

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017 Tib30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ  
ИНСТИТУТИ**

**КАЮМОВ АБДУРАХМАН АБДУМАВЛЯНОВИЧ**

**ГЕМОБЛАСТОЗЛАРДА ВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯЛАР  
РИВОЖЛАНИШИНИНГ АЙРИМ ОМИЛЛАРИ АҲАМИЯТИНИ  
ИНТЕГРАТИВ БАҲОЛАШ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА  
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2017**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Қаюмов Абдурахман Абдумавлянович**

Гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим  
омиллари ахамиятини интегратив баҳолаш ..... 3

**Каюмов Абдурахман Абдумавлянович**

Интегративная оценка значимости отдельных факторов в развитии  
вирусных инфекций при гемобластозах ..... 27

**Kayumov Abdurakhman Abdumavlyanovich**

Integrative evaluation of the significance of individual factors development  
of viral infection in hematological malignancies ..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 64

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017 Tib30.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМий ТЕКШИРИШ  
ИНСТИТУТИ**

**КАЮМОВ АБДУРАХМАН АБДУМАВЛЯНОВИЧ**

**ГЕМОБЛАСТОЗЛАРДА ВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯЛАР  
РИВОЖЛАНИШИНИНГ АЙРИМ ОМИЛЛАРИ АҲАМИЯТИНИ  
ИНТЕГРАТИВ БАҲОЛАШ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА  
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2017**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib3 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Каримов Хамид Яқубович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Баховадинов Бурхонидин Баховадинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)

**Даминов Турғунпўлат Обидович**  
тиббиёт фанлари доктори, академик

**Солиев Қодиржон Каримович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Россия Гематология ва трансфузиология илмий текшириш институти (Россия Федерацияси)**

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Ташкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Докторлик (DSc) диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (Манзил: 100109, Ташкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25) (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган).

Диссертация автореферати 2017 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2017 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А. Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Б. Х. Шагазатова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**А. Л. Аляви**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда тиббиётнинг кам ўрганилган муаммоларидан бири вирусли инфекциялар ҳисобланади. ЖССТ маълумотларига кўра оддий герпес вируси билан ер юзасининг 65-90% аҳолисининг касаланган бўлиб, ўлим кўрсаткичи грипп вирусидан кейин иккинчи ўринни эгалайди. Лейкозлардан эса ҳар 1000000 аҳоли 13,2 касалланиш ҳолатини ташкил қилиб, уларнинг 60% ишлаш қобилиятини йўқотган ва ногиронларга тўғри келади<sup>1</sup>. Кўпчилик сутэмизувчиларда вируслар лейкозларнинг этиологик омилли бўлиб, инсонларда онкогематологик касалликлар юзага келишидаги ўрни мураккаб ва кам ўрганилган. Бугунги кунда Т-лимфоцитар ретровирусларнинг (HTLV) Т-хужайрали лимфомалардаги, ҳамда Нходжин лимфомаларида ҳам ахамиятини инкор этилмаяпти, Эпштейн-Барр вирусининг Беркитт лимфомаси этиологик омилларида бири эканлиги тасдиқланди. Бироқ, вирусли инфекциялар бошқа гемобластозларда этиологик омил эканлиги мавхумлигича қолмоқда.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди, касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларни камайтиришга алоҳида эътибор қаратилди. Бу борада кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилди. Аҳолини турли катламлари орасида саратон касаллигини юзага келтирувчи ҳавф омилларини аниқлаш, замонавий асбоб-ускунлар ёрдамида тизимли даволаш натижасида, охириги ўн йилликда лейкозлар 3,2%га, миелолейкозлар эса 2,8%га, лимфолейкозлар 3,5% камайтирилди. Шулар билан бирга бугунги кунда қон яратиш тизими касалликларини даволашда қатор масалалар мавжуд. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ «аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини ислоҳ қилиш»<sup>2</sup> аҳоли орасида қон ва қон ҳосил тизими касалликлари, лейкозларни ташхислаш, олдини олиш ва самарали даволаш тизimini такомиллаштириш муайян ахамият касб этади.

Жаҳонда гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари ахамиятини интегратив баҳолаш, эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада, ўсма хужайраларининг пролиферация, апоптоз, функционал фаоллигининг ўзгаришига ташқи муҳит омилларининг таъсир механизмини аниқлаш; ўсмалар молекуляр механизмларининг умумий ва специфик хусусиятларини асослаш; ўсмалар оқибатида ўлим кўрсаткичи белгиловчи омилларни асослаш; вирусли инфекциялар онкоген ва антионкогенлар

<sup>1</sup>ЖССТ Европа региониди асосий саломатлик кўрсаткичлари. ЖССТ, 2014 йил.

<sup>2</sup>2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

мувозанатини бузиш орқали нормал хужайралар ўсишини, метаболизми ва митоген омилларга жавоб реакцияси орқали миело/лимфодисплазияга олиб келиши исботлаш; онкологик касалларни кимёвий дори воситалари билан даволаш тизими асоратларини камайтириш ва самарадорлигини ошириш жараёнини татбиқ қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866 сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлар» тўғрисидаги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкуртадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.** Гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишини интегратив баҳолашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Goethe-University (Германия), University of British Columbia (Канада), University of California, University of Texas, University of Arkansas, University of Virginia University of Pittsburgh (АҚШ), University of São Paulo (Бразилия), Newcastle University (Буюк Британия), University of Oslo (Норвегия), Seoul National University (Корея), Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Peking University (Хитой), Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Турли даражадаги лейкозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг олдини олиш ва даволашнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, ўткир лейкозлари билан хасталанган беморларда ўсма некрози омили ингибиторларидан фойдаланишнинг самарадорлиги асосланган (Goethe-University, Германия); сурункали лимфолейкозли беморларни даволашда кимётерапия воситлари билан биргаликда моноклонал антитаначаларда фойдаланиш зарурлиги исботланган (University of Texas, АҚШ); ўсма касалликларнинг самарали даволашда интерлейкин-12нинг кучли цитокин эканлиги исботланган (University of British Columbia, Канада); ўткир лимфобластли лейкозларда марказий асаб тизимини кучайтирувчи кимёвий

---

<sup>2</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <https://www.goethe-university-frankfurt.de>, <http://www.utexas.edu/>, <https://ubc.ca/>, <http://www.berkeley.edu/>, <https://www.uark.edu/>, <http://www.virginia.edu/>, <http://www.pitt.edu/>, <http://www.5usp.br/>, <http://www.ncl.ac.uk/>, <https://www.uio.no/english/>, <http://www.useoul.edu/>, <http://www.natureindex.com/institution>, <https://www.pkuf.org>, <http://tma.uz> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

даволаш давомида цитомегаловирус инфекциясининг кўшилиши оғир даражадаги тромбоцитопения ривожланишига шариоти яратганлиги асосланган (University of California, АКШ), (Newcastle University, Буюк Британия); ўткир миеолобластли лейкозларни даволашда табиий киллерларни ўрни ва даволашдаги ахамияти исботланган (University of Oslo, Норвегия); EBV вирусли лимфомаларда Т-лимфоцитлар миқдорини пасайиши натижасида лимфомаларнинг ривожланиши исботланган (Seoul National University, Корея); табиий киллерли хужайраларнинг цитомегаловирусларга қарши фаол реакциясининг ижобий кўрсаткичлари асосланган (Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Хитой), (Peking University, Хитой); гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари интегротив баҳолашнинг самарадорлиги беморлар қонидаги қатор иммунофермент ва полимер занжирли реакциясининг натижалари асосида исботланган (Гематология ва қон қуйиш илмий тадқиқот институти, Ўзбекистон).

