышает уровни глутатиона и СОД), снижает показатели маркеров повреждения (малоновый диальдегид и 8-оксо-дезоксигуанозин), что обеспечивает высокую клиническую эффективность этого метода в ближайшие сроки (6 месяцев) наблюдения за больными витилиго.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология. Соответствует областям исследования согласно пункту 4 – диагностика дерматозов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования; пункту 5 – совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации.

Степень достоверности и апробации работы

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов группы исследования, наличием группы контроля, современными методами, применением адекватных методов статистической обработки данных. Результаты исследования научно обоснованы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XXXVI научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения» (г.Москва, 24-25 января 2019 г.); XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы биомедицины-2020» (г.Санкт-Петербург, 23-25 апреля 2020 г.); VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г.Рязань, 8 октября 2020 г.); Научно-практической конференции «Проблемы и инновации в практике врача дерматовенеролога» (г.Москва, 18 ноября 2020 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол №4 от 25 октября 2022 года.

Внедрение результатов в практику

Результаты выполненных исследований внедрены в практику специалистов, работающих в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (Университетская клиническая больница №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Полученные результаты работы внедрены в учебную программу кафедры.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 1 статья – иные публикации по теме диссертации, 1 патент, 4 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 182 источника, в том числе 27 отечественных и 155 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 39 таблицами, 32 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научно-квалификационная работа была выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2018 по 2020 гг. В исследование был включен 81 пациент с заболеванием витилиго разных форм в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст: 38 лет). Из них 52 женщины (64%) и 29 мужчин (36%). Все пациенты прошли обследование согласно федеральным клиническим рекомендациям по наблюдению пациентов с витилиго (2015 г, 2020 г.). Проводилось исследование крови, анализ мочи, выполнено исследование по определению антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину, уровня ТТГ. Биохимические и клинические исследования проводились в Межклинической биохимической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы Лабораторно-Гемотрансфузиологического комплекса Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Также у больных производили контроль биохимических показателей (общий холестерин, АЛТ, АСТ, КФК) до начала и после 6-недельной терапии, согласно Российским рекомендациям в области коррекции нарушений и диагностирования

заболеваний липидного обмена для разработки профилактических мер против атеросклероза (2017 г.).

Всем пациентам проводились консультации смежных специалистов: физиотерапевта, терапевта, эндокринолога, а также по необходимости консультации отоларинголога, гастроэнтеролога, уролога/гинеколога, психотерапевта. По показаниям больным проводилась инструментальная диагностика: УЗИ щитовидной железы, малого таза и брюшной полости. Больным были произведены замеры очагов изменения кожных покровов, проводили исследование в лучах лампы Вуда. На каждого пациента была заведена карта, где отражались результаты обследований, данные осмотров, сведения, полученные в ходе дополнительных исследований.

Дерматоскопическое исследование

Пациентам был проведен осмотр кожных покровов дерматоскопом Delta 20T. Осуществлялась оценка состояния случайно выбранного очага витилиго. Фотоснимки делались на iPhone 11. В оценочном процессе использовались дерматоскопические паттерны, отобранные на основе зарубежной и отечественной литературы.

Метод исследования цитокинового профиля

Цитокиновый профиль исследовался путем иммуноферментного анализа (ИФА). Исследования проводили всем пациентам с витилиго, а также группе здоровых людей для контроля изменений показателей. Сыворотку крови больных с диагнозом «витилиго» проверяли на уровень содержания ключевых цитокинов провоспалительного типа: гамма-интерферон, ИЛ-6, ФНО-альфа и противовоспалительного – ИЛ-10. Исследование проводилось на базе Межклинической иммунологической лаборатории Первый МГМУ им.И.М.Сеченова.

Метод исследования оксидативного статуса

Проводилось изучение показателей маркеров повреждения (малоновый диальдегид и 8-оксо-дезоксигуанозид) и антиоксидантной системы (глутатион и супероксиддисмутаза) всем пациентам (n=81), а также здоровым людям из группы контроля (n=21) в лаборатории Хеликс (ООО «НПФ «ХЕЛИКС»). Исследования проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС).

Методы терапия больных

Первую группу составили 49 пациентов с витилиго, которым проводилось комбинированное лечение симвастатином с назначением УФБ- терапии 311 нм. Симвастатин был назначен в дозировке 40 мг в сутки ежедневно в течение 4 месяцев. Группа сравнения (группа 2) в количестве 32 пациентов получала терапию методом облучения УФБ 311 нм. При проведении фототерапии использовали кабину «Waldmann UV7002» средневолнового диапазона с люминесцентными лампами (311 нм). Один курс фототерапии в обеих группах составлял 6 недель (18 процедур), интервал между курсами - 1 месяц. Эффективность терапии оценивали после 2 курса фототерапии.

Оценка эффективности терапии

Оценку клинической эффективности в группах проводили по стабилизации процесса и по площади репигментации: 75%-100% репигментации, как выраженный эффект, 25-75% – как улучшение, и менее 25% – как отсутствие эффекта. Оценка эффективности проводимой терапии также фиксировалась с помощью цифровых фотографий. Осмотр после терапии осуществляли через 3 и 6 месяцев.

