

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ЎУЗУРДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02.30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

САФИУЛЛИН АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ

КАСАЛЛИКНИНГ ТУРЛИ БОСҚИЧЛАРИДА БОЛАЛАР
ВА КАТТАЛАРДАГИ ОИВ ИНФЕКЦИЯСИНИНГ
ИММУН-ФИЗИОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Сафиуллин Александр Иосифович

Касалликнинг турли босқичларида болалар ва катталардаги ОИВ
инфекциясининг иммун-физиологик жихатлари..... 3

Сафиуллин Александр Иосифович

Иммуно-физиологические аспекты течения ВИЧ-инфекции
у детей и взрослых на разных стадиях заболевания..... 25

Safiullin Aleksandr Iosifovich

Immuno-physiological aspects of the course of HIV infection
in children and adults at different stages of the disease (review)..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 51

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02.30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

САФИУЛЛИН АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ

**КАСАЛЛИКНИНГ ТУРЛИ БОСҚИЧЛАРИДА БОЛАЛАР
ВА КАТТАЛАРДАГИ ОИВ ИНФЕКЦИЯСИНИНГ
ИММУН-ФИЗИОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2955 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immuno.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:	Залялиева Марьям Валиахмедовна биология фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Раҳманқулова Зухра Жандаровна тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Ибадова Гульнора Алиевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда ОИВ/ОИТС касаллиги ва унинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Касаллик узок кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши, оғир оқибатлари ва даволаш харажатларининг юқорилиги билан фарқланади. ОИВ/ОИТС пандемиясига қарши олиб борилаётган кураш чора-тадбирлар мажмуасига қарамасдан касаллик ривожланиб бормоқда. ОИВ/ОИТС бўйича UNAIDS ташкилоти маълумотларига кўра, «...2022 йилда ОИВ билан касалланганлар сони 39,0 миллионни ташкил этган бўлиб, ушбу йилда янги аниқланган ОИВ билан касалланганлар сони 1,3 миллион кишини ташкил этмоқда»¹ Касалликнинг оғир кечиши ва оқибатларининг кўплиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва такомиллаштирилган даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида ОИВ инфекцияси натижасида юзага келадиган асоратлар, жумладан оппортунистик касалликларнинг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада таъсирланган ОИВ инфекциясининг турли босқичлари этиопатогенезининг хусусиятларини аниқлаш, ОИВ натижасида нейроиммун шикастланиш келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, касаллик турли босқичларида қон зардоби ва сўлакнинг иммунологик кўрсаткичларини аниқлаш, стационар шароитида беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги ва даволаш тадбирларини такомиллаштириш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан ОИВ/ОИТС салбий оқибатлари омилларни аниқлаш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасининг босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, ОИВ инфекцияси ташхислаш, ривожланишига таъсир қилувчи омилларнинг янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

¹ UNAIDS website (<https://www.unaids.org/ru>)

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

стратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ОИВ инфекцияси билан боғлиқ вазият бутун дунё учун глобал муаммодир. Бутун дунёда бўлгани каби, ОИВ инфекцияси билан боғлиқ вазият минтақамиз учун ҳам соғлиқни сақлаш муаммосидир. 2006 йилда Ўзбекистон Республикасида ОИВ инфекциясини антиретровирус терапия билан даволаш бошланиши билан ОИВ билан касалланган беморлар учун ҳаёт сифати ва унинг давомийлиги кўрсаткичлари сезиларли даражада яхшиланди. Антиретровирус препаратларини қўллаш касалликнинг катта хавф туғдирмай сурункали касаллик даражасига ўтишига, оппортунистик инфекцияларнинг ривожланиш кўрсаткичларининг пасайишига, иммунитет тизимининг инфекцияларни жиловлаш даражасида қолишига олиб келди. Аммо касалликнинг кейинги босқичларида ОИВ инфекцияси аниқланган ёки антиретровирус терапиясини қабул қилишдан бош тортган ёки даволанишнинг самарасизлиги, иммунитет тизимининг сўниши ва оппортунистик инфекцияларнинг кўшилиши билан касалликнинг ривожланишига олиб келган ҳолатлар мавжуд [Леонова О., 2014; ТАСС.РУ, 2021; Нормуратова Г., 2022; ЖССТ, 2023]. Вирусли инфекцияларда патологик ҳолатларнинг ривожланиши организм хужайраларида бир қатор функционал, ультраструктурли ва молекуляр ўзгаришлар билан бирга келади [Бархина Т.Г., 2006].

Ўзбекистонда ОИВ инфекцияси эпидемиология, диагностика, профилактика, иммунопатогенез ва терапияси билан боғлиқ кўплаб жиҳатлар ўрганилди. ОИВ инфекциясига чалинган беморларда, шу жумладан, гиёҳвандлик воситалари истеъмолчиларида серотипларни табақалаштириш бўйича катта ишлар амалга оширилди, ОИВ инфекциясида ва турли ко-инфекцияларда А, М, G иммуноглобулинлар кўрсаткичлари, шу жумладан кандида замбуруғларига қарши антителалар, герпесвирус инфекцияларида иммунологик кўрсаткичлар ўрганилди. Умумий IgE нинг ОИВ инфекцияси

патогенезида иштироки намоёиш этилди. ОИВ билан касалланган беморларда 7, 8 турдаги ВПГ тарқалганлиги ва барқарорлик омилларининг роли, АРВТга чидамлилигининг молекуляр-генетик омиллари, жамиятнинг демографик ва гендер тузилмасини ҳисобга олган ҳолда Ўзбекистонда ОИВ инфекциясини аниқлашнинг эпидемиологик омиллари ва ўзига хос хусусиятлари кўрсатилган. Мутахассисларнинг эътиборини ОИВ/ОИТСнинг турли босқичларида антивирус терапияси: сил, вирусли инфекциялар герпеси, хламидиоз, тери-шиллик қаватли шикастланишлар, ОИВ инфекциясига чалинган беморларда, шу жумладан, даволаниш жараёнида ОИВ/ОИТСнинг кенг тарқалиши ва тезлиги жалб этади [Матчанов О.А., 2010; Гиясова Г.М., 2011; Атабеков Н.С., 2014; Ахмеджанов З.И., 2015; Умаров Ж.Ж., 2018; Секлер Д.Е., 2020;]

Диагностикадаги қийинчиликлар ОИВ инфекциясида кўплаб этиологияларга эга бўлган мия шикастланишларида кузатилади: токсоплазмоз, цитомегаловирус инфекцияси (ЦМВИ), прогрессланувчи кўп босқичли лейкоэнцефалопатия, лимфома. Замоनावий адабиётларга кўра, асаб тизимининг шикастланиши ОИВ инфекциясига чалинган беморлар ўртасида касалликнинг жиддий сабабидир. [Трофимова Т.Н., 2010; Доскожаева С.Т., 2013]. ОИВнинг асаб тизимига кириб бориши энцефалопатия, миелопатия ва периферик нейропатияга олиб келади. ОИВ инфекциясида кўплаб неврологик синдромлар, шу жумладан: мия моддасининг атрофияси ва дегенерацияси; ОИТС-демент синдроми; миёча атрофияси; вакуоляр миелопатия; юз нерви фалажи; Гиен-Барре синдроми; оғриқ синдромли сенсорли ва моторли периферик нейропатия. МНТ шикастланишига кўплаб бактериялар, вирусли ва замбуруғ оппортунистик касалликлар сабаб бўлиши мумкин [ЖССТ Европа минтақаси учун клиник протоколлар, 2007]. Микозлар ОИВ инфекциясида энг муҳим иккиламчи касалликлардир. Шулардан энг кўп учрайдиган кандидоздир. Касалликнинг дастлабки босқичларида учрайдиган тери ва шиллик қаватларнинг юза замбуруғли инфекциялари, кейинги босқичларида инвазив кандидоз (диссеминацияланган, генераллашган) ривожланмоқда [Акинфиев И.Б., 2015]. Иккиламчи касалликлар босқичи вирусологик, иммунологик, инструментал, аппарат, шу жумладан КТ, МРТ замоनावий усулларидадан фойдаланган ҳолда кенгайтирилган ва чуқурлаштирилган диагностикани талаб этади. Сил, генерализациялаган ЦМВИ, лимфопролифератив касалликларга ташхис қўйишда кўпинча қийинчиликлар юзага келади. Бу, қоида тариқасида, беморларда, айниқса иккиламчи касалликлар босқичида турли хил шикастланишлар ва бир нечта маркерли инфекциялар ёки иккиламчи касалликлар ривожланиши билан боғлиқ [Степанова Й.Й., 2010].

ОИВ инфекциясига чалинган одамларда туғма иммунитет бўйича турли тадқиқотларга қарамай, касалликнинг турли босқичларида ОИВ инфекциясига чалинган катталар ва болаларда туғма иммунитетни ўзгариши механизмлари кам ўрганилган бўлиб қолмоқда, бу касалликнинг

ривожланишини ва бир босқичдан иккинчи босқичга ўтишни прогнозлашда фойдали бўлиши мумкин.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФА-ФЗ-Т091-сонли «ОИВ/ОИТС касаллиги давомийлигини тартибга солиш механизмларида гистомослашувчанлик антигенлари, нейрогормонал ва хулқ-атвор реакцияларининг роли» (2012-2016 йй.) фундаментал ва ФА-Т-004-сонли «Болалар ОИВ/ОИТС касаллигида оппортунистик инфекцияларни ривожлантиришда туғма иммунитет омилларининг роли» (2016-2018 йй.), амалий лойihalари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади касалликнинг турли босқичларида болалар ва катталардаги ОИВ инфекциясининг иммун-физиологик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ОИВ инфекцияси бўлган беморларни танлаш ва анкета орқали текшириш ҳамда биологик (қон, сўлак) намуналарни йиғиш;

ОИВ инфекциясининг турли босқичларида периферик қондаги нейтрофиллар функционал фаоллигини (НФФ-нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги, Г-ККО -гранулоцит колония-кучайтирувчи омил, ИФ- ишқорий фосфатаза, МПО - миелопероксидаза) аниқлаш;

ОИВ инфекциясининг турли босқичларида қон зардоби ва сўлакнинг иммунологик кўрсаткичлар (IgG, IgA, IgM ва рН) миқдорини аниқлаш;

ОИВ инфекциясининг турли босқичларида беморларда аутоиммун реакциялар (АЮК, ДНК ва бош мия тўқимаси антигенларига) антитаналар даражасини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2018 йилларда республика ва шаҳар ОИТСга қарши кураш марказларида рўйхатга олинган 183 нафар ОИВ инфекцияси билан касалланган бемор ва 49 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва соғлом шахслар вена қони ва қон зардоби ҳамда сўлаги иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда сўровнома, умумклиник, иммунологик, серологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ОИВ касалликнинг 4-босқичида нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини ва нейтрофиллар ферменти (МПО) миелопероксидаза функционал ҳолати сусайиши сабабли уларнинг бактерицид таъсири муваффақиятсизлигига олиб келиши исботланган;

илк бор ОИВ инфекцияси бир босқичдан иккинчисига ўтиши билан гранулоцит колония-кучайтирувчи омил (Г-ККО) ўсиши сабабли носпецифик иммун жавобнинг кучли стимуляциясига олиб келиши аниқланган;

илк бор сўлакда IgG, IgA, IgM миқдорларининг қон зардобдаги юқори миқдорларига нисбатан пасайиши сабабли ОИВ инфекцияси ривожланишида оғиз бўшлиғи шикастланишига олиб келиши исботланган;

илк бор ОИВ/ОИТС касаллиги ривожланиши билан аутоиммун реакцияларнинг (АЮК, ДНКга антитаналар, бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар) ўсиши ва ОИВ инфекциясининг 3 ва 4 босқичларида ДНКга бўлган антитаналар ва бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар ўртасидаги юқори даражада ўзаро боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

ОИВ инфекциясининг турли босқичларида периферик қондаги нейтрофиллар функционал фаоллигини (НФФ, Г-ККО, ИФ, МПО) аниқлаш тавсия этилган;

ОИВ инфекцияси ривожланишида сўлакда ва қон зардоби IgG, IgA, IgM миқдорларини аниқлаш асосланган;

№ IAP 05465 рақамли «Тирик организмларнинг периферик қонида нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини аниқлаш усули» номли ихтирога патенти олинган;

РВҚТ қабул қилган ва қабул қилмаган ОИВ беморлар иммунофизиологик хусусиятларининг тахлили ўз вақтида оппортунистик касалликларни профилактикаси ва даволаш самарадорлигини ошириши асосланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалликнинг турли босқичларида болалар ва катталардаги ОИВ инфекциясининг иммун-физиологик жиҳатларини аниқлаш касалликнинг 4-босқичида нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини ва нейтрофиллар ферменти (МПО) миелопероксидаза функционал ҳолати сусайиши сабабли уларнинг бактерицид таъсири муваффақиятсизлигига олиб келиши исботланганлиги, бир босқичдан иккинчисига ўтиши билан гранулоцит колония-кучайтирувчи омил (Г-ККО) ўсиши сабабли носпецифик иммун жавобнинг кучли стимуляциясига олиб келиши аниқланганлиги, сўлакда IgG, IgA, IgM миқдорларининг қон зардобдаги юқори миқдорларига нисбатан пасайиши сабабли ОИВ инфекцияси ривожланишида оғиз бўшлиғи шикастланишига олиб келиши исботланганлиги ва ОИВ/ОИТС касаллиги ривожланиши билан аутоиммун реакцияларнинг (АЮК, ДНКга антитаналар, бош мия тўқимаси

антигенларига антитаналар) ўсиши ва ОИВ инфекциясининг 3 ва 4 босқичларида ДНКга бўлган антитаналар ва бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар ўртасидаги юқори даражада ўзаро боғлиқлик аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ОИВ инфекциясининг турли босқичларида периферик қондаги нейтрофиллар функционал фаоллигини (НФФ, Г-ККО, ИФ, МПО) аниқлаш тавсия этилганлиги, сўлакда ва қон зардобиди IgG, IgA, IgM миқдорларини аниқлаш асосланганлиги, № IAP 05465 рақамли «Тирик организмларнинг периферик қонда нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини аниқлаш усули» номли ихтирога патенти олинганлиги ва РВҚТ қабул қилган ва қабул қилмаган ОИВ беморлар иммунофизиологик хусусиятларининг таҳлили ўз вақтида оппортунистик касалликларни профилактикаси ва даволаш самарадорлигини ошириши асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Касалликнинг турли босқичларида болалар ва катталардаги ОИВ инфекциясининг иммунофизиологик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор ОИВ касалликнинг 4-босқичида нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини ва нейтрофиллар ферменти (МПО) миелопероксидаза функционал ҳолати сусайиши сабабли уларнинг бактерицид таъсири муваффақиятсизлигига олиб келиши исботланганлиги бўйича «ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналар» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Илмий кенгашининг 2021-йил 22-февралдаги № 2-сон протоколи билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.10.2023 йилдаги 177-н-сонли ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.12.2023 йилдаги 91Т-сонли буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги 06/18-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар катталар ва болаларда ОИВ инфекциясини клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Республика ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналарни аниқлаш усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш, даволаш усулларини такомиллаштириш ва касаллар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон ярататиши асосланган. *Хулоса:* ОИВ касалликнинг 4-босқичида нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини ва нейтрофиллар ферменти (МПО) миелопероксидаза функционал ҳолати

сусайиши уларнинг бактерицид таъсири камайишига олиб келиши асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор ОИВ инфекцияси бир босқичдан иккинчисига ўтиши билан гранулоцит колония-кучайтирувчи омил (Г-ККО) ўсиши сабабли носпециффик иммун жавобнинг кучли стимуляциясига олиб келиши аниқланганлиги бўйича «ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналар» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Илмий кенгашининг 2021-йил 22-февралдаги № 2-сон протоколи билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.10.2023 йилдаги 177-н-сонли ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.12.2023 йилдаги 91Т-сонли буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги 06/18-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар катталар ва болаларда ОИВ инфекциясини клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Республика ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналарни аниқлаш усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш, даволаш усулларини такомиллаштириш ва касаллар хаёт сифатини яхшилашга имкон ярататиши асосланган. *Хулоса:* ОИВ инфекцияси бир босқичдан иккинчисига ўтиши билан Г-ККО ўсиши носпециффик иммун жавобнинг кучли стимуляциясига олиб келиши асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор сўлақда IgG, IgA, IgM микдорларининг қон зардобдаги юқори микдорларига нисбатан пасайиши сабабли ОИВ инфекцияси ривожланишида оғиз бўшлиғи шикастланишига олиб келиши исботланганлиги бўйича «ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналар» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Илмий кенгашининг 2021-йил 22-февралдаги № 2-сон протоколи билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.10.2023 йилдаги 177-н-сонли ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.12.2023 йилдаги 91Т-сонли буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги 06/18-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар катталар ва болаларда ОИВ инфекциясини клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Республика ва

Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналарни аниқлаш усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш, даволаш усулларини такомиллаштириш ва касаллар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон ярататиши асосланган. *Хулоса:* сўлақда IgG, IgA, IgM микдорларининг қон зардобидаги юқори микдорларига нисбатан пасайиши ОИВ инфекциясида оғиз бўшлиғи шикастланишига олиб келиши асосланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор ОИВ/ОИТС касаллиги ривожланиши билан аутоиммун реакцияларнинг (АЮК, ДНКга антитаналар, бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар) ўсиши ва ОИВ инфекциясининг 3 ва 4 босқичларида ДНКга бўлган антитаналар ва бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар ўртасидаги юқори даражада ўзаро боғлиқлик аниқланганлиги бўйича «ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналар» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Илмий кегашининг 2021-йил 22-февралдаги № 2-сон протоколи билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.10.2023 йилдаги 177-н-сонли ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш маркази бўйича 27.12.2023 йилдаги 91Т-сонли буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги 06/18-сонли маълумотномаси); *иштимой самарадорлиги:* олинган натижалар катталар ва болаларда ОИВ инфекциясини клиник-иммунологик ташҳислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Республика ва Сурхондарё вилояти ОИТСга қарши курашиш марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ОИВ билан яшовчи шахсларда аутоантитаналарни аниқлаш усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш, даволаш усулларини такомиллаштириш ва касаллар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон ярататиши асосланган. *Хулоса:* ОИВ/ОИТС касаллигида аутоиммун реакцияларнинг (АЮК, ДНКга антитаналар, бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар) ўсиши ва ОИВ инфекциясининг 3 ва 4 босқичларида ДНКга бўлган антитаналар ва бош мия тўқимаси антигенларига антитаналар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 6 та, 3 та халқаро, 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 1 та ихтирога патент ва 24 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та

мақола, жумладан, 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган, 4 та компьютер дастурлари кўринишидаги инновациялар, 2 та услубий тавсиялар.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, туртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 96 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ.

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланади, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги таъминланганлиги, илмий янгилик ва амалий натижалар баён этилди, тадқиқот олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамиятини очиб беради, тадқиқот натижаларини ишлаб чиқаришга татбиқ этиш, илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумот беради

Диссертациянинг «**ОИВ/ОИТС касаллигининг иммунофизиологик жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида ОИВ/ОИТС касаллиги бўйича замонавий адабиётлар таҳлили келтирилган, иммунофизиологик ҳолатларини муаммолари, аутоиммун реакцияларини ОИВ касаллигини ривожланишида тутган ўрни ва туғма иммунитетга бағишланган. Ўтказилган таҳлил тақдим этилган ишнинг долзарблигини исботлаб берди.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи кўлланилган адқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида республика ва шаҳар ОИТСга қарши кураш марказларида рўйхатда 2010-2016 йил давомида турган 183 нафар ОИВ билан касалланган беморларнинг умумий тавсифи берилган. ОИВ касаллиги ташҳиси иммунофермент таҳлил (ИФТ), иммуноблот, ПЗР лаборатор усуллари ёрдамида кўйилди. СД4 ва СД95 лимфоцитлар тадқиқотлари Республика ОИТС билан курашиш марказининг лабораториясида оқимли спектрофлюориметрида (лаборатория раҳбари Исаева Г.Н., директор т.ф.д., профессор Атабеков Н.С.) ўтказилди.

1 мл бемор қонидаги вируснинг РНК нусхалари сони (вирусли юклама) реал вақтда ПЗР ускуналари ёрдамида Республика ОИТСни назорат қилиш марказида полимераза занжири реакцияси (ПЗР) Real Time ускуна ёрдамида аниқланди. Тирик организмларнинг периферик қонида нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги (НФФ) иммунофермент таҳлили (ИФТ) ёрдамида ярим автоматик режимда аниқланди. Ишқорий фосфатаза тижорат тест- тўплами (Human, Germany) ёрдамида тадқиқ қилинди. Сўлакни рН кўрсаткичи физик усул билан рН- метрда («Эксперт рН», РФ) аниқланди.

Қон зардобидаги гранулоцит-колония кучайтирувчи омили (Г-ККО) ИФТ усули билан «Вектор-Бест» (РФ) фирмаси тест тўплами ёрдамида аниқлашлик амалга оширилди. Аутоантитаналар суспензиясини оптик зичлигини пасайиши билан ўлчанди. Айланувчи иммункомплексларни (АИК) аниқлаш полиэтиленгликолда дифференциал преципитацияси усули

(Меншиков В.В., 1987) ёрдамида бажарилди. ДНКга бўлган антитаналарни аниқлаш учун ИФТ таҳлили ердамида реагент ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига кўра IgG қарши конъюгацияланган антитаналар (РФ «Вектор-Бест» фирмаси,) ишлатилган. Мия тўқимаси антигенларига бўлган аутоантитаналар Фриммелнинг мунтазам тўғридан-тўғри гемагглютинация реакцияси (ТТГР) усули билан аниқланди. IgA, M, G ларни аниқлаш учун (Манчини, 1965) иммунологик усул ишлатилган. Статистик ишлов бериш РС IBM компютерида амалий дастурий таъминот пакетлари ёрдамида амалга оширилди [MS Excel, 2013; Statistica 12.0].

Умумий 183 текширилган беморлар касалликнинг босқичига боғлиқ ҳолда гуруҳларга бўлинган (ОИВ инфекциясининг 4 босқичи ва ёши бўйича: кичик мактаб ёшдаги болалар ва 22 ёшдан 56 ешгача катталар). 94 нафар (51,4%) катталардан 46 нафар (25,1%) эркаклар, 48 нафар (26,2%) – аёллар; 89 (48,6%) болалардан 54 (29,5%) ўғил болалар ва 35 (19,1%) – қизлар, барча беморлар касалликни турли босқичида ва оппортунистик инфекциялари бор бўлган. Контрол гуруҳни 49 нафар деярли соғлом ва мос ешдаги ва жинсга мансуб шахс (18 нафар – аёл, 11 – эркак, 10 - қиз бола, 10 – ўғил болалар) ташкил этди. Катта ешдаги беморларнинг ёши 22-48 ёш, ўрта еши $40,2 \pm 1,65$ ешни ташкил этди. Бемор болаларнинг еши 7-14 гача эди, ўрта еши $11 \pm 3,9$ тенг бўлди (1-жадвал).

1-жадвал

Ёш ва РВҚТни қабул қилиш бўйича тақсимлаши

Ёши/РВҚТда ёки сиз	Беморлар сони	Ёш
РВҚТда катталар	64	22-48
РВҚТсиз катталар	30	22-48
РВҚТда болалар	68	7-14
РВҚТсиз болалар	21	7-14

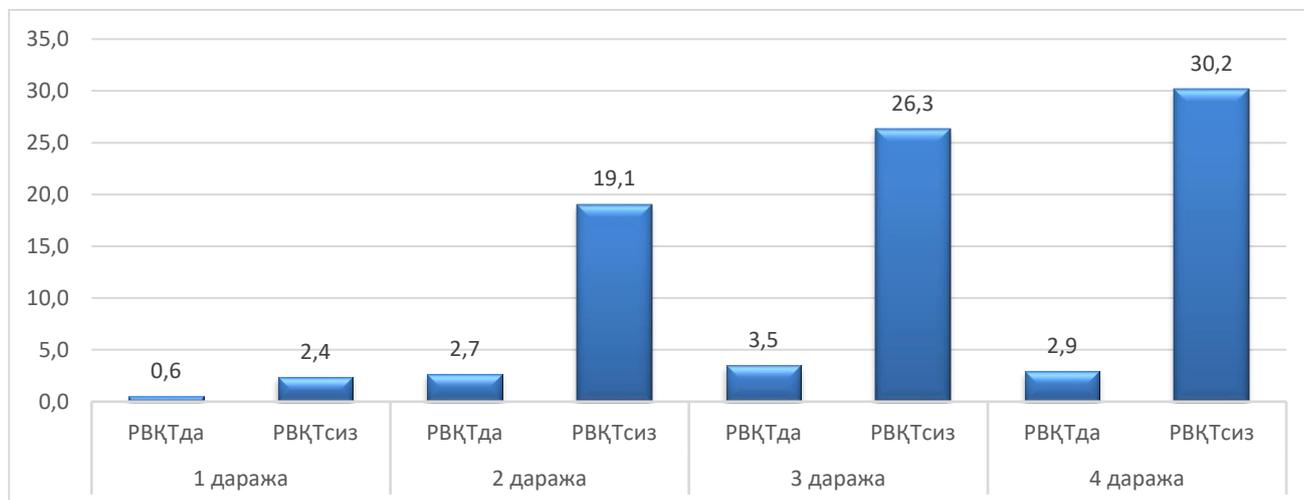
1-расм.

Катталардаги касалликнинг турли босқичларида РВҚТда ва РВҚТсиз ОИВ клиник кўринишлари нисбий кўрсаткичлари



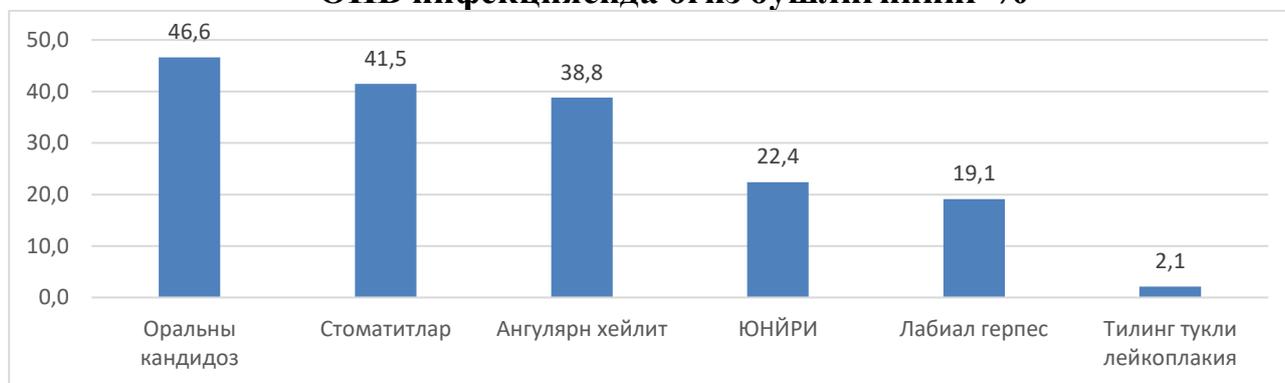
Катталар ва болалар ўртасидаги орган касалликларининг таҳлили 1 ва 2-расмларда келтирилган.

2-расм.
Болаларда касалликнинг турли босқичларида РВҚТда ва РВҚТсиз ОИВ клиник кўринишларининг нисбий кўрсаткичлари



ОИВ инфекциясининг намоён бўлишида оғиз бўшлиғининг шикастланиши муҳим ўрин тутади (3-расм).

3- расм.
ОИВ инфекциясида оғиз бўшлиғининг %



Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, РВҚТни қабул қилмайдиган катталардаги ОИВ билан яшовчиларда, оппортунистик инфекциялар ва бирга келадиган касалликлар ўртача 2,3 марта кўпроқ кузатилган. Истиснолар сурункали гепатит ва анемия каби касалликлар бўлиб, улар деярли бир хил диапазонда қайд этилган. Оппортунистик инфекциялар РВҚТсиз ОИВ билан касалланганларда анча кенг тарқалган. Шундай қилиб, РВҚТ бўлмаган катталардаги лимфаденопатия РВҚТ олинганда бўйича гуруҳга қараганда 1,1 марта тез-тез кузатилган.

РВҚТ сиз гуруҳда нафас олиш тизимининг шикастланиши - 1,4 марта, тери ва шиллиқ пардаларнинг шикастланиши - 1,6 марта, марказий асаб тизимининг шикастланиши - 1,9 марта кўпроқ. Кўпинча катталарда

касалликнинг 3 ва 4 босқичларида тери ва шиллик пардаларнинг шикастланиши РВҚТни қабул қилмайдиган гуруҳда кузатилган (87,9%). РВҚТни қабул қилмаган ОИВ инфекцияси бўлган болаларда оппортунистик инфекцияларнинг ривожланиш даражаси ўртача 1,1 барабар юқори эди. Катталардаги каби, болаларда ҳам анемия антиретровирус даволашни қабул қиладиган ва қабул қилмайдиган болалар гуруҳларида тенг равишда кузатилди.

РВҚТ бўлмаган болаларда лимфаденопатия РВҚТ қабул қилган бўйича гуруҳга қараганда 1,6 марта тез-тез кузатилган. РВҚТсиз гуруҳда нафас олиш тизимининг шикастланиши - 1,8 марта, тери ва шиллик пардаларнинг шикастланиши - 1,6, марказий асаб тизимининг шикастланиши - 1,6 марта кўпроқ. Кўпинча касалликнинг 3 ва 4 босқичларида ОИВ инфекцияси бўлган болаларда РВҚТни қабул қилмайдиган гуруҳда тери ва шиллик пардаларнинг шикастланиши кузатилган (90,9%). РВҚТни қабул қилмаган ҳар бир катта ёшли ОИВ инфекцияси учун ўртача 8 та қўшма касаллик мавжуд бўлса, РВҚТ олган ҳар бир ОИВ инфекцияси учун бу кўрсаткич 2,7% ни ташкил етди. РВҚТни қабул қилмайдиган ОИВ инфекцияси билан касалланган ҳар бир бола учун ўртача 14,1% бирга келадиган касалликлар, РВҚТ олган ОИВ инфекцияси билан касалланган бола учун эса бу кўрсаткич 2,8% ни ташкил етди. Касалликларнинг тарқалиши ва частотаси адабиёт маълумотларига тўғри келди [Покровский В.В., 2020, Кулабухова Е.И. ҳаммуаллифлар билан. 2020].

Шундай қилиб, РВҚТни қабул қилмаган катталар ОИВ инфекцияси билан касалланиш эҳтимоли 2,9 барабар, ОИВ инфекцияси бўлган болалар эса оппортунистик инфекциялар келтириб чиқарадиган касалликлардан азият чекиш эҳтимоли 2,8 барабар кўпроқ бўлган.

Диссертациянинг «**Туғма иммунитетнинг иммунофизиологик кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллигини ўрганиш натижаси, миелопероксидаза, ишқорий фосфатаза, гранулоцитлар колониястимуловчи омил даражасининг ўзгариши ОИВ/ОИТСнинг турли босқичларида қон зардоби ва тупукдаги иммуноглобулинлар даражасининг ўзгариши кўрсатилган. ОИВ/ОИТС касаллиги бўйича олиб борилган тадқиқотларимизга кўра, ОИВ/ОИТС касалликларининг турли босқичларида моноцитлар миқдорини сезиларли фарқлар аниқланмаган.

Маълумки, ОИВ инфекциясини клиник кечиши кўринишининг ривожланиши СД4 хужайраларининг камайиши билан белгиланади. РВҚТ вирусли юкнинг пасайишига ва периферик қонда СД4 хужайралари сонининг кўпайишига олиб келади, ва ОБЯШнинг ҳаёт сифатини оширади. Шунга қарамай, АРВ терапия фониди ҳам оппортунистик касалликлар кечади, уларнинг ривожланиши туғма иммунитет омилларига боғлиқ. Биз касалликнинг турли босқичларида ОБЯШларда нейтрофилларнинг фагоцитик ва функционал фаоллигини ўргандик.