Дунёда гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишини олдини олишни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: кимёвий бирикмаларнинг канцерогенлик хавфини асослаш; гемобластозларда вирусли касалликлар ривожланиш механизмини таҳликали омили эканлигини исботлаш, лейкозлар ривожланишининг молекуляр генетикаси, иммун механизмининг ўрни; резистент ўсма хужайраларининг ўсишида ва кимётерапиянинг захарлилиги ҳамда онкогематологик касаллик билан оғриган беморларнинг ташхислаш ҳамда даволаш усулларини янада такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Герпесвируслар (Эпштейн-Барр вируси, цитомегаловирус, герпес вируси) инфекция асоратлар ва уларнинг ривожланиш хавфи ривожланиши хақида кўпгина тадқиқотлар мавжуд. Илмий адабиёт манбаларида келтирилган маълумотларига кўра, шаҳар аҳолисининг 90% герпесвирусларнинг бир ёки бир қанча штаммлар билан зарарланган, уларнинг клиник ахамиятига эга 7 типи: герпес 1 ва 2 типи, varicella zoster, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вируси, инсон герпеси 6 ва 8 типлари мавжуд. Герпесвируслар чақирган инфекциялардан ўлим кўрсаткичи 15,8% ни, 35,5% ни ташкил қилган гепатитлардан кейинги ўринни эгаллайди (Баринский И.Ф. 2004).

Герпесвирус инфекциялари, кенг тарқалган ва турли шаклларда намоён бўлиб, яъни яширин ёки пролифератив шаклларда учраши мумкин. Кўп ҳолатларда иммун жавоб тўлиқ инсонларда бу вируслар чақирган касаллик белгиларсиз ўтади ёки кам намоён шаклда, организм учун оғир асоратларсиз ўтади. Бу оила вируслари чақирган инфекциялар учун: вирус юққандан сўнг узоқ вақт, умр давомида инфекциянинг персистенцияси хос, яъни иммун тизим заифлашганда ёки қайтадан инфекция юққан ҳолатлар хос (Бурылев В.В. 2012).

Онкогематологик ўсма касалликларини даволаш жараёнидаги герпесвируслар томонидан ривожланган инфекция асоратлар гемобластоз-

ларда етарлича муаммо юзага келтирмоқда (Кайтанджан Е.И., Волкова С.Д., Бурyleв В.В., Чеботкевич В.Н. 2012). Маълумки, юқори дозали эффектив терапиянинг салбий томони кўринишида пайдо бўлган иммуносупрессия оғир инфекцион асоратлар ривожланиши учун асосий мухитга айланади (Гаранжа Т. А., Туполева Т. А., Тихомиров Д. С. и др. 2006).

Ўзбекистонда ушбу йўналишда бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилган. Х. Я. Каримов канцерогенез механизми, Д. А. Пўлатов гепатоцеллюляр саратон; Ф. Х. Иноятова NO-эргик тизими ва липид оксидланишини бузилиши бўйича тадқиқотлар олиб боришган.

Организмда узоқ вақт латент ҳолатда қолувчи вируслар энг хавфли хисобланади, бундай вирусларга герпес вируси, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вируси ва бошқа. Маълумки, вирусларни аниқ ташхиси ва даволаш учун, унинг тузилишидаги ўзига хослик, тарқалганлиги ва патогенези, бактериал ва замбуруғли асоратларни даволашдан фарқли ўзига хослиги мавжуд.

Замонавий шароитда ПЦР усули цитомегаловирус ташхислашдаги энг самарали усул бўлиб, вирусларни аниқлаш учун биологик суюқликлар ва биопсия материаллари бўлиши мумкин. ПЦРнинг замонавий усуллари ёрдамида эрта, жуда эрта ва кечки вирус генларини, вируснинг миқдорий тарқалганлигини ва организмга инвазиясини прогноз қилиш мумкин (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. 2013, 2006). Ушбу усул муваффақиятли услуб бўлиб, вирус ДНКси ва унинг репликациясидаги мРНК ни аниқлаш имкониятини беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Гематология ва қон қуйиш институти илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ «Айрим герпесвирусли инфекциялар ва вирусларга қарши иммун тизимнинг гено-фенотипик «тўри»нинг сурункали гемобластозлар клиник кечишидаги ўрни ахамияти» амалий грант асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** онкогематологик касалликларда айрим вируслар ривожланишини ҳартомонлама ташхислаш ва прогноз омилларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

миело ва лимфолейкозли беморларда герпес вируси, цитомегаловирус ва Эпштейн-Барр вирусининг тарқалганлигини баҳолаш;

вирусли инфекциялар ташхислар усуллариининг клиник самарадорлиги ва иқтисодий ахамиятини солиштириш натижалари баҳолаш;

вирусларга қарши интерлейкин генлари мутацияларининг ва бу мутацияларнинг вирусли инфекциялар кечишидаги хусусиятини аниқлаш;

лейкемияли беморларда герпес вируси, цитомегаловирус ва Эпштейн-Барр вирусининг асосий касаллик клиник кечишидаги ўзига хос ўрнини аниқлаш;

онкогематологик касалларга тавсия этиладиган вирусларга қарши даво чораларини, асосий касаллик шакли ва интенсивлиги бўйича

оптималлаштириш;

гематологик бўлим беморларида ва ўрганилаётган гуруҳ беморларидаги носпецифик иммун ўзига хосликни боғлиқлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Гематология ва қон қуйиш илмий тадқиқот институти шифохонасига мурожаат қилган 211 нафар онкогематологик беморлар (ўткир ва сурункали лейкоз) олинган. Герпевирусларнинг адекват баҳолаш ва ўрганиш учун 110 нафар соғлом, ёш бўйича мос донорлар танлаб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** илмий тадқиқотлар асосида гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари ахамиятини интегратив баҳолаш мезонларни такомиллаштиришни асослашда қон ва қон зардоби, суяк кўмиги олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида клиник, қаттиқ фазали иммунофермент текшируви (ИФА, ELISA), полимераз занжир реакцияси (ПЦР), молекуляр-генетик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор минтақа шароитида миелолейкоз ва лимфолейкозларда герпес, цитомегаловирус ва Эпштейн-Барр вирусларининг учраши даражаси аниқланиб, лимфолейкозларда Эпштейн-Барр вируси, миелолейкозларда герпес вируси кўплиги асосланган;

герпес, цитомегаловирус ва Эпштейн-Барр вируслари репликациясида лейкоцитларнинг ДНКсига боғланиши оқибатида, мутант клонлар пайдо бўлиши орқали лейкогенезда хавф омилларидан бири эканлиги исботланган;

илк бор ўзбек популяциясида хужайравий ва гуморал иммун жавобда иштирок этувчи цитокинларнинг бир нуктали полиморфизм шаклларининг лейкоз ва вирусли инфекциялар ривожланишидаги ахамияти исботланган;

IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$  цитокинлари полиморфизмининг мутант шакллари лейкоз касаллигини келтириб чиқариш эхтимоли юқори эканлиги исботланган;

citoкинларнинг мутацияли шакллари аниқланган беморларда герпевируслар чақирган инфекция асоратларини янада оғир ўтишини исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

гемобластозли беморларда герпевирусларни аниқлашда иммунофермент текшируви етарли бўлмай полимерзанжир реакцияси аниқ ташхислаш мезони эканлиги исботланди;