Статистические методики информационной обработки

Данные прошли статистическую обработку пакетом программного обеспечения IBMSPSSStatistics 27 (номер лицензии 00327-30795-53879-ААОЕМ) и PAST. Для описания характеристик были взяты средние и стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения по количественным переменным, частота встречаемости и доли в выборке по качественным переменным, а также медианы 25го и 75го перцентиля. При сравнении значений показателей до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента, для признаков, у которых распределение было нормальным, и непараметрический парный ранговый критерий Вилкоксона, если распределение отличалось от нормального. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта». Чтобы определить частоту проявления клинических признаков у пациентов на всех стадиях, был применен критерий Хи-квадрат Пирсона, точная значимость рассчитана методом Монте-Карло.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты анализа анамнестических данных и клинической характеристики пациентов

В исследование были включены пациенты (n=81) с диагнозом витилиго, при этом форма и длительность болезни у всех различная. Возраст пациентов от 22 до 66 лет (среднее значение 38), 64% пациентов – были женщины (52 чел.) и 36% - мужчины (29 чел.). Длительность заболевания от 1 до 30 лет, при этом менее 10 лет болеют витилиго 63% (51 чел.), более 10 лет - 37% (30 чел.). По клиническим формам распределились следующим образом: 43% (35 чел.) с генерализованной, 31% (25 чел.) с акрофациальной и 26% (21 чел.) с сегментарной формой. Прогрессирующая стадия заболевания отмечалась у 43 (53%) обследуемых, стабильная стадия наблюдалась у 38 (47%) больных. Из анамнеза установлено, что 38 (47%) пациентов связывают заболевание с психоэмоциональным стрессом, 12 (14,8%) отмечали наследственный характер заболевания, 10 (12,3%) с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, 4 (4,9%) связали с перенесенной инфекцией, 17 (21%) пациентов не смогли определить причину появления заболевания.

Таким образом, в исследуемых группах пациентов с витилиго преобладали женщины (64%) средних лет (усредненный возраст 38 лет) с основной причиной развития болезни в виде психоэмоционального стресса (47% назвали именно этот фактор), а самая распространенная клиническая форма витилиго - генерализованная (43%).

Результаты разработки дерматоскопического метода диагностики витилиго и определение стадий процесса

В нашем исследовании 63 пациента были разделены на 3 группы: с прогрессирующим витилиго (n=34; 54%), со стабильным витилиго (n=11; 17%), с репигментацией (n=18; 29%). Наиболее заметные изменения кожных покровов были связаны с патологией в перифолликулярной области: перифолликулярная пигментация и депигментации (ПФП и ПФД, соответственно).

Под **перифолликулярной пигментацией** понимается точечный пигмент, располагающийся на депигментированном участке кожи вокруг волосяного фолликула (Рисунок 1А). У пациентов со стадией заболевания «нестабильный» чаще наблюдалась перифолликулярная пигментация (91,2%, n=31). В стадии «стабильный» и «репигментация» ПФП зафиксирована у 27,3% (n=3) и 27,8% (n=5), соответственно. Наличие пигментации вокруг

фолликулов является признаком нестабильности протекающих процессов, с неравномерным исчезновением пигмента в депигментированном очаге. Под **перифолликулярной депигментацией** понимается отсутствие пигмента вокруг фолликула (Рисунок 1Б). Регистрация перифолликулярной депигментации у пациентов со стадиями «стабильный» и «репигментация» распределилась следующим образом: 81,8% (n=9) по первой группе и 72,2% (n=13) по второй. У пациентов со стадией «нестабильный» ПФД встречается гораздо реже - 8,8% (n=3). **Измененной пигментной сетью** называют частичное исчезновение либо полное отсутствие пигментного сетчатого рисунка (Рисунок 1В). Значительно чаще измененную пигментную сеть наблюдали у пациентов со стадией витилиго «нестабильный» - 97,1% (n=33), нежели у больных витилиго со стадиями «репигментация» - 0% и «стабильный» - 27,3% (n=3). При прогрессировании потеря меланоцитов происходит более интенсивно и, данный процесс становится причиной осветления пигментной сетки. Клиническая картина характеризуется разреженной измененной сетчатой пигментацией. **Краевой гиперпигментацией** называют более темную интенсивную пигментацию вокруг депигментированных пятен (Рисунок 1Г). У пациентов с витилиго со стадией «репигментация» чаще всего наблюдали данный паттерн - 100% (n=18). У пациентов со стадиями «стабильный» и «нестабильный» 0% и 2,9% (n=1 чел.) соответственно. Наличие данного паттерна указывает на усиление пигментного синтеза на границе здоровой и пораженной кожи. Данное проявление связано с терапией и стимулированием процесса образования пигмента.