Тананинг хужайрадан ташки бактерияларга қарши асосий химоячиси бу нейтрофиллардир, улар хемотаксис ва фагоцитозга қодир қисқа муддатли яшовчи хужайралардир. Ўртача нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги (НФФ) ОИВ/ОИТСнинг барча босқичларида назорат гуруҳининг қийматлари остида аниқланди: асимптоматик босқичда сезиларсиз ва кейинги барча босқичларда сезиларли даражада. ОИТС босқичида НФФ деярли икки баравар камайди ($p < 0,001$). Асимптоматик босқичда фагоцитозни индивидуал қийматлари кенг доирада кузатилди – 32,0 дан 78,4% гача, ОИТСнинг 4чи клиник босқичида эса 11,6 -52% гача бўлган. Шунинг таъкидлаш керакки, НФФ 1, 2 ва 3 клиник босқичларда инсон иммунитет танқислиги вирусининг ингибирлаш таъсирига камроқ сезгир бўлиб қолади ва фақат 4чи босқичда, яъни ОИТС босқичида, нейтрофиллар фаоллиги кескин пасаяди.

Шундай қилиб, ОИВ инфекциясида, касалликни ривожланиб бориши билан, адаптив специфик иммун жавоблик хусусияти тугаганда, неспецифик химоя омиллари организмни оппортунистик инфекциялардан химоя қилишда давом этади. Тахмин қилиб айтиш мумкинки, касалликнинг охириги босқичларида ОИВ инфекциясининг давомийлиги туғма иммунитетнинг фаоллашишига боғлиқ. Нейтрофиллар фаоллаштирувчи омилларига энг ҳаракатчан хужайралар сифатида юқори сезгирлик билан ажралиб турадилар, улар биринчи бўлиб яллиғланиш жараёнида иштирок этади ва яллиғланишни қўзғатувчилари ва эрта химоя реакцияларини келтириб чиқаради. Нейтрофилларнинг тезкор сафарбарлиги уларнинг метаболик жараёнларни бир неча дақиқада ривожлантириш қобилияти туфайли юзага келади, бу кислород портлашига ва бактерицид моддалар, шу жумладан МПО ва ишқорий фосфатазанинг ишлаб чиқарилишига олиб келади.

МПО нафақат нейтрофилларнинг антимиқробик салоҳиятининг асоси, балки яллиғланиш ўчоқларида организмнинг ўз тўқималарига зарар етказиши ва оппортунистик патогенларга қарши оксидловчи жавобнинг кейинги ривожланишига олиб келиши мумкин. ОИВ касаллигининг 2-босқичидаги болаларда спонтан МПО фаоллиги ўртача $1,9 \pm 0,03$ оптик зичлик бирликни (ОЗ) ташкил этди, ва бу назорат гуруҳи параметрларидан сезиларли даражада ошди ($1,49 \pm 0,02$, $p < 0,001$). 3-босқичда, ОИВ инфекцияси ривожланиб бориши билан МПО нинг пасайиши аниқланди ва индивидуал қийматлар оралиғи 1,59 дан 1,735 гача ОЗ тенг бўлди ($p < 0,05$). ОИВ/ОИТС касаллигининг 4-босқичида ўртача МПО даражаси $0,55 \pm 0,02$ ОЗни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳи кўрсаткичидан сезиларли даражада фарқланган ($p < 0,001$), ҳамда касалликнинг 2 ва 3 босқичларидаги параметрларидан ҳам фарқ қилди.

Шундай қилиб, болаларда ОИВ инфекциясининг 2 ва 3 босқичлари яллиғланиш жараёнларининг интенсивлигининг белгиси бўлиб хизмат қиладиган оппортунистик инфекцияларга жавобан спонтан МПО фаоллигининг ошиши билан тавсифланади. 4-босқичда МПО фаоллигининг пасайиши организмнинг инфекцияга чидамлилигининг пасайиши,

нейтрофилларнинг функционал фаоллигининг пасайиши билан бирга келади ва патологик жараённинг етакчи омилларидан биридир.

ОИВ билан касалланган катта ёшли беморларда ишқорий фосфатазанинг юқори фаоллиги аниқланди, бу назорат гуруҳидан сезиларли даражада ошди ($p < 0,01$). Асимптоматик босқичда ишқорий фосфатаза фаоллиги ўртача 1290 ± 70 Ед/л, индивидуал қийматларнинг кенглиги 1074 дан 1544 Ед/л- гача бўлган, 2чи босқичда - 1232 ± 61 Ед/л (1034 дан 2137 гача), 3чи босқичда – 1392 ± 40 Ед/л (1047 дан 2233 гача), ОИТС босқичида эса - 1382 ± 43 Ед/л (1017 дан 2233 гача).

Касалликнинг ривожланиши билан биз ишқорий фосфатаза фаоллигида сезиларли фарқларни топмадик, аммо касалликнинг 3 ва 4 босқичларида ишқорий фосфатаза фаоллигини ошгани диққатга сазовордир. Шунда, касалликнинг 4чи клиник босқичида беморларнинг 30% ишқорий фосфатазанинг юқори даражаси қайд этилган. Ушбу беморларда 6 дан 11 гача оппортунистик инфекциялар ва бирга келадиган касалликларнинг комбинацияси кузатилди. ОИВ билан касалланган асимптоматик босқичидаги болаларда ишқорий фосфатаза даражаси назорат гуруҳи қийматлари доирасида эди ($p > 0,05$). 2чи клиник босқичда ишқорий фосфатаза даражаси назорат гуруҳи қийматларидан ошмади ($p > 0,05$).

ОИВ/ОИТСнинг 3чи босқичида ишқорий фосфатазани миқдори назорат қийматларига кўра сезиларли даражада ($p < 0,001$) ошди, бу эса клиник кўринишлар билан намоён бўлди - қизилўнгач, бронхлар, трахея, ва ўпка кандидози, бактериал стоматитлар, сурункали қайталанувчи юқори нафас йўллариининг инфекцияси, сил ёки атипик микобактериоз (тарқалган ёки висцерал), оғир бактериал инфекциялар, шунингдек, тушунарсиз вазн йўқотиш - 10% дан ортиқ.

Касалликнинг 4чи босқичи, катта беморлардек, ишқорий фосфатазани миқдори юқорилиги билан намоён эди. ОИВ/ОИТС касаллигига хос кўринишларидан оғиз бўшлиғи, қизилўнгач ва юқори нафас йўллариининг кандидози, бактериал стоматитлар, синуситлар, юқори нафас йўллариининг сурункали қайталанувчи инфекцияси, ЦМВ, пневмоцист пневмонияси, лимфа тугунларининг сил касаллиги, ОИВ кахексияси қайд этилди.

Касалликнинг симптомсиз босқичида СД4 лимфоцитларининг миқдори ва ишқорий фосфатазани фаоллиги ўртасида ўзаро боғлиқлик топилмади. Касалликнинг 2 босқичида улар ўртасида кучсиз тескари корреляция мавжуд бўлди ($r = -0,37$). 3чи босқичда боғлиқлик йўқолди, аммо касалликнинг 4 босқичида у кучсиз мусбат боғлиқликга ўзгарди ($r = +0,22$). Ушбу натижалар касалликнинг симптомсиз босқичида туғма ва мослашувчан иммунитетнинг механизмлари мустақиллигини кўрсатади. Касалликнинг 2 клиник босқичида СД4 лимфоцитлари сонининг камайиши ва ишқорий фосфатаза фаоллигининг ошиши туфайли специфик ва носпецифик иммун жавоб ўртасида СД4 лимфоцитлари сони камайиши ва ишқорий фосфатаза фаоллигини ошиши сабабли кучсиз тескари боғлиқлик мавжуд эди. СД4 лимфоцитлари сони камайиши ва оппортунистик инфекциялар қайталаниши

билан бу алоқалар бузилади. Касалликнинг 4чи босқичида ишқорий фосфатазанинг фаоллаши давом этди ҳамда специфик ва туғма иммунитет ўртасидаги боғлиқлик кучсиз ижобийга ўзгарди .

Шундай қилиб, қон зардобидаги ишқорий фосфатазанинг фаоллиги ОИВ/ОИТС инфекциянинг турли босқичларида нейтрофилларнинг фагоцитик функцияларини акс эттиради. Ишқорий фосфатаза фаоллиги ва СД4 лимфоцитларининг мутлақ кўрсаткичи ўртасидаги боғлиқлик туғма ва специфик иммун жавобнинг ҳам ҳамкорлигини ҳамда унинг бузилишини кўрсатади, бу эса метаболик жараёнларнинг нотўғри мослашувиға олиб келади.

ОИВ билан касалланган катта ешли беморларнинг периферик қонида СД4+ Т ёрдамчи лимфоцитлар ва гранулоцитар КСФ (Г-КСФ) миқдори ва касалликнинг турли босқичиға қараб уларнинг ўзаро боғлиқлик даражаси ўрганилди. ОИВ инфекциясининг турли босқичларида беморларда ўтказилган Г-КСФни ўрганиш унинг индивидуал қийматларини кенг доирасини аниқлади 8 дан 360 пг/мл гача. Шуниси қизиқки, касалликнинг 1, 2 ва 3 босқичларида Г-КСФ кўрсаткичлари бир хил чегаралар ичида аниқланган, аммо деярли соғлом одамларникидан қийматлари сезиларли даражада юқори эди ($p < 0,01$). Г-КСФ даражасининг бундай фаоллашиши ўзига носпецифик иммун жавобнинг жуда кучли стимуляциясини кўрсатади.

Касалликнинг терминал босқичида КСФ даражаси энг юқори бўлди ва ўртача ҳисоби $296,5 \pm 29,2$ пг/мл, индивидуал қийматлар кенглиги 222 дан 360 пг/мл гача бўлган. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, касалликнинг терминал босқичида ОИТСға қарши курашда носпецифик ҳимоя омиллари, шу жумладан Г-КСФ асосий аҳамиятға эға.

Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, ОИВ инфекциясини асимптоматик босқичдан бошлаб Г-КСФ нинг 20 баравар кўпайиши кузатилади ва бу ҳолат барча босқичларида давом этади. Касалликнинг терминал босқичида Г-КСФ ўсиши ҳақиқатан қизиқ факт. Ушбу натижалар колониястимулловчи омиллар касалликнинг ушбу босқичида инфекцияға қарши иммунитетнинг асосий омиллари эканлигиға далил бўлиши мумкин.

Касалликнинг 3 ва 4 босқичлари бўлган барча касал болаларда оғиз бўшлиғи шикастланиши қайд этилган. Назорат гуруҳи тадқиқот вақтида худди шу ёшдаги деярли 12 соғлом болалардан иборат эди. Шиллиқ қаватнинг асосий шикастланиши оғиз бўшлиғининг кандидози эди. Касалликнинг 3-босқичида қон зардобида IgG миқдори ўртача 1503 ± 119 мг%, IgA— 250 ± 29 мг%, IgM— 200 ± 30 мг%ни ташкил этди. ОИВ инфекциясининг 4чи босқичида бўлган беморларда IgG концентрацияси ўртача ҳисоби 1449 ± 171 мг%, IgA — 265 ± 16 мг% ва IgM— 184 ± 41 мг% бўлган.

3 чи босқичдаги беморларнинг сўлагида IgG кўрсаткичи ўрта ҳисобда $20,75 \pm 2,04$ мг% ни ташкил этди, IgA— $6,3 \pm 0,62$ мг%, IgM— $0,595 \pm 0,27$ мг%; 4 босқичда эса ўртача IgG $16,9 \pm 0,07$ мг%ға, IgA— $5,97 \pm 1,52$ мг%ға, IgM — $0,89 \pm 0,42$ мг% га тенг бўлди. Олинган натижалар кўрсатишича, ОИВ инфекцияси 3-босқичдан тўртинчи босқичға ўтиши билан қон зардобидаги

IgG ва IgM миқдори биров камайди, IgA миқдори эса биров ошди ва барча иммуноглобулинларнинг ўртача кўрсаткичи назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошди (IgG учун $p < 0,01$ ва IgA, IgM учун $p < 0,05$). Аксинча, ОИВ инфекциясининг 3 босқичдаги беморларда тупукдаги иммуноглобулинларнинг концентрацияси соғлом одамларга нисбатан кескин камайган эди: IgG 10 бараварга, IgA 3,4 баравар ва IgM 14 бараварга.

Касалликнинг ривожланиши билан тупукдаги IgG миқдори ошди, 3чи ва 4чи босқич билан оғриган беморларда IgA миқдори қиесий эди, ва IgMнинг ўртача концентрацияси 3чи босқичдаги кўрсаткичга нисбатан 3 баравар ошди. Маҳаллий гуморал иммунитетнинг қийматлари қон зардобдаги иммуноглобулинлар қийматларидан кескин фарқ қилди. Шунда назорат гуруҳига нисбатан тупукдаги иммуноглобулинларнинг концентрацияси инфекциянинг ривожланиши билан кескин камайди аммо қон зардобда кўпайди, бу эса оғиз шиллиқ қаватининг тўсқинлик ва ҳимоялаш функциясининг пасайишини англатади, ва сўлакнинг рН нинг кислоталаниши билан тасдиқланади.

Диссертациясининг «**ОИВ инфекциясининг турли босқичларида аутоиммун реакциялар**» деб номланган тўртинчи боби аутоиммун реакцияларни АИК, ДНКга ишлаб чиқилган аутоАТ, ва мия антигенлари бўлган аутоАТларни баҳолаш орқали ўрганишга бағишланган. Биз иммункомплексларнинг концентрацияси ОИВ билан касалланганларнинг касаллик босқичига боғлиқлигини аниқладик. Энг юқори даража ОИТС билан оғриган беморларда кузатилди, бу асимптоматик босқичдаги натижалардан 5,2 бараварга ва иккиламчи белгилар намоён бўлиш босқичлардан 1,6 баравар юқори эди.

АИКнинг миқдори юқорилигида IgG ва IgA нинг миқдори сезиларли даражада юқорилиги кузатилди. АИК ва IgG билан IgA даражалари ўртасида бевосита мусбат боғлиқлик мавжудлиги аниқланди: АИК ва IgG ($r = +0,51$, $P = 0,05$) ва МСК билан IgA - ($r = +0,63$, $P < 0,05$). АИК ва IgM ўртасида бундай алоқа топилмади. ОИВ билан касалланган турли босқичларидаги беморларда денатурацияланган ДНКга аутоантитаналар айрим ҳолларда ва ОИВ инфекциясининг кеч босқичи (ОИТС)да ўтказилди. ДНКга қарши ҳамда бактериал ва вирусли антигенлар ва организмнинг ўз тўқималарига бўлган антигенлари билан ўзаро таъсири ташқи яъни ўзга агентларга қаршилик кўрсатувчи ҳимоясининг биринчи поғонаси бўлиши мумкин деган тахмин мавжуд (Киселева В.И., 2001).

Соғлом шахсларда ДНКга қарши антитаналарнинг миқдори ўртача ҳисобда $0,23 \pm 0,03$ ОЗ (оптик зичлик), ва индивидуал қийматларнинг кенглиги 0,12 дан 0,442 гача ОЗ тенг бўлди. ОИВнинг биринчи асимптоматик клиник босқичида ўртача антитаналар миқдори $0,252 \pm 0,017$ ОЗни ташкил этди, бу эса соғлом гуруҳи натижаларидан фарқ қилмади ($p > 0,05$). 2чи клиник босқичда кўрсаткичлар 1чи клиник босқичи ва назорат гуруҳи натижаларидан сезиларли даражада ошган (иккала ҳолатда ҳам $p < 0,05$). 3чи

клиник босқичда ДНК бўлган антитаналарнинг ўртача миқдори $0,686 \pm 0,047$ ОЗ ташкил қилди ($p < 0,001$). 4чи клиник босқичда ДНК қарши антитаналарнинг ўртача кўрсаткичи $1,152 \pm 0,27$ ОЗга ($p < 0,001$) тенг бўлди.

СД4 иммунтанқисликни кучайиши оқибатида, уларнинг ўлими содир бўлади, ва ДНКни ажралиб чиқишига олиб келади, унга эса антитаналарни ортиғи билан ҳосил бўлади ва ўз ўрнида улар ОИВ инфекциясида аутоиммун касалликларни ривожланишига ҳисса қўшадилар.