турли хилдаги лейкозлар келиб чиқиши молекуляр механизмларини ўрганишда IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  гени мутациясини ўрганиш зарурлиги тасдиқланган;

citoкинларнинг табиий нормал генотиплари гемобластозлар ва вирусли инфекция асоратларини юзага келишида протектив (химоя) ахамияти борлиги асосланган;

гемобластозларни даволашда профилактик вирусларга қарши воситаларни биргаликда берилиш даво самарадорлигини ошириши

исботланган;

турли хилдаги гемобластозларни гемопозитик ўзак хужайралари билан даволаш касалликсиз яшаш даврени, ҳамда беморларда ушлаб турувчи кимётерапия босқичларини эҳтиёж қолмаслиги тасдиқланган;

олинган натижаларнинг татбиқ этилиши ташхислашнинг эрта босқичида хавфли гуруҳларни шакллантириш, ҳамда даво-профилактика чораларини ўтказиш тавсия этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тадқиқот объектларнинг етарли эканлиги, беморлар сонининг етарлилиги лейкозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари аҳамиятини интегрatív баҳолаш усуллари етарли эканлиги билан асосланган, шунингдек, кенг қамровли клиник, қаттиқ фазали иммунофермент текшируви (ИФА, ELISA), полимераз занжир реакцияси (ПЦР) ҳамда статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар заминда олинган маълумотлар онкогематологик касалликлар ривожланишида вирусли инфекцияларнинг хужайра бўлиниши механизмига таъсири орқали, ҳамда цитокинларнинг мутант аллеллари гемобластозлар ривожланишида хавф омилларидан бири эканлиги асосланади.

Тадқиқотларнинг амалий аҳамияти беморларида вирусларга қарши иммун тизим ва гематологик бўлим беморларининг носпецифик иммун хусусиятларининг ўзаро боғлиқлиги, ўзак хужайралари аутотрансплантациясига беморларни тайёрлаш босқичида вирусларга қарши профилактик дори воситалари бериш аҳамиятли эканлиги ва буни даво стандарт протоколларига киритилиши муҳим аҳамият касб этади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:** «Гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари аҳамиятини интегрatív баҳолаш» бўйича олинган натижалар асосида:

«Сурункали миелолейкоз касаллигини инфекцион асоратларини вирусларга қарши воситалар ёрдамида даво самарадорлигини ошириш» мавзусида услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 6 октябрдаги 8Н-р/141-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали миелолейкозларни даволашда вирусларга қарши дори воситаларининг аҳамиятини исботлаш ва профилактик чора-тадбирларини ишлаб чиқиш имконини берган;

«Лимфома касаллигида юқори технологик гемопозитик ўзак хужайралари даволаш усулини тадбиқ қилиш» услубий қўлланмаси чоп этилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти клиникасида жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 6 октябрдаги 8Н-р/141-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўллама гемопозитик ўзак хужайраларни

даволашда юқори технологик усуллар ёрдамида ташхислаш ва самарали даволаш имконини берган;

«Миелома касалигини юқори технологик усуллар билан ташхислаш ва гемопоэтик ўзак хужайралари билан даволаш» номли услубий қўлланмаси чоп этилган соғлиқни сақлаш амалиётига, Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти клиникасида жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 6 октябрдаги 8Н-р/14-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали миелолейкозли беморларда вирусларга қарши воситаларни комплекс даво билан биргаликда қўлланилиши, беморларда инфекцион асоратлари камайиб, давони амбулатор шароитларда олиб бориш имконини берган;

гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари аҳамиятини интегратив баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти лабораторияси ва клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 12 декабрдаги 8Н-д/77-сонли маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сурункали ва ўткир лейкозли беморларда вирусли инфекцияларнинг йўқолиши 34%га, шифохонада даволаниш давомийлигини камайиши 15%га, касаллик асоратларни камайиши, касалхонада қолиш муддатини 30-50% камайиши кузатилган. Қўлланилган усул вақтинча ишга лаёқатсизликни камайиши, клиник шароитда қисқа вақт даволаниб, қолган давони амбулатор шароитда олиб бориш имконияти яратиб, консолидация ва ушлаб турувчи даво вақтида даволаниш сарфланган харажатларни тежаш, ремиссия ҳамда беморларнинг яшаш давомийлиги узайишига 42%га, вирусли инфекцион асоратларни профилактикаси хисобига ногиронлик ва унга боғлиқ ўлим ҳолатларини 10%га камайишини имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 30 та илмий иш, шундан 13 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда, жумладан, 11 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг баҳолаш замонавий тенденцияси»** деб номланган биринчи бобида онкогематологик беморларда вируслар инфекциялар асоратлари этиопатогенези ўрганилганлик даражаси хақида маълумотлар берилган. Herpesviridae оиласи вирусларининг тузилиши ўзига хослиги ва физиологияси ёритилиб, ташхислашнинг ўзига хос хусусиятилари келтирилган. Алоҳида урғу уларнинг инсон иммун тизими билан ўзаро алоқасига берилаган. Herpesviridae оиласи айрим вакиллари чақирган асоратларни даволашдаги ҳозирги замон муаммолари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг баҳолаш материаллари ва замонавий методологияси»** деб номланган иккинчи бобида диссертациянинг материал ва методлари келтирилган. Тадқиқот, Гематология ва қон қуйиши илмий текшириш институти биринчи, иккинчи ва болалар онкогематология бўлимларида олиб борилган. Юқорида кўрсатилган бўлимларда 2013-2015 йиллар давомида даволанган 211 беморлар олинган. 211 беморларда ЦМВ, ВПГ ва ВЭБ бирламчи инфицирланиш ўрганилган бўлиб, улардан 107 эркак ва 104 аёл, ёш ўртасидаги фарқ 16 ёшдан 79 ёшгача ва ўртача 64 ёшни ташкил қилди. Олинган маълумотларни ишончлилиқ даражасини солиштириш учун 110 амалий соғлом донор олинган.

Интерлейкин-12, TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  ва CTLA4 генлари полиморфизмини ўрганиш усули ўзлаштирилди ва жорий этилди, ҳамда Эпштейн-Барр, оддий герпес 1 вируси ва цитомегаловирус ДНК сини ПЦР усули ёрдамида аниқланди. Текширувлар давомида вирусларнинг серологик маркерлари: IgM и IgG қаттиқ фазали иммунофермент текшируви (ИФА) (ELISA) ўрганилди.

Барча текширилувчилар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ – соғлом (онкогематологик касаллиги бўлмаган), II гуруҳ – сурункали миелолейкозли, III гуруҳ сурункали лимфолейкозли, IV – ўткир миелолейкозли, V – ўткир лимфолейкозли.