Рисунок 1 – Дерматоскопические паттерны



Рисунок 2 – Дерматоскопические паттерны витилиго

Резкие границы пятна (Рисунок 2А) – четкий переход от депигментированной зоны к нормальной окраске кожи. Частота появления резких границ пятна у пациентов на стадии «стабильный» встречалась значительно чаще (72,7%, n=8), чем у пациентов на стадиях

«нестабильный» и «репигментация» (5,9%, n=2 и 22,2%, n=4 соответственно). Четкие границы пятна указывают на стабильность процесса, что подтверждается ахромным свечением в лампе Вуда. **Размытыми границами пятна** называют плавный переход между здоровой кожей и депигментированными участками, характеризующийся разрежением пигментного насыщения (Рисунок 2Б). У пациентов со стадиями болезни «нестабильный» и «репигментация» случаи увеличения частоты появления размытых границ регистрировались чаще, чем у больных со стадией витилиго «стабильный»: 94,1% (n=32) и 77,8% (n=14) против 27,3% (n=3), соответственно. Относительно этиологии размытых границ пятна стоит сказать, что прогрессирование патологии сопряжено с плавным снижением уровня меланоцитов в коже. Клиническому наблюдению такого паттерна соответствует «трихром». **«Островками пигментации»** в данном случае называли однородные по цвету участки здоровой кожи округлой формы, расположенные внутри депигментированных пятен (Рисунок 2В). При этом частота появления таких «островков» у пациентов со стадией витилиго «репигментация» наиболее высокая - 77,8% (n=14). Пациенты с нестабильным и стабильным витилиго имеют «островки» внутри депигментированных участков намного реже 2,9% (n=1) и 18,2% (n=2), соответственно. Данный паттерн образуется вследствие появления пигментации на пораженной коже в процессе лечения пациента. Пигмент не только формируется точечно, но и сливается большими скоплениями друг с другом. Клинически можно наблюдать «пятнистость» кожи. Также для витилиго характерен феномен микро-Кебнера, когда изоморфные депигментированные полосы появляются по линиям травмы. При этом демонстрируется визуальный рисунок в виде «хвоста кометы» и/или звездчатых образований (Рисунок 2Г). Данные проявления наблюдались лишь у пациентов со стадией витилиго «нестабильный» - у 29,4% (n=10) зарегистрировали звездчатые образования и у 38,2% (n=13) – в виде «хвоста кометы».

Таким образом, витилиго в стадии прогрессирования характеризуется перифолликулярной пигментацией, в стадии «стабильный» - перифолликулярной депигментацией. Дополнительные дерматоскопические паттерны - измененная пигментная сеть, границы пятна, краевая гиперпигментации и «островки» пигментации помогают диагностировать заболевание и определять стадию.

Результаты оценки клинической эффективности и переносимости комбинированного метода терапии витилиго с включением симвастатина

Все пациенты с витилиго были распределены в группы случайным образом. Первая группа состояла из 49 человек, из которых 20 пациентов (40,8%) - мужчины, 29 (59,2%) - женщины. Возрастной диапазон участников исследования от 22 до 66 лет, средний возраст при

определении М при 95% ДИ составил 36,7 лет. Длительность болезни от 1 года до 30 лет, при расчете среднего М использован ДИ-95% - полученный результат 7,1 лет. Сопутствующие заболевания у пациентов: у 6 пациентов из всей группы (12,2%) была патологии щитовидной железы, у 12 (24,5%) - патология сердечно-сосудистой системы, у 8 (16,3%) - другие патологии. С прогрессирующей стадией было 28 (57,1%) пациентов, со стабильной – 21 (42,9%) пациент. С генерализованной формой было 22 (44,9%), с акрофациальной – 14(28,6%), с сегментарной – 13 (26,5%) пациентов. Также мы проанализировали соответствие референсным значениям холестерина: у 24 (49%) был в норме, повышение данного показателя наблюдалось у 25 (51%).

Для сравнения результатов комбинированной терапии была набрана вторая однородная группа численностью 32 человека, которая получала моно-терапию УФБ 311 нм. Среди них 28,1% (9 чел.) были мужчины и 71,9% (23 чел.) - женщины. Возраст участников 2-й группы колебался в диапазоне от 27 до 66 лет, среднее значение М (ДИ=95%) составило 39,8 лет. Продолжительность болезни от 1 года до 30 лет, среднее М (ДИ=95%) составило 10,8 лет. Сопутствующие заболевания выявлены со стороны щитовидной железы у 4 (12,5%), сердечно-сосудистой системы у 10 (31,8%), другие 2(6,3%). С прогрессирующей стадией было 15 (46,9%) пациентов, со стабильной – 17 (53,1%) пациентов. С генерализованной формой было 13 (40,6%), с акрофациальной – 11 (34,4%), с сегментарной – 8 (25%) пациентов. Также проанализировали соответствие референсным значениям холестерина: у 25 (78,1%) был в норме, повышение наблюдалось у 7 (21,9%).