ОИВ инфекциясида неврологик ўзгаришлар иммуносупрессия кузатилганда намоён бўлиши ҳам мумкин, ҳамда тескари вариант яъни ОИВ билан касалланган беморларда неврологик аломатлар аниқланмайди. Аммо кўп ҳолларда ижобий ОИВ инфекцияси ва неврологик аломатлар ижобийлиги мавжуд. Бизнинг маълумотларимизга кўра, касалликнинг барча босқичларида ОИВ билан касалланган гиёҳвандларда марказий асаб тизимини шикастланиши жинсий алоқа натижасида ОИВни юқтирган касалларга қараганда 1,5 барабар кўп учраган. Буни героин гиёҳвандларда токсик лейкоэнцефалопатияни марказий асаб тизимига қарши аутоиммун реакцияларнинг ривожланиши боғлиқлиги билан изоҳлаш мумкин.

ОИВ инфекциясининг 1 клиник асимптоматик босқичида 3 (11,5%) беморда неврологик аломатлар кузатилган ва гуруҳдаги антитаналар титри кўпинча 1:64 дан ошмаган, аммо томир орқали гиёҳларни олувчи (ТГО) гуруҳига мансуб 1 (3,8%) аёл беморда мияга антиненларига қарши бўлган антитаналарнинг титри РПГАда 1:2048 дан ошди ва энцефалопатия пайдо бўлди - бу комплекс ОИТС деменция (ОИВ-1 билан боғлиқ когнитив- мотор комплекси), бунда СД4 лимфоцитлар сони 538 хужайра/мкл тенг эди. Бу аёл беморда касалликнинг тез ривожланиши кузатилди. Вақт ўтиши билан психомотор деградация кучайиб, моторик (тетрапарез, патологик рефлекслар) ва когнитив функциялар бузилиши намоён бўлди. Беморнинг ўлими содир бўлгунча ОИТС- деменциянинг давомийлиги тахминан 3 ойни ташкил этди (2-жадвал).

2-жадвал

ОИВ билан касалланган беморларда неврологик аломатлар

ОБЯШлар	1-босқич		2-босқич		3-босқич		4-босқич		Жаъми	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ТГО	13	50,0	24	25,5	14	14,9	8	8,5	59	62,8
Неврологик белгилари	2	7,7	6	25,0	5	35,7	-	-	13	22,0
Энцефалопатия	1	3,8	1	4,2	1	7,1	3	3,2	6	10,2
Гетеросексуал йўл:	13	50,0	14	14,9	4	4,3	4	4,3	35	37,2
Неврологик белгилари	1	3,8	2	14,3	2	50,0	-	-	5	14,3
Энцефалопатия	-	0,0	1	7,1	-	0,0	3	3,2	4	11,4
Жаъми:	26	27,7	38	40,4	18	19,1	12	12,8	94	100,0
Неврологик белгилари	3	11,5	8	21,1	7	38,9	-	-	18	19,1
Энцефалопатия	1	3,8	2	5,3	1	5,6	6	50,0	10	10,6

ТГО гуруҳида 2-клиник босқичда (n=24) неврологик аломатлар 6 ҳолатда (25%), жинсий йўли билан инфекцирланган гуруҳда (n=14) – 2 ҳолатда (14,3%) кузатилган ва бу беморларда мия антигенларига бўлган антитаналарнинг титри сезиларли даражада назорат гуруҳи натижаларига нисбатан ошган (9 нафарда – 1:128 ва 1 – 1:256).

ОИВ энцефалопатиянинг белгилари 2 беморда қайд этилган, яъни иккала тадқиқот гуруҳида бир нафардан. 3чи клиник босқичда неврологик аломатлар 7 (38,9%) беморларда намоён эди, асосан ТГО гуруҳи (35,7%)да кузатилган. Ушбу беморларда антитаналар титри ўртача 1:213 (1:128 дан 1:256)ни ташкил этди. ТГО гуруҳидаги 1 беморда энцефалопатия кузатилган (антитаналар титри 1:512).

Касалликнинг 4 босқичида (n=12), СД4 лимфоцитлари 200 хужайра/мклдан кам бўлганларда, неврологик ўзгаришлар аниқланмади, 6 беморга (50%) 12 нафардан энцефалопатия ташҳиси қўйилди, иккала гуруҳ беморларида бир хил. Уларда мия антигенларига антитаналарнинг титри юқори қийматларда эга эди - 1:128 дан 1:2048 гача, ОИВ энцефалопатияли беморларда ўртача кўрсаткич 1: 878 ташкил этди. (Антитаналар титри қийматлари 3-жадвалида келтирилган). Шунини таъкидлаш керакки, мия антигенларига антитаналарнинг юқори титри касалликнинг тезкор ривожланиши билан ва ОИТСнинг терминал босқичига ўтиш билан таққос бўлган.

3 - жадвал

ОИВ инфекциясининг турли босқичларида ТТГР-да мия антигенларига антитаналарнинг кўрсаткичлари

	1-босқич		2-босқич		3-босқич		4-босқич		Контрол	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Манфий	3	11,5	5	12,1	2	11,1	-		4	20,0
1:2-1:32	17	65,4	16	41,1	4	22,9	-		16	80,0
1:64	3	11,5	6	15,9	3	16,7	-		-	
1:128	2	7,7	9	23,7	5	27,7	0		-	
1:256	0	-	2	5,3	3	16,7	4	33,3	-	
1:512	0	-	0		1	5,5	4	33,3	-	
1:1024	0	-	0		0		2	16,7	-	
1:2048	1	3,8	0		0		2	16,7	-	
Жами	26		38		18		12		20	

Шунини таъкидлаш керакки, мия антигенларига антитаналарнинг мавжудлигини марказий асаб тизими шикастланиши омили сифатида ҳисоблаш мумкин. ОИВ инфекцияси асимптоматик босқичидаёқ мия антигенларига антитаналарнинг аниқланиши марказий асаб тизимида аутоиммун жараени фаол кечишини юқори ишончлик билан тасдиқлаш мумкин ва бу ҳолат энцефалопатияни тезкор ривожланишига ва ўлимга олиб келади. Барча аутоиммун реакциялар (АИК, ДНКга ва мия АГ антитаналар) касалликнинг турли босқичларида бир хил беморларда ўрганилган, шунинг учун биз ушбу натижалар ўртасида корреляцион таҳлилни ўтказдик.

Касалликнинг 1-босқичида АИК ва ДНКга АТ кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик жуда кучсиз ва ахамиятсиз эди. 2 ва 3-босқичларда ҳам корреляциялар тасдиқланмади. 4-босқичда қизиқарли натижа кузатилди – юқори даражадаги тескари корреляция. ДНКга бўлган АТ идиотип-антиидиотип сифатида ўрин тутиши мумкин ва натижада ҳосил бўлган иммун комплекслари патогенезда иштирок этади. Миянинг антигенлари ва ДНКга АТ ўртасидаги ўзаро муносабатларни таҳлили кўрсатишича ОИВ/ОИТС касаллиги 1 ва 2 босқичларида ўзаро боғлиқлик аниқланмади. 3-босқичда корреляция коэффициенти юқори ва мусбат ($r=+0,62$) бўлган, 4-босқичда эса мусбат ($r=+0,45$) эди.

Шундай қилиб, ОИВ/ОИТСда ривожланаётган иккиламчи иммунтанқисликда аутоиммун реакцияларни кўзғатувчиси деб ҳисобланади, бу эса беморларда насл-насабда мойиллик эҳтимоли ҳақида дарак беради. Намоён бўлган аутоиммун жараён сурункали ҳодиса бўлиб, тўқималарнинг узок муддатли шикастланишига олиб келади ва уларни ўз вақтида аниқлаш ОИВ инфекциясининг бир босқичдан иккинчисига ўтишини башорат қилиш, жараённинг фаоллигини ва АРВ терапиясининг самарадорлигини баҳолаш имконини беради. Ўтказилган иммунофизиологик тадқиқотлар комплекси ОИВ инфекциясининг бир босқичдан иккинчисига ўтишини ўз вақтида башоратлаш, оппортунистик инфекциялар ривожланишининг эрта олдини олиш имконини беради.

ХУЛОСА

1. Биз РВҚТ қабул қилмаган ҳар бир катталар учун ўртача 8 та касаллик борлигини аниқладик, РВҚТни қабул қиладиган ҳар бир бемор учун бу кўрсаткич 2,7 ташкил етди. РВҚТни қабул қилмаган ОИВ инфекциясига чалинган ҳар бир бола учун ўртача 14,1 та касаллик, ОИВ билан касалланган бола учун эса бу кўрсаткич 2,4 ни ташкил етди. РВҚТни қабул қилмаган ОИВ билан яшовчи катталарда оппортунистик инфекциялар туфайли келиб чиқадиган касалликлардан 3 барабар, ОИВ инфекциясига чалинган болалар эса оппортунистик инфекциялар сабаб бўлган қўшма касалликлардан 5,8 барабар кўпроқ азият чекишган. Тери ва шиллиқ қаватнинг шикастланиши кўпинча болаларда ҳам, катталарда ҳам бўлган. РВҚТсиз беморларда оппортунистик инфекциялар ва кандидоз, диарея, анемия, сил касаллиги ва шингиллалар каби касалликлар, айниқса, ОИВ инфекциясининг 4-босқичида анча кенг тарқалган.

2. Нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллигига ОИВнинг ингибирлаш таъсири касалликнинг 1, 2 ва 3 клиник босқичларида камроқ сезилди, аммо терминал босқичида нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги кескин камайиши намоён бўлди (46,2% дан 29,5% гача, $p<0,001$). Ўйлашимизча, касалликнинг кеч босқичида ОИВ инфекциясининг давомийлиги туғма иммунитетнинг фаоллигига боғлиқ.

3. Нейтрофилларнинг функционал фаоллигининг бузилиши аниқланди. Касалликнинг 4чи босқичида МПО фаоллигининг 3 баробар камайиши нейтрофилларнинг ферментини функционал ҳолатини бузилишини кўрсатади, бу эса уларнинг бактерицид таъсирининг бузилишига олиб келади. Ишқорий фосфатаза концентрациясининг ошиши ОИВ инфекциясининг барча босқичларида аниқланди, бу нейтрофилларнинг кислородга боғлиқ фагоцитик функцияларини акс этади ва касалликнинг барча босқичларида туғма иммунитетнинг функционал фаоллигини рағбатлантиришни кўрсатади.

4. Гранулоцитар колония-стимуловчи омил (Г-КСО)-моноцитлар, макрофаглар ва нейтрофиллар этилишини асосий регулятори бўлиб ОИВ инфекциясининг асимптоматик босқичидан бошлаб 20 баравар кўпаяди ва касалликнинг барча босқичларида шундай бўлиб қолади. Г-КСО ва СД4 лимфоцитларининг мутлақ миқдори ўртасида сезиларли ва ишончли боғлиқлик кузатилмади.

5. Биз илк бор сўлакда иммуноглобулинларнинг миқдорини назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан инфекцияни ривожланиши билан кескин камайишини ва қон зардобидида кўпайишини аниқладик (Ig G –10 марта, IgA– 3,2 марта, IgM–14 марта), бу оғиз шиллиқ қаватининг тўсиқ функциясининг пасайишини кўрсатади.

6. Касаллик ривожланиб бориши билан аутоиммун реакцияларнинг ўсиши кузатилди: симптомсиз босқичга нисбатан айланувчи иммун комплекслари 5,2 баравар ошди, ДНК га антитаналар миқдори 4,6 баробар ошди. ОБЯШда неврологик бузилишлар бош мия антигенларига антитаналар ишлаб чиқарилишни ўсиши билан кечди ва 4-босқичида титрларни юқорилиги билан намоён бўлиб, буни аутоиммун касалликлар ривожланишини патоген омили деб ҳисоблаш мумкин.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc02.30.12.2019.Tib50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКЕ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

САФИУЛЛИН АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ

**ИММУНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан № B2022.2PhD/Tib2955

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

Научный руководитель: **Залялиева Марьям Валияхмедовна,**
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рахманкулова Зухра Жандаровна**
Доктор медицинских наук, профессор

Ибадова Гульнара Алиевна
Доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Бухарский государственный медицинский институт

Защита состоится «__» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc02.30.12.2019.Tib50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямова,74. Тел/факс.: (99871) 207-08-30; e-mail: immunologiya@qir.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74). Тел./факс: (99871) 207-08-30)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2025 года).

Т.У. Арипова
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, академик

Х.М.Хатамов
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук (DSc)

А.А.Исмаилова
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы ВИЧ/СПИД и его последствия остаются актуальной медицинской и социальной проблемой. Болезнь отличается длительным течением, снижением качества жизни пациентов, тяжелыми исходами и высокими затратами на лечение. Несмотря на предпринимаемые меры по борьбе с пандемией ВИЧ/СПИД, распространение заболевания продолжается. По данным UNAIDS, «...в 2022 году число людей, живущих с ВИЧ, составило 39,0 миллионов, при этом за год было выявлено 1,3 миллиона новых случаев заражения». Тяжелое течение болезни и множество осложнений обуславливают необходимость ранней диагностики и разработки усовершенствованных лечебных мероприятий. Во всем мире ведутся научные исследования, направленные на совершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений ВИЧ-инфекции, включая развитие оппортунистических заболеваний. В числе актуальных задач — изучение особенностей этиопатогенеза различных стадий ВИЧ-инфекции, выявление факторов риска нейроиммунных поражений, определение иммунологических показателей сыворотки крови и слюны на разных стадиях болезни, повышение эффективности стационарной медицинской помощи и методов терапии.

В Республике Узбекистан реализуются широкомасштабные программные мероприятия, направленные на совершенствование системы здравоохранения и социальной защиты населения, выявление факторов негативного влияния ВИЧ/СПИД, раннюю диагностику и снижение осложнений. В соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития «Новый Узбекистан» на 2022–2026 годы, в частности, поставлена задача улучшения качества первичной медико-санитарной помощи.

Соответственно, укрепление здоровья населения, особенно в части диагностики ВИЧ-инфекции, выявления новых факторов, влияющих на её прогрессирование, и разработка эффективных современных методов лечения приобретают особое значение.

Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ–60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития “Нового Узбекистана” на 2022–2026 годы», а также другие нормативные акты в области здравоохранения служат правовой основой для данного диссертационного исследования.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан — «Медицина и фармакология».

UNAIDS вебсайт (<https://www.unaids.org/ru>)

² Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ–60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития “Нового Узбекистана” на 2022–2026 годы», а также другие нормативные акты в области здравоохранения служат правовой основой для данного диссертационного исследования.

Степень изученности проблемы. Ситуация с ВИЧ-инфекцией признана глобальной проблемой. В Узбекистане с 2006 года начато лечение ВИЧ-инфекции антиретровирусной терапией (АРТ), что позволило значительно улучшить показатели качества и продолжительности жизни пациентов. Применение АРТ способствовало переводу заболевания в хроническую форму, снижению уровня развития оппортунистических инфекций, сохранению иммунной защиты организма. Однако на поздних стадиях заболевания, в случаях отказа от терапии или ее неэффективности, возможно прогрессирование ВИЧ с истощением иммунной системы и присоединением вторичных инфекций.

Однако имеются случаи, когда ВИЧ-инфекция диагностируется на поздних стадиях, пациенты отказываются от терапии или лечение оказывается неэффективным, что ведёт к ослаблению иммунной системы и развитию оппортунистических инфекций [Леонова О., 2014; ТАСС.РУ, 2021; Нормуратова Г., 2022; ВОЗ, 2023]. Развитие патологических состояний при вирусных инфекциях сопровождается рядом функциональных, ультраструктурных и молекулярных изменений в клетках организма [Бархина Т.Г., 2006].