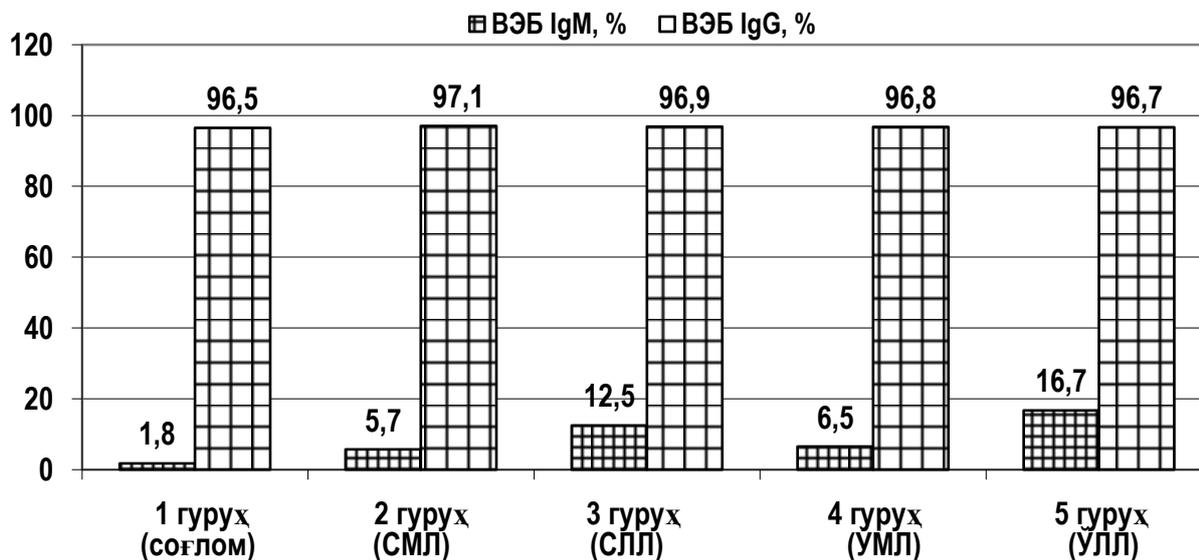
Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel – 2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium–IV компьютерида ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш ( $\sigma$ ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %) ни

ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P) ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони) ни ҳисоблаган ҳолда Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси  $P < 0,05$  га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Herpesviridae оиласига кирувчи вирусларнинг гемобластоз билан касалланган беморларда аниқлаш натижалари**» деб номланган учинчи бобда тадқиқот натижалари келтирилган, жумладан учта ўрганилган вирусга иммун жавоб кўриниши, яъни лейкозли беморларда инфекция асоратлар таркибининг асосий компоненти баҳоланган.

Соғлом гуруҳни ташкил қилувчилар амалий соғлом бўлиб, тиббиёт кўригидан ўтган, қон донорларидан ташкил топган. Гарчан донорлар герпесвирусларга ёки иммун ҳолатлари текширувдан ўтказилмаса ҳам, билвосита хулоса қилинганда уларнинг иммун химоя кучлари меёрида деб баҳоланади.

Текширувларнинг кўрсатишича, бу гуруҳ вакиллари орасида унча юқори бўлмаган серопозитив кўрсаткичлар аниқланган. Адабиёт маълумотларига кўра, айрим давлатларда герпесвирусларга текшириш жумладан ЦМВ га донорларни текшириш стандарт текширувлар рўйхатида киритилган. Бу йўналиш тўғрилиги, герпесвирусли донорлардан олинган қон гемобластозли иммун тизими зарарланган беморларга қуйилганида қўшимча вирусли юклама бўлади.



**Изох:** а - статистик ишончли фарқ 1 гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ ); b - статистик ишончли фарқ 2 гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ ); c - статистик ишончли фарқ 3 гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ ); d - статистик ишончли фарқ 4 гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ );

**1-расм.** Эпштейн-Барр вирусига нисбатан IgG и IgM лейкозли беморлардаги миқдори

ВЭБ га юқори IgM кўрсаткичлари СМЛ ҳамда СЛЛ беморларида специфик иммун тизимининг зарарланганлиги исботи сифатида намоён

бўлмоқда (1-расм). Шу билан бирга иммун тизим дисбаланси гемобластозли беморларга хос хусусиятдир. Шунини таъкидлаш керакки, соғлом гуруҳ ва беморлар гуруҳи орасида ВЭБ инфекцияси фарқи ишончли даражада ажралиб турди.

Олинган натижалар таҳлил қилинганида, ЎМЛ гуруҳ беморларида ушбу вирусга нисбатан ишлаб чиқарилган IgM миқдори соғлом гуруҳга нисбатан 3,6 марта ортадан ортиқ, ЎЛЛ гуруҳи беморларига нисбатан, 2,6 марта камлиги намоён бўлган. Берилган диаграммада кўрсатилганидек, ВЭБ га нисбатан пайдо бўлган IgM миқдори ЎЛЛ ли беморларда 9,3 марта кўп учраган соғлом гуруҳга нисбатан.

Юқори частотада серопозитив IgM ни ЎМЛ ва ЎЛЛ ли беморларда соғлом гуруҳга нисбатан юқори, ҳамда бу кўрсаткичлар СМЛ ва СЛЛ ли беморларда ҳам юқори даражада сақланган. Адабиёт маълумотларига кўра, Эпштейн-Барр вируси кўпгина онкогематологик касалликлар билан ассоциацияланган, лекин бу вируснинг бластларга нисбатан троплиги хали охиригача ўрганилмаган.

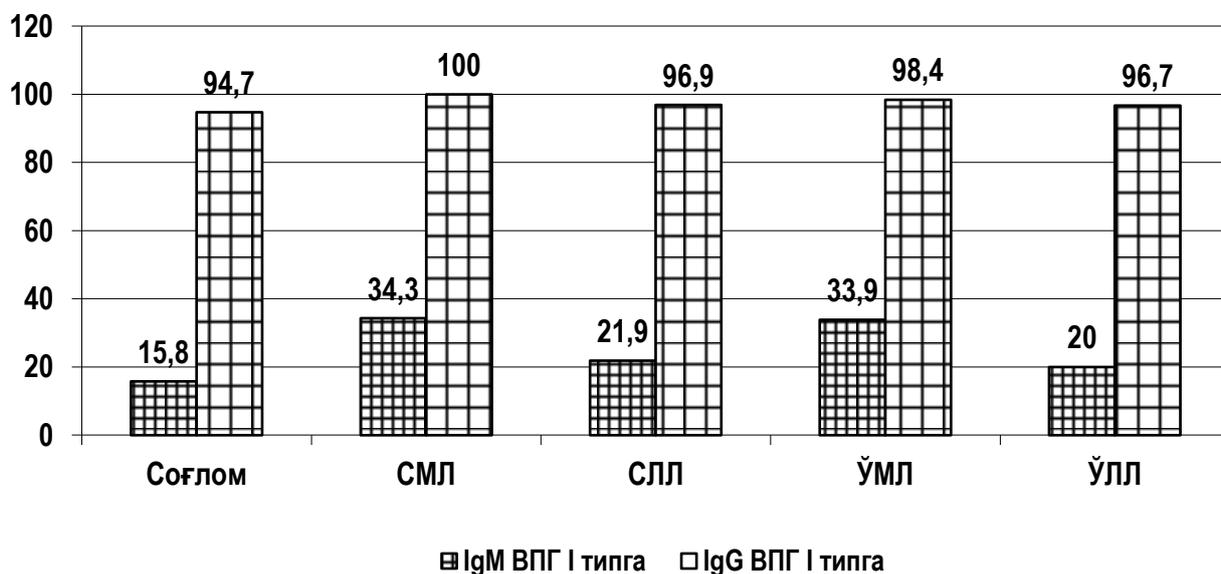
Эпштейн-Барр вирусига нисбатан IgM ЎЛЛ беморларда ЎМЛ га нисбатан юқорилиги, ўз тасдиғини иммун жавобларни ўрганган текширувчилар ва ПЦР да олинган натижаларда топди.