После 4 месяцев проведения комбинированного лечения у пациентов 1 группы получили следующие результаты: очаги депигментации сократились от 75 до 100% у 12% (n=6), появились точечные и диффузные репигментированные участки внутри и на периферии очагов витилиго с одновременным уменьшением площади патологических очагов от 25 до 75% у 69% (n=34). Терапевтический эффект не зафиксирован у 18% (n=9). Стабилизацию процесса наблюдали у 22 (78,6%) из 28 пациентов с прогрессирующей стадией уже после 6 недель терапии; и у 100% (n=28) после 12 недель. Ухудшений состояния по сравнению с зарегистрированными перед исследованиями показателями не произошло. Результаты терапии во второй группе пациентов с витилиго следующие: репигментирование очагов от 75 до 100% отмечено у 9% (n=3), появление клинических улучшений в форме более выраженной точечной и диффузной репигментации по периферии и в центре очагов с сокращением патологических участков кожи от 25 до 75% зафиксировано у 56% (n=18), менее 25% наблюдали у 34% (n=11). Стабилизацию процесса после 6 недель наблюдали у 8 (53%) из 15 пациентов с прогрессирующей стадией, и у 100% (n=15) после 16 недель.

В первой группе клиническое улучшение и выраженный эффект от терапии наблюдали у 82% (n=40) пациентов, во второй же группе этот показатель составил 66% (n=21). Все пациенты отмечали хорошую переносимость проводимой терапии. В исследуемой группе у пациентов, принимающих симвастатин, были краткосрочные незначительные явления со стороны пищеварительной системы в виде тошноты, со стороны ЦНС в виде головной боли. Из побочных эффектов обеих групп были ожидаемые на проводимую фототерапию, такие как эритема (n=18; 22%), сухость кожи (n=26; 32%), зуд (n=9; 11%). Все побочные явления были прогнозируемые, быстро проходили и не требовали прекращения терапии.

На Рисунке 3 показаны различия в результатах лечения 1 и 2 группы.

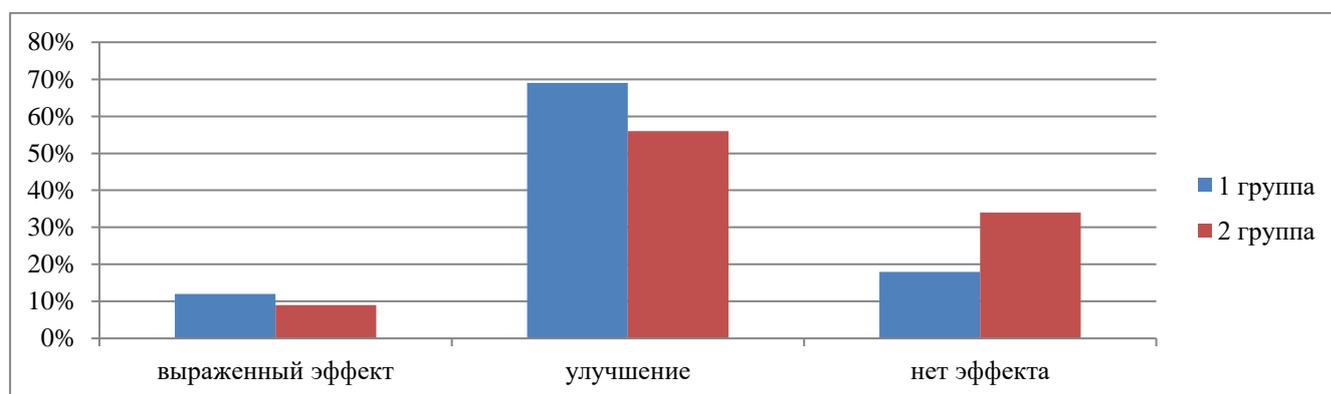


Рисунок 3 – Сравнение клинических результатов терапии в 1 и 2 группе

Таким образом, комбинированная терапия симвастатин+УФБ 311 нм способствует более быстрой стабилизации течения болезни, и достижению более выраженного клинического эффекта при одинаковой длительности и дозах фототерапии.

Результаты оценки динамики уровней лабораторных показателей цитокинового профиля (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а, ИФН-у) и оксидативного профиля (малоновый диальдегид, 8-оксо-ДГ, глутатион, супероксиддисмутаза)

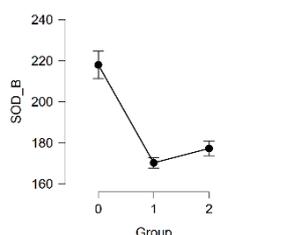
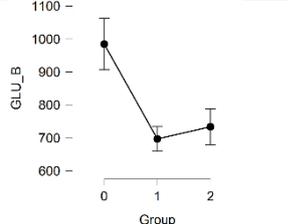
Для патогенетического обоснования проводимого комбинированного лечения пациентов с витилиго, получавших фотооблучение УФБ 311 нм с симвастатином, изучались показатели уровней цитокинов: ИЛ6, ФНО-а, ИЛ10, ИФН-у и оксидативный профиль: 8-охо-dG, СОД, МДА и ГЛУ. Данные лабораторные показатели были определены до начала лечения и после завершения программы исследования всем пациентам с витилиго. Контрольная группа состояла из 21 здорового человека.