В Узбекистане изучены многие аспекты эпидемиологии, диагностики, профилактики, иммунопатогенеза и терапии ВИЧ-инфекции. Проведена масштабная работа по серотипированию среди ВИЧ-инфицированных, включая потребителей наркотических средств, исследованы показатели иммуноглобулинов А, М, G при ВИЧ и различных ко-инфекциях, а также антитела к грибам рода *Candida* и иммунологические показатели при герпесвирусных инфекциях. Продемонстрировано участие общего IgE в патогенезе ВИЧ-инфекции. Показана распространённость ВПГ 7, 8 типов у больных ВИЧ и роль факторов устойчивости, молекулярно-генетические факторы резистентности к АРВТ, эпидемиологические факторы и особенности выявляемости, распространённости ВИЧ-инфекции в Узбекистане с учётом демографической и гендерной структуры общества. Внимание специалистов привлекает распространённость и частота сопутствующих и оппортунистических инфекций на разных стадиях ВИЧ/СПИД: туберкулёза, герпес вирусных инфекций, хламидиоза, распространённость кожно-слизистых поражений, ИППП у ВИЧ-инфицированных больных, в том числе в процессе терапии у лиц, не получавших антивирусную терапию [Матчанов О.А., 2010; Гиясова Г.М., 2011; Атабеков Н.С., 2014; Ахмеджанов З.И., 2015; Умаров Ж.Ж., 2018; Секлер Д.Е., 2020].

Сложности в диагностике наблюдаются при поражениях головного мозга, которые имеют при ВИЧ-инфекции множественную этиологию: токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, лимфома. Согласно современным данным литературы поражение нервной системы является частой причиной серьёзной заболеваемости среди ВИЧ-инфицированных пациентов

[Трофимова Т.Н., 2010; Доскожаева С.Т., 2013]. Проникновение ВИЧ в нервную систему приводит к энцефалопатии, миелопатии и периферической нейропатии. При ВИЧ-инфекции описано множество неврологических синдромов, в том числе: атрофия и дегенерация вещества головного мозга; СПИД-дементный синдром; атрофия мозжечка; вакуолярная миелопатия; паралич лицевого нерва; синдром Гийена–Барре; сенсорная и моторная периферическая нейропатия с болевым синдромом. Поражения ЦНС могут вызывать также многие бактериальные, вирусные и грибковые оппортунистические [Клинические протоколы ВОЗ для Европейского региона, 2007 г.].

Микозы являются важнейшими вторичными заболеваниями при ВИЧ-инфекции. Из них кандидоз — одно наиболее частых. Развиваются поверхностные грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек, встречающиеся на более ранних стадиях заболевания, инвазивный кандидоз (диссеминированный, генерализованный) — на поздних [Акинфиев И.Б., 2015].

Стадия вторичных заболеваний требует расширенной и углубленной диагностики с использованием современных методов вирусологических, иммунологических, инструментальных, аппаратных, в том числе КТ, МРТ. Нередко возникают сложности в диагностике туберкулеза, генерализованной ЦМВИ, лимфопролиферативных заболеваний. Это связано с тем, что как правило, у больных, особенно в стадии вторичных заболеваний имеют место различные поражения и развитие нескольких маркерных инфекций или вторичных заболеваний [Степанова Е.Ю., 2010].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования врождённого иммунитета у ВИЧ-инфицированных, механизмы его изменений на разных стадиях заболевания у взрослых и детей изучены недостаточно, изучение их могло бы быть полезным для прогнозирования прогрессирования заболевания и перехода с одной стадии на другую.

Связь исследования с научно-исследовательскими планами учреждения. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских проектов Института иммунологии и геномики человека в соответствии с программами:

фундаментальной - № ФА-ФЗ-Т091 «Роль антигенов гистосовместимости, нейрогормональных и поведенческих реакций в механизмах регуляции течения ВИЧ/СПИДа» (2012–2016 гг.),

прикладной-№ ФА-Т-004 «Роль факторов врожденного иммунитета в развитии оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ/СПИД» (2016–2018 гг.).

Цель исследования – выявление иммунно-физиологических особенностей ВИЧ-инфекции у детей и взрослых на различных стадиях заболевания.

Задачи исследования:

- отобрать и обследовать пациентов с ВИЧ-инфекцией, провести анкетирование и определить клинические проявления, сбор биологических образцов (кровь, слюна);

- определить функциональную активность нейтрофилов в периферической крови (фагоцитарная активность нейтрофилов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), щелочную фосфатазу (ШФ), миелопероксидазу (МПО) на разных стадиях ВИЧ-инфекции;

- изучить факторы гуморального иммунитета сыворотки крови и слюны (IgG, IgA, IgM и рН) на разных стадиях ВИЧ-инфекции;

- определить уровни аутоиммунных реакций (антитела к иммунным комплексам, ДНК, антигенам ткани головного мозга) у больных с ВИЧ на разных стадиях.

Объект исследования: 183 пациента с ВИЧ, зарегистрированных в республиканских и городских центрах СПИД в 2012-2018 гг., и 49 практически здоровых лиц.

Предмет исследования: венозная кровь, сыворотка крови и слюна указанных лиц для иммунологических анализов.

Методы исследования: анкетирование, общеклинические, иммунологические, серологические анализы и статистические методы.

Научная новизна заключалась в следующем:

- впервые доказано, что на 4-стадии ВИЧ-инфекции снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и функционального состояния фермента миелопероксидазы (МПО) приводит к снижению их бактерицидной активности;

- впервые установлено, что при переходе ВИЧ-инфекции с одной стадии на другую наблюдается увеличение уровня Г-КСФ, вызывающее сильную стимуляцию неспецифического иммунного ответа;

- впервые показано, что снижение концентраций IgG, IgA, IgM в слюне по сравнению с сывороткой крови способствует повреждению полости рта при развитии ВИЧ-инфекции;

- впервые установлена высокая взаимосвязь между аутоиммунными реакциями (антитела к иммунным комплексам, ДНК и тканям мозга) и развитием ВИЧ/СПИДа, особенно на 3- и 4-стадиях заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- разработаны рекомендации по определению функциональной активности нейтрофилов (фагоцитарная активность, Г-КСФ, ШФ, МПО) на различных стадиях ВИЧ;

- обоснована необходимость измерения уровней IgG, IgA, IgM в слюне и сыворотке крови для оценки прогрессирования ВИЧ;

- получен патент № IAP 05465 на метод определения фагоцитарной активности нейтрофилов в периферической крови живого организма;

- проведен сравнительный анализ иммуно-физиологических характеристик пациентов с ВИЧ, получающих и не получающих АРТ, что позволяет повысить эффективность профилактики и лечения оппортунистических инфекций.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость обусловлена тем, что:

- доказано впервые снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и функционального состояния фермента миелопероксидазы (МПО) на 4-стадии ВИЧ, что объясняет снижение бактерицидной активности нейтрофилов;

- переход ВИЧ-инфекции от одной стадии к другой сопровождается повышением уровня гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), что указывает на чрезмерную стимуляцию неспецифического иммунного ответа;

- снижение уровней IgG, IgA и IgM в слюне по сравнению с сывороткой крови подтверждает связь с поражениями полости рта при ВИЧ;

- установлена высокая корреляция между аутоиммунными реакциями (антитела к иммунным комплексам, ДНК и антигенам ткани мозга) и 3–4 стадиями ВИЧ-инфекции, что раскрывает новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость состоит в следующем:

рекомендовано определение функциональной активности нейтрофилов (фагоцитарная активность, Г-КСФ, щелочная фосфатаза, МПО) на различных стадиях ВИЧ;

обоснована необходимость измерения иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) в слюне и сыворотке крови;

получен патент № IAP05465 на «Способ определения фагоцитарной активности нейтрофилов в периферической крови живого организма»;

показано, что анализ иммуно-физиологических характеристик ВИЧ-положительных пациентов, получающих и не получающих антиретровирусную терапию (АРТ), позволяет повысить эффективность профилактики и лечения оппортунистических инфекций.

Внедрение результатов исследования

На основе полученных научных результатов по изучению иммуно-физиологических аспектов ВИЧ-инфекции у детей и взрослых на различных стадиях заболевания:

Первая научная новизна:

впервые доказано, что снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и функциональной активности МПО на 4-стадии приводит к недостаточной

бактерицидной активности-на этом основании разработана методическая рекомендация «Определение аутоантител у ВИЧ-положительных лиц на различных стадиях инфекции» (утверждена Протоколом № 2 от 22.02.2021 Ученого совета Института иммунологии и геномики человека). Внедрена в деятельность Республиканского центра СПИД (приказ № 177-п от 27.10.2023) и Сурхандарьинского областного центра СПИД (приказ № 91Т от 27.12.2023).

Социальная эффективность: повышение качества диагностики, оптимизация лечебной тактики, снижение осложнений и улучшение качества жизни ВИЧ-положительных детей и взрослых.

Экономическая эффективность: использование метода выявления аутоантител в деятельности центров СПИД позволяет улучшить диагностику, оптимизировать лечение и повысить качество жизни пациентов.

Вывод: на 4-й стадии ВИЧ-инфекции снижение активности нейтрофилов и МПО приводит к снижению бактерицидного действия.

Вторая научная новизна:

впервые установлено, что при переходе с одной стадии ВИЧ на другую происходит резкий рост уровня Г-КСФ, что вызывает чрезмерную стимуляцию неспецифического иммунного ответа-также разработана методическая рекомендация, утвержденная теми же структурами и внедренная в практику СПИД-центров.

Вывод: рост Г-КСФ при прогрессировании ВИЧ-инфекции вызывает выраженную неспецифическую иммунную реакцию.

Третья научная новизна:

впервые доказано, что снижение уровней IgG, IgA и IgM в слюне по сравнению с их высокими уровнями в сыворотке крови способствует поражению полости рта при прогрессировании ВИЧ-инфекции. На основании этих данных разработана методическая рекомендация «Определение аутоантител у ВИЧ-положительных лиц на различных стадиях инфекции» (утверждена Протоколом № 2 от 22 февраля 2021 г. Ученого совета Института иммунологии и геномики человека).

Внедрена в деятельность:

Республиканского центра по борьбе со СПИД (приказ № 177-н от 27.10.2023);

Сурхандарьинского областного центра СПИД (приказ № 91Т от 27.12.2023);

и рекомендована Научно-техническим советом при Министерстве здравоохранения (справка № 06/18 от 25.09.2024).

Социальная значимость: улучшение диагностики, оптимизация тактики лечения, снижение осложнений и повышение качества медицинской помощи.

Экономическая значимость: внедрение метода в работу центров СПИД способствует более эффективной клинико-иммунологической оценке, улучшению терапии и качества жизни пациентов.

Вывод: снижение иммуноглобулинов в слюне по сравнению с сывороткой крови напрямую связано с поражениями полости рта при ВИЧ-инфекции.

Четвёртая научная новизна:

впервые установлено, что прогрессирование ВИЧ/СПИД сопровождается усилением аутоиммунных реакций (антитела к иммунным комплексам, к ДНК, к антигенам тканей головного мозга), особенно на 3-й и 4-й стадиях;

обнаружена высокая степень взаимосвязи между уровнем антител к ДНК и антигенам мозга.

Эти результаты также легли в основу методических рекомендаций, утверждённых и внедрённых аналогично предыдущим пунктам.

Социальная значимость: применение рекомендаций способствует улучшению диагностики и лечения у детей и взрослых с ВИЧ.

Экономическая значимость: внедрение методов определения аутоантител в систему СПИД-центров позволяет совершенствовать диагностику, терапию и качество жизни.

Вывод: усиление аутоиммунных реакций и их взаимосвязь на поздних стадиях ВИЧ/СПИД являются важным диагностическим и прогностическим фактором.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертации были представлены на 6 научно-практических конференциях, из них 3 - международные, 3 - республиканские.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы:

1 патент на изобретение, 24 научные публикации, из которых: 11 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан (7 в республиканских, 2 в зарубежных журналах), 4 инновационные компьютерные программы, 2 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из: введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Общий объем-96 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, представлены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику здравоохранения, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «Имунофизиологические аспекты течения ВИЧ/СПИД заболевания» диссертации представлены анализ современной литературы по ВИЧ/СПИД заболеванию, определен уровень изученности проблемы иммунофизиологических состояний, роли врожденного иммунитета, аутоиммунных реакций в развитии ВИЧ-инфекции. Аналитический обзор позволил обосновать актуальность представляемой работы.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» диссертации дана общая характеристика 183 ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на учете в республиканском и городском центрах по борьбе со СПИДом МЗ РУз и обследованных в период 2012-2016 гг. Диагноз ВИЧ-заболевания был установлен после лабораторных методов обследования - ИФА, иммуноблота. Исследования CD4 и CD95-лимфоцитов проводили в лаборатории РЦ по борьбе со СПИДом на проточном спектрофлюориметре (зав. лаб. Исаева Г.Н., директор, д.м.н., проф. Атабеков Н.С.).

Количество РНК-копий вируса (вирусная нагрузка) в 1 мл крови пациентов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в Республиканском центре по борьбе со СПИД на оборудовании Real Time PCR. Фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАН) в периферической крови живых организмов определяли в полуавтоматическом режиме с применением метода иммуноферментного анализа. Активность ЩФ определяли с применением коммерческих тест-систем (Human, Germany). Определение рН слюны проводили физическим методом с помощью рН метра («Эксперт рН», РФ). Исследования гранулоцит-колониестимулирующего фактора (G-CSF) человека в сыворотке крови проводили ИФА методом с применением тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (РФ). Для измерения титра антител используется иммуноферментный анализ (ИФА). Для обнаружения ЦИК использовали метод дифференциальной преципитации в полиэтиленгликоле (Меньшиков В.В., 1987 г.). Измерение проводили на ФЭК в ед. оптической плотности. Для выявления антител к ДНК использовали конъюгированные антитела против IgG (фирма «Вектор-Бест», РФ) в ИФА проводили согласно инструкции производителя. Аутоантитела к антигенам мозга определяли рутинным методом в РПГА по Фриммелю. Определение концентрации IgA, M, G в сыворотке крови и слюне проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаре с использованием моноспецифических сывороток (НИИЭМ им.И.Ф.Гамалеи) по Манчини, 1965. Статистическую обработку проводили на РС IBM с помощью пакетов прикладных программ [MS Excel. 2013, Statistica 12.0].

Обследованные пациенты были разделены в зависимости от стадии заболевания на группы (по 4 стадиям ВИЧ-инфекции и по возрастам: дети младшего школьного возраста и взрослые от 22 лет до 48 лет). 94 (48,6%) человека составляли взрослые, из них 46-мужчин (25,1%) и 48 – женщин (26,2%), и 89 (51,4%) детей, из них 54 (29,5%) – мальчиков и 35 (19,1%) - девочек на разных стадиях заболевания с различными сопутствующими

заболеваниями и оппортунистическими инфекциями. Контрольную группу составили 49 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола (18 - женщин, 11 - мужчин, 10 – девочек и 10 мальчиков). Возраст взрослых больных колебался в пределах 22-48 лет, средний возраст составил $40,2 \pm 1,65$ лет. Возраст детей колебался в пределах 7-14 лет, средний возраст составил $11 \pm 3,9$ лет (табл.1). Взрослых на АРВТ было – 64 человека, без АРВТ - 30 человек, детей на АРВТ находилось - 68, не принимающих - 21 ребенок.

Табл. 1

Распределение по возрасту и приему АРВТ

Возраст /с АРВТ и без	Пациенты	Возраст (лет)
Взрослые на АРВТ	64	22-48
Взрослые без АРВТ	30	22-48
Дети на АРВТ	68	7-14
Дети без АРВТ	21	7-14

Как показал анализ перенесенных заболеваний по органам среди взрослых пациентов (n=94), наибольшее количество их наблюдалось со стороны желудочно-кишечного тракта (55,3%): у 13,8% пациентов на II стадии заболевания, у 20,2 % – на III стадии, у 21,3 % – на IV стадии. Хронический гепатит неясной этиологии наблюдался у 12,8% пациентов на II стадии, у 11,7% на III и IV стадиях заболевания. Диарея неясной этиологии имела место у 1,1% на II стадии заболевания, у 8,5% на III стадии и у 9,6% на IV стадии. Заболевания бронхолегочной системы на II стадии выявлены у 42,6% обследованных, на III стадии – у 25,5%, на IV стадии – у 21,3%. При этом на II стадии больше было рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей - 23,4%, а хронический бронхит встречался в 19,1% случаев, а на III и IV стадиях возрастал удельный вес хронического бронхита – 13,1 и 12,8% соответственно. Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей наблюдались в 23,4% случаев на II стадии, на III стадии у 11,7%, а на IV стадии у 8,5. У 3,2% больных с IV стадией имела место пневмоцистная пневмония. Следует также отметить, что наблюдались случаи туберкулеза в анамнезе, преимущественно легких: на III и IV – у 8,5%. Анемия различной степени наблюдалась в среднем у 45,7% ВИЧ-инфицированных взрослых, на I стадии у 2,1%, на 2 стадии у 23,4%, на 3 стадии – у 12,8% и на 4 стадии у 7,4% пациентов.