Олинган натижалар бўйича, СМЛ гуруҳни ЎМЛ гуруҳ беморларини серопозитив IgM бўйича солиштирилганида, етарли даражада фарқ аниқланмаган. Бундан ташқари, ЎЛЛ беморларда IgM ВЭБ миқдори СЛЛ гуруҳ беморларидаги кўрсаткичлардан 1,3 марта юқорилиги, ЎМЛ гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганида етарлича фарқ қилмаганлиги аниқланган.

Хулоса қилиб, ВЭБ га нисбатан серопозитив жавобларнинг ЎЛЛ гуруҳида ЎМЛ гуруҳига нисбатан юқорилиги, ушбу вируснинг лимфоид қаторга нисбатан троплигини кўрсатувчи кўрсаткичлардан бўлиб, миелоид лейкозли гуруҳда камроқ кузатилиши, сурункали ва ўткир миелолейкозли беморлар орасида сезиларли фарқ бўлмагани билан исботини топмоқда.

Шу ҳам назардан қочирмаслик керакки, ВЭБ инфекцияси қўшилганида бошқа герпесвируслар ВПГ ва ЦМВ ҳам фаоллашиши мумкин. Эпштейн-Барр вирусини лимфоид ва моноцитар қаторга троплигини тасдиқловчи билвосита лаборатор белгилардан бири шу касалликларда вируснинг аниқланиши хисобланади. Адабиёт маълумотларига кўра, қон тизими айрим хужайраларига юқори троплик вирусларнинг купайишига иммунологик тизимнинг назоратининг заифлаши оқибати ҳам бўлиши мумкин. Эпштейн Барр вирусига қарши ушбу иммун дисбаланснинг белгиларини авторлар специфик цитотоксик лимфоцитларнинг таркиби ва фаолиятини, табиий киллерлар, специфик гуморал жавобнинг бузилиши (дисиммуноглобулинэмия), узоқ вақт оқсил сероконверсияни ишласалиги деб аниқлашган. Яна, олимлар фикрича, интерферон ишлаб чиқаришни заифлашиши, зардобдаги интерферон хажмининг ортиши, антитаначалар авидлигини бузилиши, лимфоцитлар миқдори камайиши билан боғланади.

Такидлаш керакки, Эпштейн Барр вирусига нисбатан пайдо бўлган IgG ҳам контрол гурухида ҳам лейкозли гурух беморларида сезиларли фарқ кўрилмади, гурухлар орасида ҳам фарқ аниқланмаганлиги ВЭБ га нисбатан иммун жавоб сақланиб қолишини кўрсатади.



2-расм. Оддий герпес вирусининг IgG ва IgM маркерлари

Кўрсаткичлар бўйича, сурункали миело ва лимфобластли беморларда герпесвируслар фаоллаши намоён бўлиб, айниқса, оддий 1 типли герпес вируси, бунга сабаб, иммун тизими заифлашиши, ёки бошқа стационар билан боғлиқ факторлар, яъни гемотрансфузия қабул қилиш, яна юқорида саналган сабаблар, ҳамда лейкоз турининг ўзига хослиги билан боғлиқ. Серопозитив IgM ВПГ аниқланиш частоталаридаги фарқи, СМЛ беморларда СЛЛ беморларга нисбатан юқорилиги аниқланди.

ЎМЛ гурухи беморларида IgM ВПГ кўрсаткичи 1 гурухга нисбатан 2,1 марта юқори кўрсаткичларни, ЎЛЛ гурухидаги беморларга нисбатан 1,7 марта юқорилигин кўрсатди. ЎЛЛ гурухида беморларнинг IgM ВПГ серопозитив кўрсаткичи контрол гурухига нисбатан олигандаги улуши 1,3 марта юқорилиги маълум бўлди.

Ўткир лимфобластли лейкозларда иммунсупрессия холатлари ВПГ инфекцияси фаолашуви маркерларини аниқланиш частотаси ортишига сабаб бўлиши мумкин.

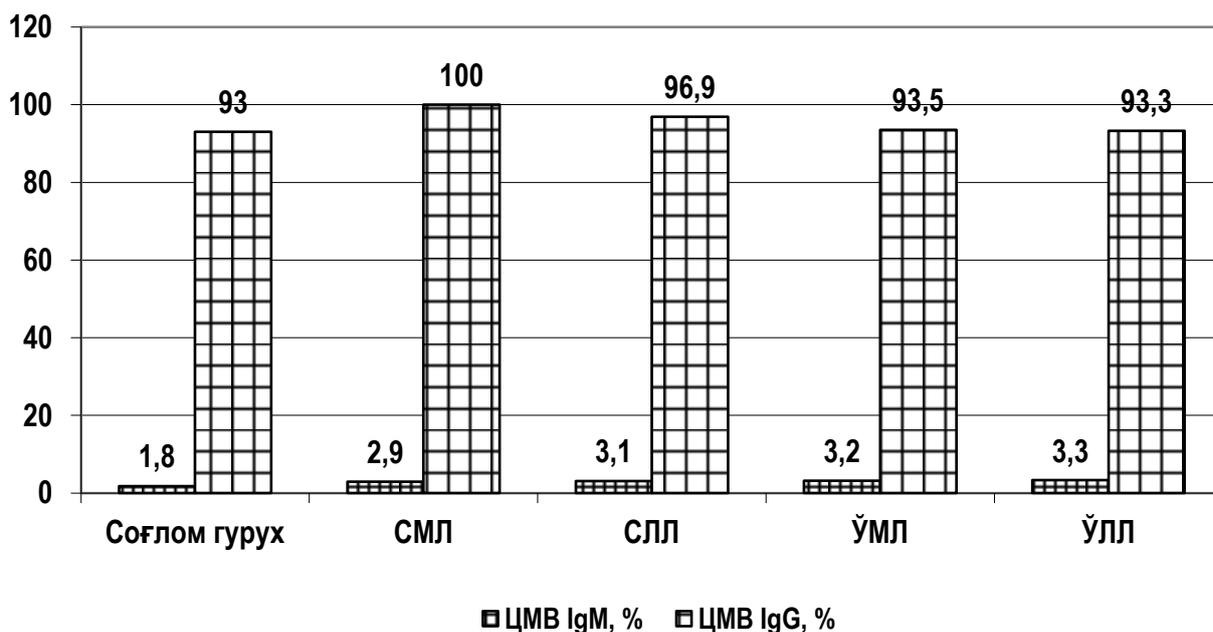
Олинган натижалар кўрсатишича, онкогематологик беморларида IgM миқдорининг юқорилиги, IgG концентрациясини ортиб бориши соғлом гурух билан солиштирганда аниқланди, иммун тизим фаолияти сусайиши ва олдиндан мавжуд бўлган инфекцияни қайта фаоллаши, герпес вирусини янада фаоллаши кузатилади.

Хулоса қилиб, бутун ахолининг оддий герпес билан зарарланганига қарамай, бу вирус фаоллаши иммун тизим заифлашиши кўрсаткичи бўлиб, бу ахолининг айрим қатламида ва лейкозлар беморларда яна ҳам намоён бўлади. Хаттоки, IgG ва IgM кўрсаткичларининг соғлом гурух вакилларига

нисбатан юқорилиги гемобластозли беморлар тадқиқот натижасида ҳам маълум бўлмоқда.

Текширилган беморлар орасида IgG серопозитив жавобли беморлар кескин фарқ қилмасаларда, онкогематологик беморлар орасида сурункали миелобластли лейкоз гуруҳида бошқа гуруҳлардан кўпроқ аниқланди, нисбатан кам аниқланган беморлар сурункали ва ўткир лимфолейкозлар гуруҳи бўлди.