Таблица 1 – Результаты попарных сравнений показателей иммунного и оксидативного профилей в контрольной и у пациентов с витилиго в 1 и 2 группах до лечения

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравниваемые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Коэну	Скорректированная значимость p_{holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95%-ыми ДИ*
ИЛ6						
0	4,3 4,9 5,5	0 и 1	4,6 5,9 7,1	1,9	$5,8 \cdot 10^{-10}$	
1	9,8 10,8 11,7	0 и 2	2,3 3,6 5,0	1,3	$2,1 \cdot 10^{-4}$	
2	7,4 8,5 9,6	1 и 2	0,5 2,3 3,8	0,7	0,002	
ИЛ10						
0	8,1 8,6 9,2	0 и 1	4,7 5,4 6,0	4,1	$6,7 \cdot 10^{-27}$	
1	2,9 3,2 3,6	0 и 2	4,2 5,0 5,8	3,5	$9,6 \cdot 10^{-23}$	
2	3,1 3,6 4,2	1 и 2	-0,4 -1,1 0,1	-0,3	0,202	
ИФН-γ						
0	67 70 72	0 и 1	13 18 23	1,4	$6,2 \cdot 10^{-7}$	
1	47 52 56	0 и 2	6 15 10	1,1	0,009	
2	56 60 63	1 и 2	2 8 13	0,6	0,009 $BF_{10}=4$	
ФНО-α						
0	4,6 5,4 6,2	0 и 1	11,4 13,3 15,5	2,2	$4,3 \cdot 10^{-12}$	
1	16,9 18,8 20,7	0 и 2	7,9 10,1 12,6	1,9	$3,1 \cdot 10^{-9}$	
2	13,4 15,6 17,9	1 и 2	0,2 3,2 6,2	0,5	0,047 $BF_{10}=1,4$	
МДА						
0	0,79 0,96 1,15	0 и 1	0,52 0,73 0,95	1,7	$7,4 \cdot 10^{-8}$	
1	1,58 1,70 1,82	0 и 2	0,23 0,54 0,76	1,0	$4,4 \cdot 10^{-4}$	
2	1,3 1,5 1,6	1 и 2	0,02 0,20 0,44	0,5	0,029 $BF_{10}=1,8$	
8-oxo-dG						
0	0,15 0,18 0,20	0 и 1	0,08 0,12 0,16	1,5	$6,5 \cdot 10^{-8}$	
1	0,28 0,30 0,33	0 и 2	0,06 0,10 0,13	1,5 бол	$7,9 \cdot 10^{-5}$	
2	0,25 0,27 0,30	1 и 2	-0,0 0,03 0,06	0,4	0,107	

Продолжение Таблицы 1

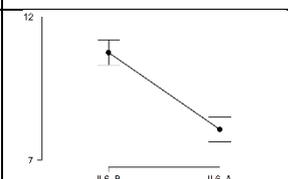
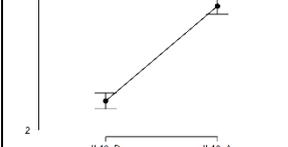
СОД					
0	211 218 224	0 и 1	41 48 55	4,4	$1,9 \cdot 10^{-31}$
1	168 170 173	0 и 2	34 41 48	3,4	$1,6 \cdot 10^{-24}$
2	174 177 181	1 и 2	3 7 11	0,8	0,004
ГЛУ					
0	913 984 1056	0 и 1	196 290 362	2,0	$4,9 \cdot 10^{-11}$
1	662 697 734	0 и 2	152 252 332	1,6	$3,1 \cdot 10^{-8}$
2	684 734 786	1 и 2	-111 -35 19	-0,3	0,265

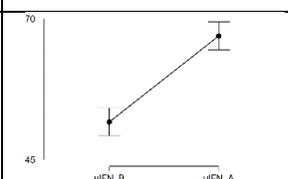
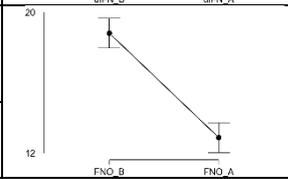
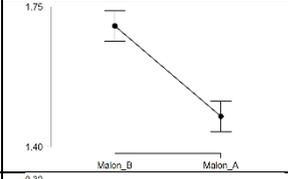
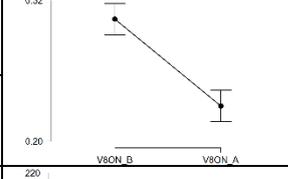
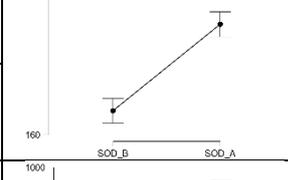
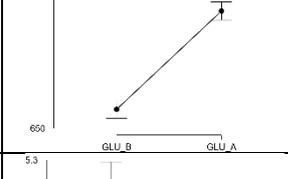
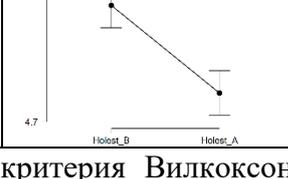



*0 – контрольная группа.