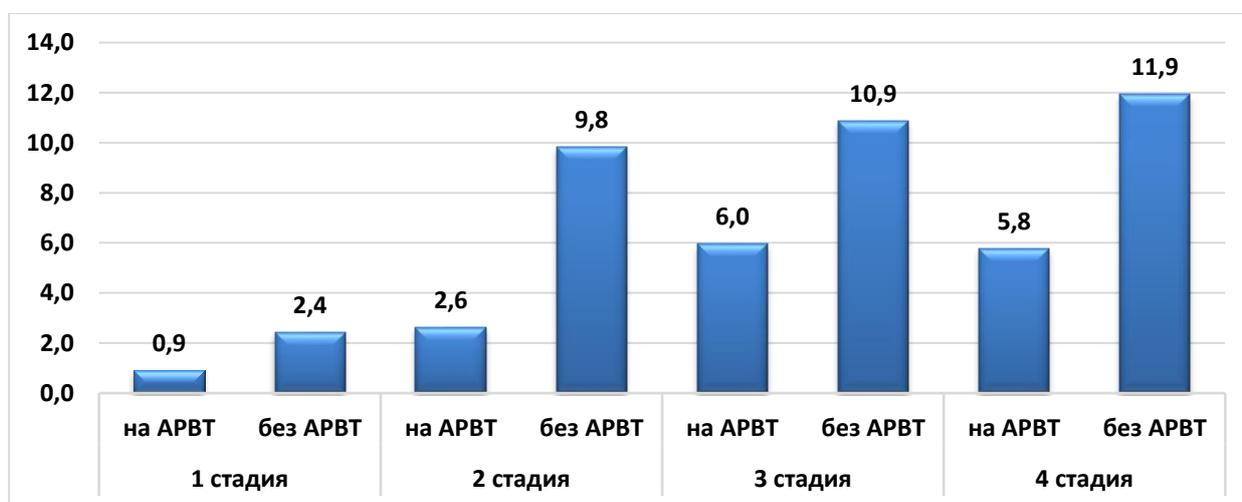
Из других поражений наиболее значимым был оральная или орофарингеальный кандидоз, выявленный в 21,3% случаев, на II стадии у 3,2% обследованных, у 10,6% на III и у 8,1% на IV стадии. Кандидоз пищевода выявлен только в 4ой стадии у 2,1% случаев в группе не принимающих АРВТ. У 3,2% больных в IV стадии обнаружен выраженный микоз стоп. Афтозный стоматит отмечался у 31,9% больных, 16% больных со II стадией, у 8,5% с III стадией и у 7,4% с IV стадией. Ангулярный хейлит

отмечался в 25,5% случаев, у 7,4% больных со II стадией, у 9,6% с III стадией и у 8,5% с IV стадией. У 2,1% отмечено волосистая лейкоплакия языка на 3 стадии болезни. Практически во всех стадиях наблюдался Herpes zoster: у 19,3% больных. У 11,7% во II стадии, у 4,4% в III стадии, у 3,2% в IV стадии. Простой герпес отмечен в 13,8% случаев, чаще проявлялся в III стадии – у 9,6%, во II стадии – было у 1,1%, в IV стадии – у 3,2% (рис.1).

Также часто встречались случаи неврологических изменений со стороны центральной нервной системы в 18%, а случаи энцефалопатии наблюдались в 10% случаях.

Рис. 1.

Средние значения клинических проявлений ВИЧ на фоне и без АРВТ на разных стадиях заболевания у взрослых



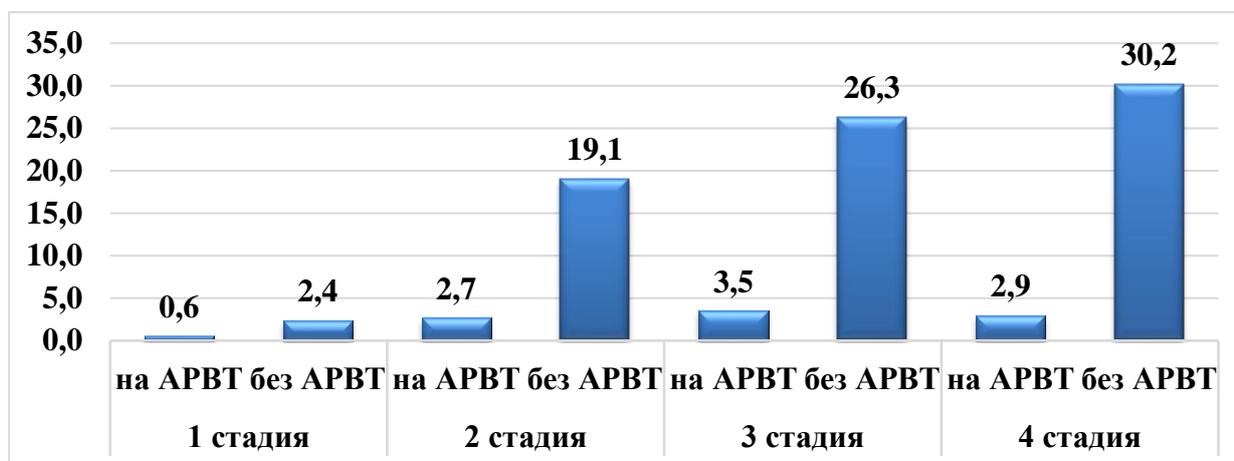
Среди наблюдаемых 4 взрослых пациента с ВИЧ-инфекцией не получающих АРВТ были на терминальной стадии и умерли в ходе исследования по причине: пневмоцистной пневмонии – 2 (2,1%) случая, и полиорганной недостаточности – 2 (2,1%) случая.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием в 1 стадии болезни у детей в основном возникала персистирующая генерализованная лимфоаденопатия – 8,5%. 2 стадия проявлялась в виде снижения массы тела, не зависящие от приёма пищи – 10,7%, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в 9% случаев, поражением кожных покровов и слизистых оболочек (дерматиты – 4%, микозы кожи – 1,1%, поражения слизистых – стоматиты – 10,6%), герпесом Zoster – 3,9%. В 3 стадии болезни наблюдались выраженные клинические проявления оппортунистических состояний: из них персистирующая генерализованная лимфоаденопатия – 18%, лихорадка неясной этиологии – 23,1%, гепатоспленомегалия – 21,7% сильная потеря массы тела – 17,4%, герпетические инфекции – 10,2%, хроническая диарея не ясной этиологии – 7,5% случаев. ВИЧ-инфекция у детей на данном этапе сопровождалась неврологическими нарушениями – 7,7%, отмечались периферическая нейропатия – 2,4%, ухудшение памяти – 5,3%. Отмечались рецидивирующий

кандидоз полости рта -6,2%, простой и опоясывающий герпес – 7,6% , инфекции, вызванные ВПЧ – 11,1%, стоматиты – 18,7%. При 4 стадии (стадия СПИДа) с наибольшей частотой выявлены проявления тяжелых оппортунистических заболеваний, таких как хроническая диарея невыясненной этиологии – 12,5%, сильное похудение, вплоть до кахексии 15,8%, поражение кожи – 15,4% и слизистых полости рта – 13,9%, оральная кандидоз – 13,9%, ВИЧ-кардиомиопатия – 9%, ВИЧ-энцефалопатия – 7,7%, стоматиты – 4,8% и инфекция простого герпеса 1,5%.

Рис.2

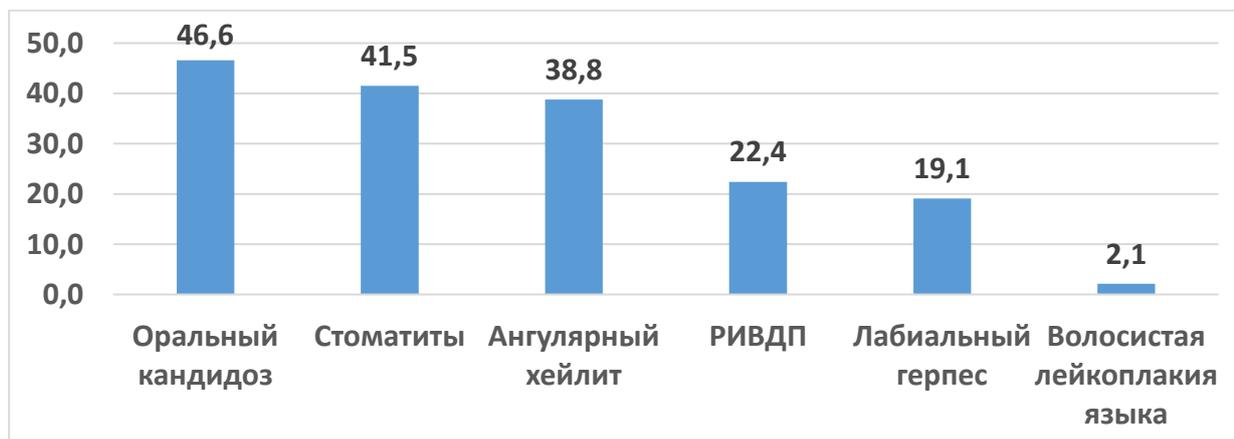
Средние значения клинических проявлений ВИЧ на фоне и без АРВТ на разных стадиях заболевания у детей



Значительное место в проявлениях при ВИЧ возникали оральные поражения (рис.3). Оральный или орофаренгиальный кандидоз занял первое место среди всех оральных поражений и составил – 46,6% случаев. Далее по распространенности среди всех проявлений обнаружены стоматиты – 41,5% и из большого количества проявлений наблюдался ангулярный хейлит – 38,8 % всех случаев. Также среди поражений слизистых отмечались случаи рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей – 22,4 %, лабиальный герпес – 19,1%, и волосистая лейкоплакия языка в 2,1% случаев.

Рис.3

Оральные поражения при ВИЧ-инфекции в %



Распространённость и частота заболеваний соответствовала литературным данным (Покровский В. В., 2020 й., Кулабухова Е. И. с соавт.. 2020).

Анализ полученных данных выявил, что у взрослых ЛЖВ не принимающих АРВТ оппортунистические инфекции и сопутствующие заболевания наблюдались в среднем в 2,3 раза чаще. Исключением явились такие заболевания, как хронический гепатит и анемия, которые регистрировались практически в одинаковых пределах. Оппортунистические инфекции у ЛЖВ без АРВТ встречались намного чаще. Так лимфоаденопатия у взрослых без АРВТ наблюдалась в 1,1 раза чаще, чем в группе на АРВТ. Поражение дыхательной системы – в 1,4, поражения кожи и слизистых в 1,6, поражения ЦНС–в 1,9 раз чаще в группе без АРВТ. Наиболее часто у взрослых на 3 и 4 стадии болезни наблюдались поражения кожи и слизистых в группе не принимающих АРВТ 87,9%. У детей с ВИЧ-инфекцией, не принимающих АРВТ в среднем уровень развития оппортунистических инфекций был в 1,1 раза выше. Также, как и у взрослых, анемия у детей наблюдалась одинаково в группах детей принимающих и не принимающих антиретровирусное лечение. Лимфоаденопатия у детей без АРВТ наблюдалась в 1,6 раза чаще, чем в группе на АРВТ. Поражение дыхательной системы – в 1,8, поражения кожи и слизистых в 1,6, поражения ЦНС–в 1,6 раза чаще в группе без АРВТ. Наиболее часто у детей с ВИЧ-инфекцией на 3 и 4 стадии болезни наблюдались поражения кожи и слизистых в группе не принимающих АРВТ 90,9%.

На каждого взрослого ЛЖВ, не принимающего АРВТ в среднем приходилось 8 сопутствующих заболеваний, тогда как, на каждого ЛЖВ, получающего АРВТ, этот показатель составил 2,7. На каждого ребенка с ВИЧ-инфекцией, не принимающего АРВТ в среднем приходилось 14,1 сопутствующих заболеваний, а для получающего АРВТ ребенка с ВИЧ-инфекцией, этот показатель составил 2,4.

Таким образом, взрослые ЛЖВ не принимавшие АРВТ в 3 раза, а дети с ВИЧ-инфекцией в 5,8 раза чаще страдали сопутствующими заболеваниями, вызванные оппортунистическими инфекциями.

В третьей главе диссертации «Иммунофизиологические показатели врожденного иммунитета» показан результат проведенного изучения фагоцитарной активности нейтрофилов, изменения уровней миелопероксидазы, щелочной фосфатазы, гранулоцит колониестимулирующего фактора, изменения уровней иммуноглобулинов в сыворотке и слюне на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания. По данным наших исследований при ВИЧ/СПИД заболевании не выявлено значимых отличий в содержании моноцитов на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания.

Как известно, развитие клинической картины в ходе ВИЧ-инфекции определяется истощением CD4 клеток. АРВТ приводит к снижению вирусной нагрузки и увеличению количества периферических CD4 клеток,

улучшению качества жизни ЛЖВ. Тем не менее, даже на фоне АРВТ наблюдаются оппортунистические заболевания, развитие которых зависит от факторов врожденного иммунитета. Нами были проведены исследования фагоцитарной и функциональной активности нейтрофилов у ЛЖВ на разных стадиях заболевания.

Главным защитником организма от внеклеточных бактерий являются нейтрофилы – короткоживущие клетки, способные к хемотаксису и фагоцитозу. В среднем фагоцитарная активность нейтрофилов выявлялась ниже контрольных значений на всех стадиях ВИЧ/СПИД: незначительно – в бессимптомной стадии и достоверно – во всех последующих стадиях. В стадии СПИД наблюдалось почти двукратное снижение ФАН ($p < 0,001$). Отмечен широкий размах индивидуальных значений фагоцитоза от 39,4 до 78,4% (в среднем $45,4 \pm 2,2\%$) в бессимптомной стадии, от 11,6 до 52% (в среднем $29,5 \pm 2,4\%$) - в 4-й клинической стадии СПИДа. Можно отметить, что ФАН остается менее подверженной ингибирующему воздействию вируса иммунодефицита человека на 1-й, 2-й и 3-ей клинических стадиях и только в 4-й стадии, стадии СПИД, активность нейтрофилов резко падает.

Таким образом, при ВИЧ-инфекции по мере прогрессирования заболевания, когда истощается адаптивный специфический иммунный ответ, неспецифические факторы защиты продолжают осуществлять защиту организма от оппортунистических инфекций. По всей видимости, продолжительность течения ВИЧ-инфекции на поздних стадиях заболевания зависит от активации врожденного иммунитета.

Нейтрофилы отличаются высокой отвечаемостью на активационные факторы как наиболее мобильные клетки, первыми вовлекаемые в воспалительный процесс и обуславливающие пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции. Быстрая мобилизация нейтрофилов происходит за счет их способности в течение нескольких минут развивать метаболические процессы, приводящие к кислородному взрыву и выбросу бактерицидных субстанций, в том числе МПО и ЩФ.

МПО является не только основой антимикробного потенциала нейтрофилов, но и способна вызвать повреждение собственных тканей организма в очагах воспаления и последующее развитие окислительного ответа в отношении оппортунистических патогенов.

Спонтанная активность МПО у ВИЧ-инфицированных детей на 2 стадии заболевания в среднем составила $1,9 \pm 0,03$ ед. ОП, что достоверно превышало показатели контроля ($1,49 \pm 0,02$ при $p < 0,001$). На 3 стадии по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции выявлялось снижение МПО с размахом индивидуальных значений от 1,59 до 1,735 ед. ОП при $p < 0,05$. В 4 стадии ВИЧ/СПИД заболевания средний уровень МПО составил $0,55 \pm 0,02$ ед. ОП, что с высокой степенью достоверности отличалось от данных контроля ($p < 0,001$) и данных во 2й и 3й стадиях заболевания.

Таким образом, 2 и 3 стадии ВИЧ-инфекции у детей характеризуются ростом спонтанной активности МПО в ответ на оппортунистические

инфекции, что служит маркером интенсивности воспалительных процессов. Снижение активности МПО в 4 стадии сопровождается снижением резистентности организма к инфекции, снижением функциональной активности нейтрофилов и является одним из ведущих факторов патологического процесса.

У взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов была выявлена высокая активность ЩФ, которая достоверно превышала контроль ($p < 0,01$). На бессимптомной стадии активность ЩФ составляла в среднем 1290 ± 70 Ед/л с размахом индивидуальных значений от 1074 до 1544 Ед/л, на II стадии – 1232 ± 61 Ед/л (от 1034 до 2137), на III стадии – 1392 ± 40 Ед/л (от 1047 до 2233), на стадии СПИД – 1382 ± 43 Ед/л (от 1017 до 2233). Значимых отличий в активности ЩФ по мере прогрессирования заболевания нами не обнаружено, но обращает на себя внимание то, что в III и IV стадиях заболевания активность ЩФ возрастала.

Так, на IV клинической стадии заболевания высокий уровень ЩФ зарегистрирован у 30% больных. У этих пациентов наблюдались сочетания от 6 до 11 оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний.

У ВИЧ-инфицированных детей на бессимптомной стадии заболевания уровень ЩФ находился в пределах контрольных значений ($p > 0,05$). На II клинической стадии уровень ЩФ оставался в пределах контрольных значений ($p > 0,05$).

На III стадии ВИЧ/СПИД заболевания уровень ЩФ достоверно превышал контрольные значения ($p < 0,001$), сопровождался клиническими проявлениями - кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких, бактериальные стоматиты, хроническая рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей, туберкулез или атипичный микобактериоз (диссеминированный или висцеральный), тяжелые бактериальные инфекции, а также необъяснимая потеря массы тела более 10%.

IV стадия заболевания, также как у взрослых, характеризовалась высоким содержанием ЩФ. Характерными проявлениями ВИЧ/СПИД заболевания были кандидоз полости рта, пищевода и верхних дыхательных путей, бактериальные стоматиты, синуситы, хроническая рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей, ЦМВ, пневмоцистная пневмония, туберкулез лимфатических узлов, ВИЧ-кахексия.

Между содержанием CD4-лимфоцитов и активностью ЩФ в бессимптомной стадии заболевания взаимосвязи не обнаружено. На II стадии заболевания между ними отмечалась слабая обратная корреляция ($r = -0,37$). На III стадии взаимосвязь исчезает, а в IV стадии заболевания меняется на слабую положительную ($r = +0,22$). Эти результаты свидетельствуют о независимых механизмах врожденного и адаптивного иммунитета в бессимптомной стадии заболевания. На II клинической стадии заболевания наблюдается слабая обратная взаимосвязь между специфическим и неспецифическим иммунным ответом за счет уменьшения количества CD4-лимфоцитов и повышения активности ЩФ. По мере уменьшения количества

CD4-лимфоцитов и рецидивирования оппортунистических инфекций эти связи нарушаются. На IV стадии заболевания наблюдается все большая активация ЩФ и изменение связи между специфическим и врожденным иммунитетом на слабую положительную.

Таким образом, активность ЩФ в сыворотке крови отражает фагоцитарные функции нейтрофилов при ВИЧ/СПИД на разных стадиях инфекции. Взаимосвязи между активностью ЩФ и абсолютным содержанием CD4-лимфоцитов свидетельствуют как о кооперации врожденного и специфического иммунного ответа, так и о его нарушении, приводящим к дезадаптации обменных процессов.

У ВИЧ-инфицированных взрослых больных на разных стадиях развития инфекции изучены уровни содержания CD4⁺ Т-лимфоцитов хелперов и гранулоцитарного КСФ (Г-КСФ) в периферической крови и степень их взаимосвязи в зависимости от стадии заболевания.

Исследование Г-КСФ, проведенное у пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции, выявило широкий размах его индивидуальных значений - от 8 до 360 пг/мл. Интересно отметить, что в 1, 2 и 3-ей стадиях заболевания показатели Г-КСФ выявлялись в одинаковых пределах, но достоверно выше значений у практически здоровых лиц ($p < 0,01$). Такая активация уровня Г-КСФ говорит об очень сильном стимулировании неспецифического иммунного ответа.

В терминальной стадии заболевания уровень КСФ был самым высоким и составил в среднем $296,5 \pm 29,2$ пг/мл с размахом индивидуальных значений от 222 до 360 пг/мл. Эти данные свидетельствуют о том, что в терминальной стадии заболевания в борьбе со СПИДом основное значение имеют неспецифические факторы защиты, в том числе Г-КСФ.

Наши исследования показали, что уже на бессимптомной стадии наблюдается более чем 20-ти кратное увеличение Г-КСФ при ВИЧ-инфекции, которое сохраняется на всех стадиях заболевания. Особенно интересен факт роста Г-КСФ на терминальной стадии заболевания. Эти данные являются возможным доказательством того, что колониестимулирующие факторы являются основными факторами противoinфекционного иммунитета в этой стадии заболевания.

У всех больных детей с 3-й и 4-й стадией болезни отмечались оральные поражения. Контрольную группу составили 12 практически здоровых на момент исследования детей аналогичного возраста. Основным поражением слизистой явился кандидоз полости рта. Содержание сывороточного IgG при 3-й стадии болезни составило в среднем 1503 ± 119 мг%, IgA - 250 ± 29 мг%, IgM - 200 ± 30 мг%. У больных с 4-й стадией ВИЧ-инфекции содержание IgG в среднем составило 1449 ± 171 мг%, IgA - 265 ± 16 мг% и IgM - 184 ± 41 мг%.

В слюне содержание IgG у больных с 3-й стадией в среднем составило $20,75 \pm 2,04$ мг%, IgA - $6,3 \pm 0,62$ мг%, IgM - $0,595 \pm 0,27$ мг%; в 4-й стадии в среднем IgG было $16,9 \pm 0,07$ мг%, IgA - $5,97 \pm 1,52$ мг%, IgM - $0,89 \pm 0,42$ мг%.

Полученные данные показали, что по мере перехода ВИЧ-инфекции из 3-й стадии в четвертую содержание IgG и IgM в сыворотке крови несколько снизилось, содержание IgA немного повышается, причем во всех случаях среднее содержание иммуноглобулинов достоверно превышало показатели контрольной группы ($p < 0,01$ для IgG и $p < 0,05$ для IgA и IgM). Напротив, концентрация иммуноглобулинов в слюне у больных с 3-й стадией ВИЧ-инфекции в сравнении со здоровыми лицами резко снижена - IgG в 10 раз, IgA – в 3,4 раза и IgM – в 14 раз. С прогрессированием заболевания разница содержания IgG в слюне нарастала, содержание IgA у пациентов с 3-й и 4-й стадией было сопоставимым, а средняя концентрация IgM при переходе в 4-ю стадию повысилась в 1,5 раза относительно показателя в 3-й стадии. Значения местного гуморального иммунитета резко отличались от значений содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Так концентрация иммуноглобулинов в слюне относительно контрольной группы резко снижается с прогрессированием инфекции, а в сыворотке крови – повышается, что говорит о снижении барьерной функции слизистой полости рта, что подтверждается закислением pH слюны. По нашим данным со 2ой стадии заболевания наблюдался сдвиг pH слюны в кислую сторону $p < 0,01$. Отмечено, что смещение pH в кислую сторону большей частью наблюдалось при поражении верхних дыхательных путей, что соответствует литературным данным (Кудрин А.А., 2019, Залялиева М.В., 2021).

Четвертая глава диссертации «**Аутоиммунные реакции на разных стадиях ВИЧ-инфекции**» посвящена исследованиям аутоиммунных реакций путем оценки ЦИК, аутоАТ к ДНК и аутоАТ к антигенам мозга.

Нами была выявлена зависимость концентрации ИК от стадии заболевания ВИЧ-инфицированных. Наиболее высокий уровень отмечен у пациентов в стадии СПИД, который в 5,2 раза превышал данные в бессимптомной стадии и в 1,6 раза - в стадии вторичных проявлений.

При высоком содержании ЦИК наблюдалось значительно более высокое содержание IgG и IgA. Между уровнями ЦИК и концентрацией IgG и IgA установлено наличие прямой взаимосвязи: между ЦИК и IgG ($r = +0,51$, $P < 0,05$), между ЦИК и IgA ($r = +0,63$, $P < 0,05$). Между ЦИК и IgM такой связи не выявлено.

Вопрос образования аутоантител к денатурированной ДНК на разных стадиях у ВИЧ-инфицированных пациентов проводился в единичных случаях, которые относятся к поздней стадии ВИЧ-инфекции (СПИД). Существует мнение, что анти-ДНК перекрестно реагирующая как с бактериальными и вирусными антигенами, так и с собственными антигенами организма могут быть первой линией защиты от чужеродных агентов (Киселева В.И., 2001г.).

Содержание антител к ДНК у здоровых составили в среднем $0,23 \pm 0,03$ отн. ед. с размахом индивидуальных значений от 0,12 до 0,442 отн. ед. В первой бессимптомной клинической стадии ВИЧ среднее содержание антител составляло $0,252 \pm 0,017$ отн. ед., что не отличалось от данных

здоровых ($p > 0,05$). Во II клинической стадии результаты достоверно превышали данные контрольной группы и в I клинической стадии ($p < 0,05$ в обоих случаях). В III клинической стадии содержание антител к ДНК составило в среднем $0,686 \pm 0,047$ отн. ед. ($p < 0,001$). В IV клинической стадии содержание антител к ДНК составило в среднем $1,152 \pm 0,27$ отн. ед. ($p < 0,001$).

По мере роста CD4-иммунодефицита происходит их гибель, высвобождаются ДНК, к которым образуются антитела в избыточном количестве и вносят свой вклад в развитие аутоиммунных заболеваний при ВИЧ-инфекции.

ЦИК и АТ к ДНК являются неспецифическими аутоиммунными реакциями.

При ВИЧ-инфекции выявляются неврологические изменения как без признаков об иммуносупрессии, так и об обратном варианте – отрицательная неврологическая симптоматика у ВИЧ-инфицированных пациентов. Но чаще всего имеется положительная ВИЧ-инфекция и положительная неврологическая симптоматика.

По нашим данным у ВИЧ-инфицированных пациентов-наркоманов на всех стадиях заболевания поражения ЦНС встречались в 1,5 раза чаще, чем у ВИЧ-инфицированных, заразившихся в результате половых контактов. Это можно объяснить тем, что у героиновых наркопотребителей возможно развитие токсической лейкоэнцефалопатии, связанной с развитием аутоиммунных реакций против ЦНС.

В I клинической бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции неврологическая симптоматика наблюдалась у 3 (11,5%) больных, а титр антител в группе в основном был не более 1:64, но у 1 (3,8%) пациентки из группы ПИН титр антител к антигенам мозга превышал 1:2048 в РПГА и появилась энцефалопатия - комплексная СПИД-деменция (ВИЧ-1-ассоциированный когнитивно-моторный комплекс) при содержании CD4-лимфоцитов - 538 кл/мкл. У нее наблюдалась быстрая прогрессия заболевания. В дальнейшем выросла психомоторная деградация, усугубилось расстройство моторных (тетрапарез, патологические рефлексы) и когнитивных функций. Продолжительность развития СПИД-деменции до гибели больной составила около 3 месяцев (Табл.2).

Во 2 клинической стадии в группе ПИН ($n=24$) неврологические симптомы наблюдались в 6 случаях (25%), в группе заразившихся половым путем ($n=14$) – в 2 случаях (14,3%), причём у этих пациентов титр антител к антигенам мозга значительно превышал данные контроля (у 9 – 1:128 и у 1 – 1:256). Признаки ВИЧ-энцефалопатии регистрировались у 2 больных, по одному обследованному из обеих исследуемых групп. В 3 клинической стадии неврологическая симптоматика наблюдалась у 7 (38,9%) пациентов, большей частью среди группы ПИН (35,7%). Титр антител у этих больных составил в среднем 1:213 (от 1:128 до 1:256). Энцефалопатия наблюдалась у 1 больного из группы ПИН (титр антител 1:512).

Табл.2

Неврологическая симптоматика у ВИЧ-инфицированных пациентов

Группы обследованных	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ПИН	13	50,0	24	25,5	14	14,9	8	8,5	59	62,8
Неврологические симптомы	2	7,7	6	25,0	5	35,7	-	-	13	22,0
Энцефалопатия	1	3,8	1	4,2	1	7,1	3	3,2	6	10,2
Гетеросексуальный путь:	13	50,0	14	14,9	4	4,3	4	4,3	35	37,2
Неврологические симптомы	1	3,8	2	14,3	2	50,0	-	-	5	14,3
Энцефалопатия	-	0,0	1	7,1	-	0,0	3	3,2	4	11,4
Всего:	26	27,7	38	40,4	18	19,1	12	12,8	94	100
Неврологические симптомы	3	11,5	8	21,1	7	38,9	-	-	18	19,1
Энцефалопатия	1	3,8	2	5,3	1	5,6	6	50,0	10	10,6

В 4 стадии заболевания (n=12) при содержании CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, неврологических отклонений не выявлено, энцефалопатия была диагностирована у 6 пациентов (50%) из 12, одинаково в обеих исследуемых группах больных. Титр антител к антигенам мозга у них выявлялся в высоких значениях – от 1:128 до 1:2048, у больных с ВИЧ-энцефалопатией в среднем составил 1:878. (Показатели титра антител представлены в таблице 3). Необходимо отметить, что высокий титр антител к антигенам мозга коррелировал с более быстрым прогрессированием заболевания и переходом в терминальную стадию СПИД.

Табл.3

Показатели антител к антигенам мозга в РПГА на разных стадиях ВИЧ-инфекции

Титр антител	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия		Контроль	
	абс	%								
Отрицат.	3	11,5	5	12,1	2	11,1	-	-	4	20,0
1:2-1:32	17	65,4	16	41,1	4	22,9	-	-	16	80,0
1:64	3	11,5	6	15,9	3	16,7	-	-	-	-
1:128	2	7,7	9	23,7	5	27,7	0	-	-	-
1:256	0	-	2	5,3	3	16,7	4	33,3	-	-
1:512	0	-	0	-	1	5,5	4	33,3	-	-
1:1024	0	-	0	-	0	-	2	16,7	-	-
1:2048	1	3,8	0	-	0	-	2	16,7	-	-
Всего	26		38		18		12		20	

Таким образом, наличие антител к антигенам мозга можно рассматривать как патогенный фактор развития поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Выявление высокого титра антител к антигенам мозга уже

на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции позволяет с большой степенью достоверности определять активность аутоиммунного процесса в ЦНС, ведущей к быстрому прогрессированию энцефалопатии и летальному исходу.

Все аутоиммунные реакции (ЦИК, АТ к ДНК, АТ к АГ мозга) были изучены у одних и тех же пациентов на разных стадиях заболевания, поэтому мы провели между этими данными корреляционный анализ.

В 1ой стадии заболевания взаимосвязь между показателями ЦИК и АТ к ДНК были очень слабыми и незначительными. Во 2ой и 3-й стадии также не выявлено взаимосвязей. Интересный результат обнаружился в 4ой стадии – обратная корреляция высокой степени. Возможно, что АТ к ДНК выступают как идиотип-антиидиотип и образующиеся иммунные комплексы вовлекаются в патогенез. Анализ взаимосвязей между АТ к ДНК к АТ к АГ мозга показал отсутствие корреляции между ними в 1ой и 2ой стадиях ВИЧ/СПИД заболевания. На 3-й стадии коэффициент корреляции был высоким и положительным ($r=+0,62$), на 4ой стадии положительным ($r=+0,45$).

Таким образом, вторичный иммунодефицит, развивающийся в ходе ВИЧ/СПИД заболевания, служит инициатором аутоиммунных реакций.

Возникший аутоиммунный процесс явление хроническое, приводящее к долговременному повреждению ткани и их своевременное обнаружение позволяет прогнозировать переход ВИЧ-инфекции из одной стадии в другую, проводить оценку активности процесса и эффективности проводимой АРВ терапии.