ЦМВ га нисбатан ишлаб чиқарилган IgG ва IgM антитаначалари ўрганилганда ВЭБ ва ВПГ нинг айнан шу кўрсаткичларига нисбатан турли ўзгаришлар кузатилгани намоён бўлди (3-расм).



**3-расм.** Цитомегаловируснинг IgG ва IgM антитаначаларини лейкозли беморлардаги кўрсаткичи

Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар кўрсатишича, барча ўрганилган гуруҳларда IgM кўрсаткичи деярли кичик миқдорларни ташкил қилди, герпес вирусининг кўрсаткичларига солиштирилганда.

Сурункали миелолейкозли гуруҳ беморларида IgM миқдори соғлом гуруҳ вакилларига нисбатан 1,6 марта ортгани, сурункали лимфолейкози гуруҳида эса соғлом гуруҳидан 1,7 марта ортгани кузатилди.

Ўткир миелобластли беморларда бу меркер контрол гуруҳига нисбатан 1,8 марта, ўткир лимфолейкозли гуруҳда сезиларли фарқ бўлмади. Ўткир лимфобластли лейкоз гуруҳига бу маркер соғлом гуруҳдан 1,8 марта кўплиги аниқланди.

Адабиёт маълумотларига кўра, ўткир лимфолейкозда IgM касаллик авж нуқтасида аниқланмаса, лекин бу кўрсаткич ўткир миелолейкозда 14,7% аниқланган (Тихомиров Д. С., 2012). Ўтказилган текширувлар натижаси кўрсатиши бўйича, ЎМЛ гуруҳ вакилларида бу кўрсаткич кам миқдорда юқори бўлган. Бу фарқ балки гуруҳлар таркибига, ёки касаллик фазаси ва унинг давосига боғлиқдир.

Сурункали миелобластли лейкоз гурухида бу кўрсаткич ўткир миелобластли гурух вакилларига нисбатан деярли бир хил юқори кўрсаткичларда аниқланди.

Ўрганилаётган кўрсаткич ўткир лимфолейкоз гурухида сурункали лимфолейкоз гурухига нисбатан сезиларсиз юқори натижа олинди.

ЦМВ фаоллашувининг ўрганилган маркерларидан, ўрганилган ва солиштирилган гурухлар ўртасида фарқ фақат соғлом гурухига нисбатан аниқланди, бу лейкозларнинг иммуносупрессив ҳолатини кўрсаткичи бўлиб, буни исботи IgM миқдори кўрсаткичлари бўйича аниқланди. ЦМВ нинг фаоллашуви маркерларини ўрганиш натижасида текширилаётган гурухлар, яъни ЎМЛ, СМЛ, ЎЛЛ ва СЛЛ орасида сезиларли фарқ топилмаган натижасида ЦМВ қон хужайраларига нисбатан троплиги мавжуд эмас деган хулоса қилиш мумкин.

ЦМВ IgG концентрацияси ўрганилганда ижобий жавоблар солиштирилиб, СМЛ ва СЛЛ гурухларида соғлом гурухга нисбатан ўсиш тенденцияси кузталган бўлса ҳам, улар сезиларли ахамият касб этмади.

Бу ҳолат билан, соғлом гурухда, иммун тизим Herpesviridae оиласи вирусларига нисбатан умумий кўринишини таҳлил қилиш мумкин, ВПГ активланиши маркерларини юқори даражада аниқланиши, IgM ВЭБ ва ЦМВ нисбатан, шу билан уч вирус учун IgG ижобий жавобларини бир бирлари билан сезиларли фарқ йўқлигини такидлаш мумкин. Бу сезиларли даражада бўлмаган ўзгаришлар табиий бўлиб, гурухдаги инсонлар ҳолати, жинси, ёши ва бошқа факторлар билан боғлиқ бўлиши мумкин.

IgM герпесвируслар фаолашуви ёки қайта инфекцияланиш маркери бўлиб, у сурункали миелолейкоз гурухида маълум фарқлар аниқланди. IgM серопозитив ижобий жавоблар улуши оддий герпес вирусининг бу кўрсаткичи ВЭБ кўрсаткичидан 6 марта юқори эди. Ушбу кўрсаткични ЦМВ билан солиштирилганида 11,8 марта камлиги аниқланган. Бу кўрсаткич ЦМВ да ВЭБ кўрсаткичига нисбатан тахминан 2 марта камлиги аниқланди.

IgG герпеси вирусининг серопозитив жавоблари сурункали миелолейкозли гурухда ВЭБ нисбатан юқори бўлган, бу яна организмнинг индивидуал хусусиятлари, вируснинг тарқалганлиги ва вирусга нисбатан организмнинг сезувчанлик билан боғлиқ бўлади.

Оддий герпесвирусига ишлаб чиқарилган IgG, ЦМВнинг айнан шу кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади. Хар иккала ҳолатда ҳам, ВПГ ҳам ЦМВ учун инфицирланганлик маркери бўлган IgG максимал юқори даражаларни ташкил қилди. Бу тенденция сурункали миелолейкозли беморлар орасида инфекциянинг кенг тарқалганлиги ва химоя тизими зарарлангани билан боғлиқдир.

Сурункали миелолейкозли беморлар орасида олинган натижаларни таҳлил қилиб, ВЭБ ва ЦМВ га нисбатан оддий герпес вирусининг шу маркери тўғри келишини хулоса қилинди. ВЭБ энг кам миқдорда аниқланганлиги муносабати билан бу вируснинг миелоид қаторга нисбатан троплиги йўқ деган хулосага келиш мумкин. ЦМВ IgM ли ижобий жавоблари сурункали миелолейкозли беморлар орасида, айнан шу

кўрсаткичнинг ВЭБ га нисбатан камлиги, иммун тизим реактивлиги ЦМВ га нисбатан камлигини кўрсатади. ЦМВ га нисбатан IgM ижобий жавобларини частотаси, герпес вирусига нисбатан камлиги, ҳамда ВЭБ нисбатан ушбу кўрсаткичларнинг фарқ сезиларли эканлиги аниқланган.

1-жадвал

**Эпштейн-Барр, оддий герпес вируси ва цитомегаловируснинг IgG ва IgM миқдорининг лейкозли касаллардаги кўрсаткичлари**

№ гуруҳ (таркиби), (n) <sup>1</sup>	ВЭБ IgM, %, (n)	ВЭБ IgG, % (n)	IgM ВПП 1 тип, %,	IgG ВПП 1 тип, %	ЦМВ IgM, %, (n)	ЦМВ IgG, % (n)
1 гуруҳ (соғлом, n=57)	1,8	96,5	15,8a	94,7	1,8	93,0
2 гуруҳ (СМЛ, n=35)	5,7	97,1	34,3a	100,0	2,9ab	100,0
3 гуруҳ (СЛЛ, n=32)	12,5	96,9	21,9a	96,9	3,1ab	96,9
4 гуруҳ (ЎМЛ, n=63)	6,5	96,8	33,9a	98,4	3,2ab	93,5
5 гуруҳ (ЎЛЛ, n=30)	16,7	96,7	20,0a	96,7	3,3ab	93,3

Сурункали миелолейкоз беморлари орасида IgG га нисбатан ижобий жавоблар кўриб чиқилганида, текширилган уч вируслар ичида сезиларли фарқлар кузатилмагани маълум бўлди. ЦМВ ва ВПП ларга нисбатан ишлаб чиқарилган IgG учраш частотаси деярли бир хил максимал миқдорда намоён бўлиб, ушбу категориядаги беморларнинг тотал инфекцияланганлигини кўриш мумкин. Юқори миқдордаги IgG жавоблари ВПП ва ЦМВ да ВЭБ га нисбатан сезиларсиз даражада юқорилиги инфекциянинг кўп контагиоз ва сурункаланганлиги белгисидир. Ушбу ҳолат ВЭБ нинг миелоид қаторга нисбатан лимфоид қаторга троплигини билдиради. Бу фарқланишни ўрганилаётган гуруҳ беморларида герпес вирусининг кенг тарқалгани ва юқори контагиоз хусусияти билан боғлаш мумкин. Адабиёт маълумотларидан маълумки, сурункали миелолейкоз кўпроқ ёши катта беморларда учрайди. Эпштейн-Барр вируси эса кўпроқ ёшларда, ўсмирларда иммун тизими тўлиқ шаклланмаган аҳоли қатламида учрайди.