Результаты Таблицы 1 показывают, что до лечения все пациенты с витилиго из групп 1 и 2 высоко статистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от группы здоровых пациентов по показателям ИЛ6, ИЛ10, ФНО-а, СОД, ГЛУ, МДА, 8-охо-dG, по показателю ИФН-у различия наблюдались только в первой группе. Группы с витилиго между собой не различаются по показателям ИЛ10, 8-охо-dG, глутатион, по остальным показателям эффект различий слабый. Таким образом, у пациентов с витилиго имеются нарушения баланса цитокинового и оксидативного профилей, что требует коррекции.

Таблица 2 – Результаты расчета парных критериев Стьюдента и Вилкоксона для зависимых выборок (до и после лечения) в группе 1 (49 пациентов)

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Средняя разность, MD*	Стандартизированный эффект по Козну*		
	До лечения, M _B	После лечения, M _A				
ИЛ6	9,8 10,8 11,7	7,5 8,1 8,7	2,1 2,7 3,3	0,9 1,3 1,6	$1,4 \cdot 10^{-11}$	
ИЛ10	2,9 3,2 3,6	7,0 7,3 7,6	3,6 4,0 4,5	1,8 2,4 2,9	$1,5 \cdot 10^{-21}$	

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Средняя разность, МД*	Стандартизованный эффект по Козну*		
	До лечения, М _В	После лечения, М _А				
ИФН-у	47,4 51,7 55,6	64,9 67,0 69,1	11,8 15,3 18,8	0,9 1,3 1,6	1,6·10 ⁻¹¹	
ФНО-а	16,9 18,8 20,7	11,8 12,9 14,0	4,7 5,9 7,1	1,0 1,4 1,8	2,8·10 ⁻¹³	
			4,4 5,5 6,8	1,0 1,0 1,0	1,3·10 ⁻⁹	
МДА	1,58 1,70 1,82	1,37 1,48 1,59	0,17 0,23 0,28	0,8 1,2 1,6	4,9·10 ⁻¹¹	
8-оксо-ДГ	0,28 0,30 0,33	0,21 0,23 0,25	0,06 0,07 0,09	0,8 1,1 1,5	3,9·10 ⁻¹⁰	
			0,06 0,07 0,09	0,9 1,0 1,0	6,8·10 ⁻⁹	
СОД	168 170 173	200 207 214	29 37 44	1,0 1,4 1,8	4,5·10 ⁻¹³	
			26 33 43	1,0 1,0 1,0	1,1·10 ⁻⁹	
ГЛУ	662 697 734	910 942 974	213 245 276	1,7 2,2 2,7	2,2·10 ⁻²⁰	
ХСТ	4,9 5,2 5,5	4,7 4,8 5,0	0,24 0,37 0,51	0,5 0,8 1,1	1,2·10 ⁻⁶	

*Для показателей ФНО-а, 8-оксо-ДГ и СОД при расчете рангового критерия Вилкоксона приведена оценка медианы разности Ходжеса-Лемана.

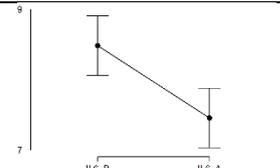
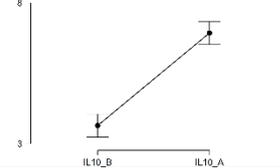
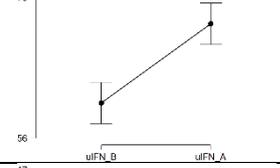
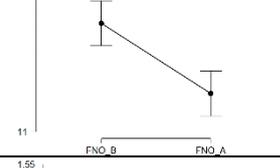
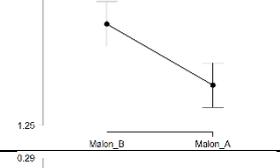
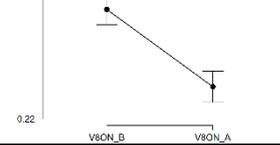
**Для показателей ФНО-а, 8-оксо-ДГ и СОД при расчете рангового критерия Вилкоксона приведен ранговый бисериальный коэффициент корреляции.

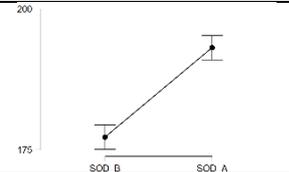
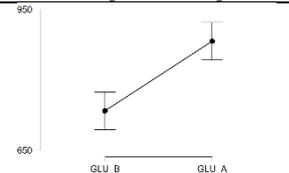
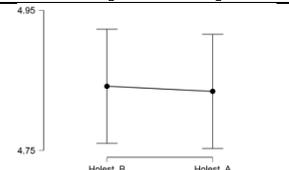
Из Таблицы 2 следует, что в группе включения симвастатина наблюдаются высоко статистически значимые изменения после лечения по всем показателям по сравнению с показателями до лечения. При этом большой эффект различий после терапии наблюдается у

показателей глутатион и ИЛ10; средний эффект различий – СОД и ФНО, у остальных показателей эффект различий слабый. Это означает, что симвастатин в комплексе с УФБ-311 нм терапией повышает уровень антиоксидантной системы, а именно глутатиона и супероксиддисмутазы, повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10 и снижает уровень провоспалительного ФНО-а. Также после терапии симвастатином произошло достоверное снижение холестерина, что доказывает его гиполипидемическое действие.