Комплекс проведенных иммунофизиологических исследований даёт возможность проводить своевременный прогноз перехода ВИЧ-инфекции из одной стадии в другую, проводить раннюю профилактику развития оппортунистических инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Нами установлено, что на каждого взрослого ЛЖВ, не принимающего АРВТ в среднем приходилось 8 сопутствующих заболеваний, тогда как, на каждого ЛЖВ, получающего АРВТ, этот показатель составил 2,7. На каждого ребенка с ВИЧ-инфекцией, не принимающего АРВТ в среднем приходилось 14,1 сопутствующих заболеваний, а для получающего АРВТ ребенка с ВИЧ-инфекцией, этот показатель составил 2,4. Таким образом, взрослые ЛЖВ не принимавшие АРВТ в 3 раза, а дети с ВИЧ-инфекцией в 5,8 раза чаще страдали сопутствующими заболеваниями, вызванные оппортунистическими инфекциями. Больше всего наблюдались поражения кожи и слизистых, как у детей, так и у взрослых. У ЛЖВ без АРВТ оппортунистические инфекции, такие как кандидоз, диарея, анемия, туберкулез, опоясывающий лишай встречались намного чаще, особенно на 4ой стадии ВИЧ-инфекции.

2. Обнаружено, что фагоцитарная активность нейтрофилов менее подвержена ингибирующему воздействию ВИЧ на 1-й, 2-й и 3-й клинических стадиях заболевания и резко снижается в терминальной стадии (с 45,4% до

29,5%, $p < 0,001$). По всей видимости, продолжительность течения ВИЧ-инфекции на поздней стадии заболевания зависит от активации врожденного иммунитета.

3. Выявлено нарушение функциональной активности нейтрофилов. Обнаруженное снижение активности МПО в 3 раза в 4-й стадии заболевания свидетельствуют о нарушении функционального состояния фермента нейтрофилов, приводящего к несостоятельности их бактерицидного действия. Выявлен рост концентрации ЩФ на всех стадиях ВИЧ-инфекции, что отражает кислородзависимые фагоцитарные функции нейтрофилов и свидетельствует о стимуляции функциональной активности врожденного иммунитета на всех стадиях заболевания.

4. Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) – главный регулятор созревания моноцитов, макрофагов и нейтрофилов увеличивается в 20 раз на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции и сохраняется таким на всех стадиях заболевания. Между показателями Г-КСФ и абсолютным содержанием CD4-лимфоцитов достоверной корреляции не выявлено.

5. Нами впервые показано, что концентрация иммуноглобулинов в слюне относительно данных контрольной группы резко снижается с прогрессированием инфекции (Ig G – в 10 раз, IgA – в 3,2 раза, IgM – в 14 раз), а в сыворотке крови – повышается, что говорит о снижении барьерной функции слизистой полости рта.

6. Выявлено, что по мере прогрессирования заболевания наблюдается рост аутоиммунных реакций: повышение ЦИК в 5,2 раза, антитела к ДНК в 4,6 раза, относительно данных в бессимптомной стадии. У ЛЖВ - потребителей инъекционных наркотиков неврологические нарушения сопровождались ростом АТ к АГ мозга с высокими титрами в 4 стадии, что можно рассматривать как патогенный фактор развития аутоиммунного процесса в ЦНС, ведущего к быстрому прогрессированию энцефалопатии и летальному исходу.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc DEGREE DSc02.30.12.2019.Tib50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

SAFIULLIN ALEKSANDR IOSIFOVICH

**IMMUNO-PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF HIV INFECTION IN
CHILDREN AND ADULTS AT DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE**

14.00.36 - Allergology and immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2025

The topic of the dissertation of doctor philosophy of (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovations of Republic of Uzbekistan in № B2022.2PhD/Tib2955.

The dissertation was completed at the Institute of Immunology and Human Genomics.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Zalalievna Mariyam Valiakhmedovna**
Doctor of Biological Science, professor

Official opponents: **Rakhmankulova Zukhra Zhandarovna**
Doctor of Medical Science, professor

Ibadova Gulnara Alievna
Doctor of Medical Science, professor

Leading organization: Bukhara State Medical Institute

Defense will take place « ___ » _____ 2025 at _____ at the meeting of scientific council number B2022.2PhD/Tib2955 at the Republican Scientific Center of Immunology and Tashkent Medical Academy to address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax : (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.

Doctoral dissertation is registered in the Information-resource Centre at the Republican Scientific Center of Immunology № _____, it is possible to review it in IRC (100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax : +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Abstract of dissertation sent out on « ___ » _____ 2025
(mailing report № _____ on _____ 2025)

Aripova T.U.
Chairman of scientific council awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, MD, professor
H.M.Khatamov
Scientific Secretary of the Scientific Council
awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)
Ismailova A. A.
Chairman of scientific seminar awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, MD, professor

INTRODUCTION (dissertation abstract of Philosophy doctor (PhD))

The aim of research: is identifying the immuno-physiological aspects of HIV infection in children and adults at different stages of the disease.

The object of the research work were 183 HIV-infected patients at different stages of HIV, who are under observation in the Republican Center of AIDS Control.

The scientific novelty was as follows:

for the first time, it was proved that at the 4th stage of HIV infection, a decrease in the phagocytic activity of neutrophils and the functional state of the enzyme myeloperoxidase (MPO) leads to a decrease in their bactericidal activity;

It has been established for the first time that during the transition of HIV infection from one stage to another, an increase in the level of G-CSF is observed, causing a strong stimulation of the nonspecific immune response;

For the first time, it has been shown that a decrease in the concentrations of IgG, IgA, IgM in saliva compared with blood serum contributes to damage to the oral cavity during the development of HIV infection;

For the first time, a high relationship has been established between autoimmune reactions (antibodies to immune complexes, DNA, and brain tissues) and the development of HIV/AIDS, especially in the 3rd and 4th stages of the disease.

Implementation of research results: based on the scientific results obtained on the study of the immune and physiological aspects of HIV infection in children and adults at various stages of the disease:

The first scientific novelty: For the first time, it has been proven that a decrease in the phagocytic activity of neutrophils and the functional activity of MPO at stage 4 leads to insufficient bactericidal activity. On this basis, the methodological recommendation "Determination of autoantibodies in HIV-positive individuals at various stages of infection" was developed (approved by Protocol No. 2 dated 02.22.2021 of the Scientific Council of the Institute of Human Immunology and Genomics). It was introduced into the activities of the Republican AIDS Center (Order No. 177-n dated 10.27.2023) and the Surkhandarya Regional AIDS Center (Order No. 91T dated 12.27.2023). **Social effectiveness:** improving the quality of diagnosis, optimizing treatment tactics, reducing complications and improving the quality of life of HIV-positive children and adults. **Cost-effectiveness:** the use of the autoantibody detection method in the activities of AIDS centers makes it possible to improve diagnosis, optimize treatment and improve the quality of life of patients. **Conclusion:** at the 4th stage of HIV infection, a decrease in the activity of neutrophils and mPOS leads to a decrease in the bactericidal effect.

The second scientific novelty is that it has been established for the first time that during the transition from one stage of HIV to another, there is a sharp increase in the level of G-CSF, which causes excessive stimulation of the nonspecific immune response. A methodological recommendation has also been

developed, approved by the same structures and implemented in the practice of AIDS centers. **Conclusion:** the growth of G-CSF during the progression of HIV infection causes a pronounced nonspecific immune response.

The third scientific novelty: for the first time, it has been proven that a decrease in the levels of IgG, IgA and IgM in saliva, compared with their high levels in blood serum, contributes to damage to the oral cavity during the progression of HIV infection. Based on these data, a methodological recommendation "Determination of autoantibodies in HIV-positive individuals at various stages of infection" was developed (approved by Protocol No. 2 of February 22, 2021 Scientific Council of the Institute of Human Immunology and Genomics). **Implemented in the activities of:** The Republican AIDS Control Center (Order No. 177-n dated 10/27/2023); Surkhandarya Regional AIDS Center (Order No. 91T dated December 27, 2023); and recommended by the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (reference No.06/18 dated 09/25/2024). **Social significance:** improving diagnosis, optimizing treatment tactics, reducing complications, and improving the quality of medical care. **Economic importance:** the introduction of the method into the work of AIDS centers contributes to a more effective clinical and immunological assessment, improvement of therapy and quality of life of patients. **Conclusion:** a decrease in immunoglobulins in saliva compared to blood serum is directly related to lesions of the oral cavity in HIV infection.

The fourth scientific novelty: for the first time it has been established that the progression of HIV/AIDS is accompanied by increased autoimmune reactions (antibodies to immune complexes, DNA, and brain tissue antigens), especially in the 3rd and 4th stages; A high degree of correlation was found between the level of antibodies to DNA and brain antigens. These results also formed the basis of methodological recommendations, which were approved and implemented in the same way as the previous paragraphs. **Social significance:** the application of the recommendations contributes to the improvement of diagnosis and treatment in children and adults with HIV. **Economic importance:** the introduction of autoantibody detection methods into the system of AIDS centers makes it possible to improve diagnosis, therapy and quality of life. **Conclusion:** increased autoimmune reactions and their relationship in the late stages of HIV/AIDS is an important diagnostic and prognostic factor.

Reports of the research results. The results of the work were reported at 5 scientific and practical conferences: 3 international (Russia-2015, 2018, 2022, and 2 local (Tashkent).

Publication of the research results. 1 patent for an invention and 24 scientific publications have been published on the topic of the dissertation, including 11 journal articles, 2 articles in journals with an impact factor, as well as 7 abstracts, in addition, 1 patent for an invention, 4 computer programs have been obtained, 2 methodological recommendations were also published.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 96 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. №IAP05465. Залялиева М.В., Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И. Способ определения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови живых организмов // Патент на изобретение от 13.12.2013 опубл.29.09.2017 г «РАСМИЙ АХБОРОТНОМА» Агентства по интеллектуальной собственности РУз.

2.Zalyalieva M., Mirakhmedova N., Askarova L., Akhmedjanova Z., Safiullin A. Indices of G-CSF at different stages of HIV/AIDS disease. // Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент, 2014.– С. 283-287. (14.00.00; №10).

3.Залялиева М.В., Ахмеджанова З.И., Мирахмедова Н.Н., Аскарлова Л.И., Сафиуллин А.И., Меркушкина Т.А. Уровень гранулоцит-колониестимулирующего фактора при ВИЧ/СПИД заболевании. // Ж. «Инфекция, иммунитет и фармакология». Ташкент, 2014. - Т.1, №3. – С. 167-170. (14.00.00; №10).

4.Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Папина Е.С. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями. // Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент, - 2015. - №2, - с. 130-134. (14.00.00; №10).

5.Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Ахмеджанова З.И., Папина Е.С., Ишмакова Р.Р. Исследование активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови при ВИЧ/СПИД. // Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент, - 2015. - №3, - с. 126-128. (14.00.00; №10).

6.Сафиуллин А.И., Меркушкина Т.А., Бегишева Р.Р., Залялиева М.В. Цитокиновая активность в крови у взрослых на разных стадиях ВИЧ-инфекции. // Российский иммунолог, журнал, РАН. –2015.- Том 9(18). - №3 (1). – С. 184-186. (14.00.00; №36).

7.Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Исаева Г.Н., Ишмакова Р.Р., Мирахмедова Н.Н., Аскарлова Л.И., Сафиуллин А.И. Распространенность и частота сопутствующих и оппортунистических заболеваний на разных стадиях ВИЧ-инфекции. // Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент, 2015. -№4, – С. 166-171. (14.00.00; №10).

8.Begisheva R.R., Safiullin A.I., Merkusheva T.A., Zalyalieva M.V. Cytokines in HIV infection. // Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент, 2015. -№4, – С.171-173. (14.00.00; №10).

9. Залялиева М.В., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Сафиуллин А.И., Меркушкина Т.А., Исаева Г.Н. Динамика концентрации иммуноглобулинов А, М, G, E и ЦИК при прогрессировании ВИЧ-1 инфекции. // Ж. «Инфекция, иммунитет и фармакология». – Ташкент, 2015. - №6. – С. 37-42. (14.00.00; №10).

10. Меркушкина Т.А., Сафиуллин А.И., Бегишева Р.Р., Залялиева М.В. Изучение факторов неспецифической резистентности у детей при ВИЧ/СПИД заболевании. // Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент, - 2016. - №4. - С. 145-148. (14.00.00; №10).

11. Залялиева М.В., Ахмеджанова З.И., Мирахмедова Н.Н., Аскарлова Л.И., Сафиуллин А.И., Меркушкина Т.А. Цитокины при ВИЧ-инфекции. // Журн. теорет. и клинич. медицины.- Ташкент, 2021. - №3. - с. 138-141. (14.00.00; №10).

12. Сафиуллин А.И., Папина Е.С., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В. Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей и взрослых на разных стадиях заболевания на фоне и без антиретровирусной терапии. // Журн. теорет. и клинич. медицины.- Ташкент, 2025. - №1. - с. 104-108. (14.00.00; №10).

II бўлим (II часть; II part)

13. Бегишева Р.Р., Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н. Оценка взаимосвязи Г-КСФ с ДГЭА-С на разных стадиях ВИЧ-инфекции. // Материалы междунар. научно-практ. конф. «Иммунология – междисциплинарные проблемы» посвящ году здор. ребенка. Журн. теорет. и клинич. медицины. 24-26 апр. 2014 г. – С. 26-27

14. Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н. Изучение уровня иммуноглобулинов G, A, M в слюне и сыворотке ВИЧ-инфицированных. // Материалы междунар. научно-практ. конф. «Иммунология – междисциплинарные проблемы» посвящ году здор. ребенка. Журн. теорет. и клинич. медицины. 24-26 апр. 2014 г. С. 88.

15. Сафиуллин А.И., Папина Е.С., Файзуллаева Д.Б. Зависимость концентрации основных иммуноглобулинов в слюне в зависимости от стадии ВИЧ/СПИД заболевания. // Сб. тезисов Республ. научно-практ. конфер. молодых ученых. Ташкент, 18 декабря 2014 г. – С. 158.

16. Аскарлова Л.И., Сафиуллин А.И., Мирахмедова Н.Н. Активность миелопероксидазы при ВИЧ/СПИД заболевании. // Материалы республ. конфер. с междунар. участием «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий», 18-19 сент. 2015 г. Журн. теорет. и клинич. медицины. Ташкент. 2015. -№4, – С. 230.

17. Меркушкина Т.А., Залялиева М.В., Сафиуллин А.И. Аутоиммунные реакции при ВИЧ/СПИД заболевании. // Тез. Пятой конфер. по ВИЧ/СПИД в Вост. Европе и Центральной Азии. – Москва. - 23-25 марта 2016 г. – С. 32-39.

18. Меркушкина Т.А., Сафиуллин А.И. Изучение активности миелопероксидазы при ВИЧ/СПИД заболевании у детей. // Материалы 1го

Российского форума с международным участие «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - Белые ночи -2016», 17-18 июня, 2016 г. -С. 54-55.

19. Меркушкина Т.А., Сафиуллин А.И. Изучение факторов неспецифической резистентности организма при ВИЧ-инфекции у детей. // Ж.Инфектологии, С.ПБ. - 2016.- Т.8.- №3, -С.91.

20. №DGU03872. Байжанов А.К., Сафиуллин А.И. Программа для прогнозирования возможных побочных проявлений высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // Зарегистрирован в Государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан, г.Ташкент, 17.06.2016 г.

21. №DGU03931. Файзуллаева Д.Б., Сафиуллин А. И. Программа для дифференциальной диагностики лимфоаденопатий при наиболее распространенных инфекциях // Зарегистрирован в Государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан, Ташкент, 29.07.2016 г.

22. №DGU04626. Байжанов А. К., Сафиуллин А. И. «Программа для прогнозирования взаимодействия противовирусных и антибактериальных лекарственных препаратов у больных с ВИЧ-инфекцией // Зарегистрирован в Государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан, Ташкент, 23.06.2017 г.

23. № DGU04627. Байжанов А. К., Насирова Х.П., Сафиуллин А. И. Программа для прогнозирования взаимодействия антиретровирусных и противовирусных препаратов прямого действия. // Зарегистрирован в государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан, Ташкент, 23.06.2017 г.

24. Бегишева Р.Р., Сафиуллин А.И., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В. Показатели CD4+ лимфоцитов и ряда гормонов у ЛЖВ при оппортунистических инфекциях // Методические рекомендации. Ташкент. 2019, 18 с

25. Залялиева М.В., Мирахмедова Н.Н., Сафиуллин А.И., Гиясова Г.М., Аутоантитела у лиц, живущих на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Методические рекомендации. Ташкент. 2021, 19 с.