Herpesviridae оиласи вирусларига нисбатан сурункали лимфобластли беморларда ҳам ўзига хослик аниқланди.

Сурункали лимфолейкозли беморларда, цитомегаловирусга нисбатан ишлаб чиқарилган IgM улуши, оддий герпеснинг кўрсаткичидан 7,1 марта кам учради. Ўхшаш оддий герпес ва цитомегаловирус кўрсаткичлари солиштирилганида улар орасидаги фарқ 11,8 марта катта, яъни 66,2% на ташкил қилди.

Сурункали лимфолейкозли беморлар орасида ВЭБ нинг IgG ижобий жавоблари орасида сезиларли фарқ топилмади. Оддий герпес вирусга қарши ишлаб чиқарилган IgG ижобий жавоблари ВЭБ ва ЦМВ га қарши ишлаб чиқарилган антитаначалардан юқори эканлиги аниқланди. Цитомегаловируснинг IgG маркерлари, ВЭБ нинг айнан шу маркеридан сезиларсиз даражада юқори, ВПП нинг кўрсаткичидан камайганлиги маълум бўлди.

Улар ўртасидаги жуда ҳам сезиларсиз тафаввут, бу хақида қандайдир хулоса қилишга етарли эмас.

Ўткир миелолейкозли бемоларда ушбу цитомегаловируснинг кўрсаткичи Эпштейн Барр вирусининг кўрсаткичига қараганда 2,0 марта камлиги аниқланди. Шу билан бир вақтда инфекция фаоллашуви цитомегаловирус маркери, оддий герпес вирусининг ушбу кўрсаткичидан 10,6 марта камиги намоён бўлди. Келтирилган бу далиллар, ўткир миелобластли беморларда нисбатан кўп миқдорда IgM ижобий жавоблар аниқланганлигини кўрсатиб, бу юқорида кўрсатилган тенденция билан мос келади. Текширувлар натижасида цитомегаловируснинг IgM кўрсаткичлари энг кам аниқланиши, нафақат бу турдаги балки текширилган ҳамма лейкоз турларида бу тенденция сақланиб қолди.

Ўткир лимфобластли лейкоз беморларида оддий герпес вирусининг M синф иммуноглобулини ВЭБ нинг худди шу маркери аниқланиш частотасидан 1,2 марта юқори бўлди. Ўткир лимфобластли беморларда цитомегаловируснинг IgM маркери Эпштейн Барр вирусининг шу маркерига нисбатан 5,1 марта кам аниқланди. Ўткир лимфолейкозли беморларда ушбу кўрсаткич цитомегаловирусга нисбатан кам, оддий герпесининг IgM маркерига нисбатан 6,1 марта юқорилиги маълум бўлди.

Ўткир лимфолейкозли беморларда оддий герпес вирусининг IgG маркери Эпштейн Барр вирусининг шу маркеридан деярли фарқ қилмади, бир хил миқдорда сақланиб қолди. Ўткир лимфобластли лейкозларда ЦМВ IgG маркерининг юқори миқдори, ВЭБ миқдори билан фарқланмади, бу ВПГ кўрсаткичидан ҳам фарқ қилмади. Текширувлардан олинган натижаларга кўра, ўткир лимфолейкозли беморларда цитомегаловирус инфекцияси сурункаланиш белгиси юқори кўрсаткичларда аниқланди.

Оддий герпес вирусининг серопозитив жавобининг аниқланиш улуши сурункали лимфолейкозли беморлар гурухидан фарқланмасида, бу вируснинг лимфоид қаторга нисбатан троплик йўқлигини, сурункали шаклида фарқланмаслигини кўрсатди. Худди шу ҳолат цитомегаловируснинг IgM маркерини аниқланиш частотасида намоён бўлди, ВПГ да ҳам нисбатан кам миқдорда аниқланди. Герпесвирус инфекциясининг фаоллашувига специфик иммун реакциясини, сурункали лимфолейкозли беморларда ЦМВ, ВПГ нисбатан сезиларли фарқ қилмади. Эпштейн Барр томонидан чақирилган жараёнга пайдо бўлган иммун тизими фаоллашуви, ЎЛЛ беморларида вируснинг лимфоид қаторга нисбатан троплик юқорилигини кўрсатади.

Донорлардан фарқли равишда, асосий касаллик оқибатида иммуносупрессив ҳолат, полихимиотерапия натижаси ҳолатлар билан фарқланади. Бу ҳолат герпесвирусларнинг фаоллашувига олиб келади. Муаллифлар маълумотларига кўра, беморларнинг 85% дан 95% гача ё у ёки бу турдаги герпесвирус билан зарарланган, ҳамда уларга нисбатан антитаналари мавжудлиги аниқланган.

Онкогематологик беморларда, соғлом гуруҳдагиларга нисбатан, герпесвируслар реинфекцияси маркерлари юқори кўрсаткичларда бўлди.

Герпесвирусларнинг фаоллашув маркерлари ва организмнинг иммун тизими фаоллашуви вирусларнинг репродукцияси билан боғлиқ бўлади. Масалан, оддий герпес вируси зарарланган хужайра лизисига олиб келади, бу хусусият уни юқори тарқалганлиги ва ЦМВ ёки ВЭБ билан солиштирганда юқори фоиздаги реактивация хусусиятига эга. Бу ҳолат бошқа муаллифлар тарафидан ҳам (Тихомиров Д. С.), қон тизими патологияси бор беморларнинг (65-72%) ВПГ-1-2 инфекциясининг персистенция аниқланиши, ҳамда IgG концентрациясининг нормадан 4 марта кўплиги ҳам исботлайди. Актив инфекция маркерлари (IgM) ВПГ 1-2 (IgM ёки ДНК) унча кўп бўлмаган синамаларда аниқланди. Эпштейн Барр вирусининг ва ЦМВ нинг IgG маркери аниқланиш частотаси мос равишда кам 35% ва 17% аниқланди. Кўпгина муаллифларнинг фикрича IgG концентрациясининг ортисини герпесвирусларнинг активланиш белгиси сифатида қабул қилиб бўлмайди, чунки, IgG кўтарилган беморларнинг герпесвирусларнинг клиник намоён бўлмаган бўлади.

Жадвалдан кўришиб турибдики, сурункали миелобластозли беморлар гуруҳида латент шаклида ВЭБ IgM аниқланиш частотаси 2,4 марта юқори, СМЛ беморларда инфекция манифестация шаклида эса 3,2 марта юқори.