Результаты 2 группы пациентов, получивших монотерапию УФБ 311 нм, представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты расчета парного критерия Стьюдента для зависимых выборок (до и после лечения) в группе 2 (32 пациента)

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Средняя разность, MD	Стандартизованный эффект по Коэну		
	До лечения, M _B	После лечения, M _A				
ИЛ 6	7,4 8,5 9,6	6,5 7,5 8,4	0,4 1,0 1,6	0,2 0,6 1,0	0,001	
ИЛ 10	3,1 3,6 4,2	6,6 6,9 7,2	2,7 3,3 3,9	1,4 2,0 2,6	$1,1 \cdot 10^{-12}$	
ИФН-у	55,9 59,5 63,1	65,1 67,4 69,5	5,0 7,9 10,8	0,5 1,0 1,4	$4,8 \cdot 10^{-6}$	
ФНО-а	13,4 15,6 17,9	10,8 12,6 14,5	1,6 3,0 4,4	0,4 0,8 1,2	$9,3 \cdot 10^{-5}$	
МДА	1,3 1,5 1,6	1,2 1,3 1,5	0,06 0,13 0,20	0,3 0,7 1,1	$4,0 \cdot 10^{-4}$	
8оксо-ДГ	0,25 0,27 0,30	0,21 0,24 0,26	0,03 0,04 0,05	0,8 1,3 1,7	$4,2 \cdot 10^{-8}$	

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Средняя разность, МД	Стандартизованный эффект по Коэну		
	До лечения, М _В	После лечения, М _А				
СОД	174 177 181	188 193 198	13 16 19	1,3 1,9 2,4	8,2·10 ⁻¹²	
ГЛУ	684 734 786	840 882 925	92 148 205	0,5 0,9 1,4	7,8·10 ⁻⁶	
ХСТ	4,6 4,8 5,1	4,6 4,8 5,1	-0,1 0,0 0,1	-0,3 0,0 0,4	0,900	

Из Таблицы 3 следует, что во второй группе наблюдаются высоко статистически значимые изменения после лечения по всем показателям, кроме холестерина. При этом большой эффект различий наблюдается только у показателя ИЛ-10; средний эффект различий – СОД и ФНО-а, у остальных показателей эффект различий слабый. Уровень холестерина у пациентов группы 2 после лечения не изменился, так как пациенты из данной группы не получали симвастатин и он не оказал гиполипидемического действия. Из таблицы следует, что терапия УФБ-лучами 311 нм приводит к нормализации показателей оксидативного статуса и иммунных нарушений, однако меньший по сравнению с 1 группой.

Для подтверждения холестериннезависимого эффекта симвастатина провели анализ для выяснения различий в результатах у пациентов с повышенным холестерином и нормальным.

Таблица 4 – Результаты расчета критерия Фишера-Фримана-Холтона

Группа исследования	Значение точного критерия ФишераФримана-Холтона	Точное р-значение
Симвастатин+УФБ 311 нм	3,279	0,211
Монотерапия УФБ 311 нм	0,565	1,000
Все пациенты, без разделения на группы	4,211	0,112

Как показывают результаты Таблицы 4 р-значение во всех группах больше 0,05, а значит можем сделать вывод, что статистически значимые различия в результатах лечения у пациентов с нормальным и ненормальным уровнем холестерина отсутствуют, что доказывает наличие холестериннезависимых эффектов у симвастатина.

При анализе ближайших результатов лечения у больных витилиго в течение 3 месяцев было установлено, что клиническая ремиссия сохранилась в обеих группах у 95% пациентов. По истечении 6 месяцев клиническая ремиссия, улучшение и выраженный клинический результат сохранялись у 38 (95%) из 40 человек 1 группы, получавшей комбинированную терапию УФБ 311 нм + симвастатин и у 18 (86%) из 21 человека второй группы, получавших монотерапию УФБ 311 нм.

Таким образом, комбинированная терапия с включением симвастатина позволяет быстрее стабилизировать течение заболевания, сократить длительность и дозы фототерапии, продлить клиническую ремиссию, тем самым укорачивая курс лечения, а также снизить финансовые затраты пациентов. Разработанный комбинированный метод лечения витилиго, включающий УФБ-терапию 311 нм и симвастатин, показал высокую эффективность и безопасность, выраженную нормализацию показателей цитокинового и оксидативного профилей, что отражает патогенетический механизм терапии.

ВЫВОДЫ

1. Дерматоскопия в диагностике витилиго является надежным неинвазивным методом для определения стадии заболевания: прогрессирующей или стабильной, а также стадии репигментации в процессе лечения. Для прогрессирующей стадии витилиго характерен дерматоскопический паттерн, включающий перифолликулярную пигментацию (91,2%), измененную пигментную сеть (97,1%), размытые границы пятен (94,1%), а также специфические структуры – звездчатые образования и «хвост кометы». Для паттерна репигментации в процессе лечения характерна краевая гиперпигментация (100%), перифолликулярная депигментация (72,2%), размытая граница пятна (77,8%), и «островки пигментации» (77,8%).

2. Комбинированный метод терапии витилиго с включением симвастатина является эффективным и безопасным, приводящий к клиническому улучшению и выраженному эффекту терапии у 82% больных, стабилизация процесса достигается в сроки лечения до 12 недель по сравнению с монотерапией УФБ 311 нм лишь на протяжении 16 недель.

3. После проведенного лечения с включением симвастатина у больных витилиго отмечается нормализация показателей цитокинов - снижение ИЛ6, ИФН-гамма, ФНО-а и повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ 10, что отражает патогенетический механизм комбинированной терапии.

4. После проведенной комбинированной терапией с симвастатином и УФБ-311 нм у больных витилиго констатируется снижение уровней маркеров повреждения (малонового диальдегида и 8-оксо-ДГ) с повышением АОС защиты (СОД и глутатиона).

5. При оценке ближайших результатов лечения (в течение 6 месяцев) у больных, получавших комбинированную терапию с включением симвастатина, было установлено, что клиническая ремиссия после лечения в течение 3 месяцев сохранялись в обеих группах у 95% пациентов. По истечении 6 месяцев клиническая ремиссия сохранялась у 38 (95%) первой группы и у 18 (86%) второй группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении пациентов с несегментарным витилиго УФБ 311 нм, особенно в прогрессирующей стадии заболевания, рекомендуется включать в терапию симвастатин в дозировке - 40 мг в сутки ежедневно в течение 4 месяцев. Выбор дозировки облучения зависит от фототипа кожи пациента, периодичность сеансов УФБ 311 нм - трижды в неделю. Длительность курса УФБ 311 нм – 6 недель (18 процедур), для достижения стойкой ремиссии необходимо назначение 2 курсов УФБ 311 нм в комбинации с симвастатином.

2. Для выявления противопоказаний и последующего контроля терапии всем пациентам, назначенным симвастатин, рекомендуется выполнять лабораторные исследования крови: АЛТ, АСТ, общий холестерин, КФК. Рекомендована консультация смежных специалистов, а также инструментальное обследование перед началом исследования.

3. Для установления стадии процесса и контроля эффективности терапии рекомендуется проводить дерматоскопическое исследование всем пациентам с витилиго.

4. Всем пациентам для оценки эффективности комбинированной схемы лечения необходимо определять показатели, характеризующие оксидативный профиль: 8-охо-dG, МДА, СОД, ГЛУ, и уровни цитокинов: ФНО-а, ИЛ-6 и ИЛ-10.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Давлетшина А.Ю.** Перспективные методы терапии витилиго (обзор литературы) / **А.Ю.Давлетшина**, К.М. Ломоносов // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2019. – Т. 22. №1-2. – С. 56-60.
2. **Давлетшина А.Ю.** К вопросу о перспективах в лечении витилиго / **А.Ю.Давлетшина**, К.М. Ломоносов // **Материалы XXXVI научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения». Сборник тезисов.** – 2019. – С.37.
3. **Давлетшина А.Ю.** Дерматоскопические паттерны витилиго / **А.Ю.Давлетшина**, К.М.Ломоносов // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020. – Т. 23. №6. – С. 381-387.
4. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020614210**, Российская Федерация. Программа для оценки активности витилиго и эффективности терапии с помощью дерматоскопии / **Давлетшина А.Ю.**, К.М.Ломоносов; правообладатель **Давлетшина А.Ю.** – 2020612994, заявл. 05.03.2020 г., **опубл. 26.03.2020 г.**
5. **Давлетшина А.Ю.** Дерматоскопия – новое в диагностике витилиго / **А.Ю.Давлетшина**, // **Материалы XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы биомедицины-2020» Сборник тезисов.** – 2020. – С.237-238.
6. **Давлетшина А.Ю.** Биомаркер окислительного стресса при витилиго / **А.Ю.Давлетшина** // **Материалы VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста».** Сборник тезисов. – 2020. – С.5-7
7. **Давлетшина А.Ю.** Дерматоскопический контроль активности витилиго / **А.Ю.Давлетшина**, К.М. Ломоносов // **Материалы XXXVII научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения».** Сборник тезисов. – 2020. – С.23.
8. **Давлетшина А.Ю.** Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго / **Давлетшина А.Ю.**, Ломоносов К.М. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2021. – Т. 24. № 3. – С. 227-242.
9. **Davletshina A.Yu.** Dermatoscopy in Vitiligo: Diagnosis of the Stages. / **Davletshina Alina Y**, Lomonosov Konstantin M. (2021). // **Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology**, 15(2), 2207-2213. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

8-оксо-ДГ 8-оксо-дезоксигуанозин

H₂O₂ перекись водорода

АОС антиоксидантная система

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

ГЛУ глутатион

ИЛ интерлейкин

ИФН-γ интерферон гамма

МДА малоновый диальдегид

ПФД перифолликулярная депигментация

ПФП перифолликулярная пигментация

СОД супероксиддисмутаза

ТТГ тиреотропный гормон

УФБ узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона Б (280–320 нм)

ФНО-α фактор некроза опухолей альфа

ХСТ холестерин