СЛЛ беморларда яққол герпесвируслар клиник белгилар бўлмаган ВЭБ нинг IgM маркери аниқланиши 4,4 марта юқори, клиник белгилари яққол бўлганларда 6,9 марта юқорилиги аниқланди.

Сурункали формали лейкозларнинг белгилари ўрганилганда, герпесвирусли инфекцияларнинг клиник белгилар билан уларнинг миелоид ва лимфоид қатор сурункали лейкозларида серопозитив маркерларини аниқланиш частотаси орасида корреляция мавжудлиги аниқланди.

Ўткир шаклдаги лейкозли гуруҳлар орасида солиштириш мумкин бўлган натижалар олинди. Ўткир миелобластозли беморлар орасида ВЭБ нинг IgM маркери аниқланиши, соғлом гуруҳ вакилларига нисбатан 2,2 марта кўп, ўткир лимфобластозли лейкозларга нисбатан 4,6 марта юқори, 1 чи гуруҳга нисбатан аниқланди.

ЎЛЛ беморлар гуруҳида латент шакли орасида ВПГ IgM қисман шартли соғлом гуруҳга нисбатан юқори эди, лекин ВПГ инфекцияси кликаси яққол намоён бўлганлар орасида бу кўрсаткич 1,3 (26,6%) марта соғлом гуруҳга нисбатан кўп учради. Серопозитив IgM ВПГ беморларида манифест шаклида инфекция кўпроқ, латент шаклдаги ва мусбат натижали беморларга нисбатан 1,2 марта (19,8%) кўп учради.

СМЛ беморларда IgM ЦМВ ўрганилганда, мусбат натижали кўрсаткичлар кўпроқ, ЦМВ латент инфекцияли беморларда шартли соғломларга нисбатан кўпроқ учради, серопозитив натижали беморлар улуши СМЛ манифестация гуруҳида, IgM ЦМВ кўрсаткич бўйича СМЛ латент шакли билан кечганларга нисбатан 1,4 марта кўпроқ кузатилди.

СЛЛ гуруҳида клиник белгилари бўлмаган серопозитив IgM ЦМВ беморлар сони, шартли соғлом гуруҳга нисбатан 1,4 марта (44,4%) кўпроқ кузатилди. СЛЛ гуруҳида ЦМВ инфекцияси клиникаси намоён бўлган беморларда IgM ЦМВ кўрсаткичи шартли соғлом гуруҳ вакилларига

нисбатан 1,7 марта кўплиги, СЛЛ ЦМВ инфекция латент шаклида кечганларга нисбатан ахамиятга эга бўлмаган 1,2 марта (19,2%) кўплиги аниқланган.

ЎМЛ гуруҳида мусбат IgM ЦМВ беморлар ва латент ЦМВ инфекциялар беморлар, соғлом гуруҳга нисбатан ахамиятсиз юқори эди. ЎМЛ гуруҳида серопозитив клиник яққол инфекция белгилари бор беморлар, латент шаклдаги беморларга нисбатан 1,7 марта, соғлом гуруҳга нисбатан ҳам 1,7 марта кўп учраши аниқланди.

2-жадвал

**Герпесвирус инфекциясини манифест ва латент шаклдаги онкогематологик беморлари серологик кўрсаткичлар солиштирма жадвали**

Гуруҳ	ВЭБ IgM		ВПГ IgM		ЦМВ IgM	
1 гуруҳ, (соғлом, n=57)	1	1,8	9	15,8**	1	1,8^^
Инфекция шакли:	Латент					
2 гуруҳ (СМЛ, n=45)	1	2,2	10	22,2**	1	2,2^^
3 гуруҳ (СЛЛ, n=38)	2	5,3	7	18,4	1	2,6^
4 гуруҳ (ЎМЛ, n=50)	2	4,0	11	22,0**	1	2,0^^
5 гуруҳ (ЎЛЛ, n=36)	3	8,3	6	16,7	1	2,8^
Инфекция шакли:	Манифест					
2 гуруҳ (СМЛ, n=40)	3	7,5	16	35,0***	2	5,0^^^
3 гуруҳ (СЛЛ, n=45)	4	8,9	9	20,0	2	4,4^
4 гуруҳ (ЎМЛ, n=47)	3	6,4	17	36,2***	2	4,3^^^
5 гуруҳ (ЎЛЛ, n=43)	5	11,6	8	18,6	2	4,7^

**Изох:** \* - фарқлар ВЭБ IgM гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли (\*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001), ^ - фарқлар ВПГ IgM гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Умумий кўрсаткичлар солиштирилганида, ҳам ўқтир ва ҳам сурункали лейкозли беморлар серопозитив герпесвируслар инфекцияси фаоллаши манифестация шакли беморларда, латент шаклдаги инфекция асоратлари учраган беморларга нисбатан кўра кўпроқ кузатилди.

Диссертациянинг «Цитокинлар полиморфизми ва уларнинг герпесвирусларга қарши иммун жавоб шаклланишидаги ахамияти» деб номланган учинчи бобида гемобластозли чалинган беморларда чуқурлаштирилган молекуляр генетик текширувлар ўтказилиб, иммун тизими цитокинларида молекуляр генетик текширув олиб борилди.

ФНО- $\alpha$  цитокини ишлаб чиқарилиши бевосита ФНО- $\alpha$  гени билан боғлиқ. Генетик текширувлар кўрсатишича, ФНО- $\alpha$  гени промотор зонасида бир қанча полиморфизм мавжуд. Энг кўп учрайдиган полиморфизм уч бирнуклеотидли полиморфизм: GA 308, GA 238, GA 863.

Гуаниннинг (G) ушбу нуклеотид позицияларида ва унинг аденин (A) билан алмашиниши, энг кўп учрайдиган аллелдир ва ФНО- $\alpha$  гени полиморфизмини юзага келтиради. Текширувлар кўрсатишича, ФНО- $\alpha$  ишлаб чиқаришининг ортиши G-308A гени полиморфизми билан боғлиқдир. Ушбу полиморфизма ташувчиларида оксил синтези 3 марта тезроқ бўлади, оқибатда ФНО- $\alpha$  цитокини кўпроқ синтезланади.

Хам беморлар гурухи, хам контрол гурухидагиларга текширилувчиларга GA 308 ген ФНО- $\alpha$  полморфизмини аниқлаш бўйича молекуляр генетик тест ўтказилди (3-жадвал).

Текширув натижалари, ўрганилган ген полиморфизми гемобластозлар ривожланишида ишончли даражада (OR=2,08) этиологик омил вазифасини бажариши аниқлади, ушбу бўлим асосий касаллик патогенезидаги роли ва кечишини ўрганади.

### 3-жадвал

#### ФНО- $\alpha$ гени аллел ва генотипларининг соғлом ва асосий гуруҳда тарқалганлик частатоси

Поли-морфизм	Аллел, генотип	Контрол гуруҳи (n=110)		Асосий гуруҳ (n=114)		OR (95% CI); $\chi^2$ ; P	
		n	%	n	%		
308 G/A TNF $\alpha$	Аллел	308G	204	92,7	196	86,0	OR=2,08; (1,10-3,91); $\chi^2=5,35$ ; P=0,02
		308A	16	7,3	32	14,0	
	Генотип	308GG	94	85,5	82	71,9	OR=2,29; (1,17-4,47); $\chi^2=6,08$ ; P=0,01
		308GA	16	14,5	32	28,1	
		308AA	0	0	0	0	

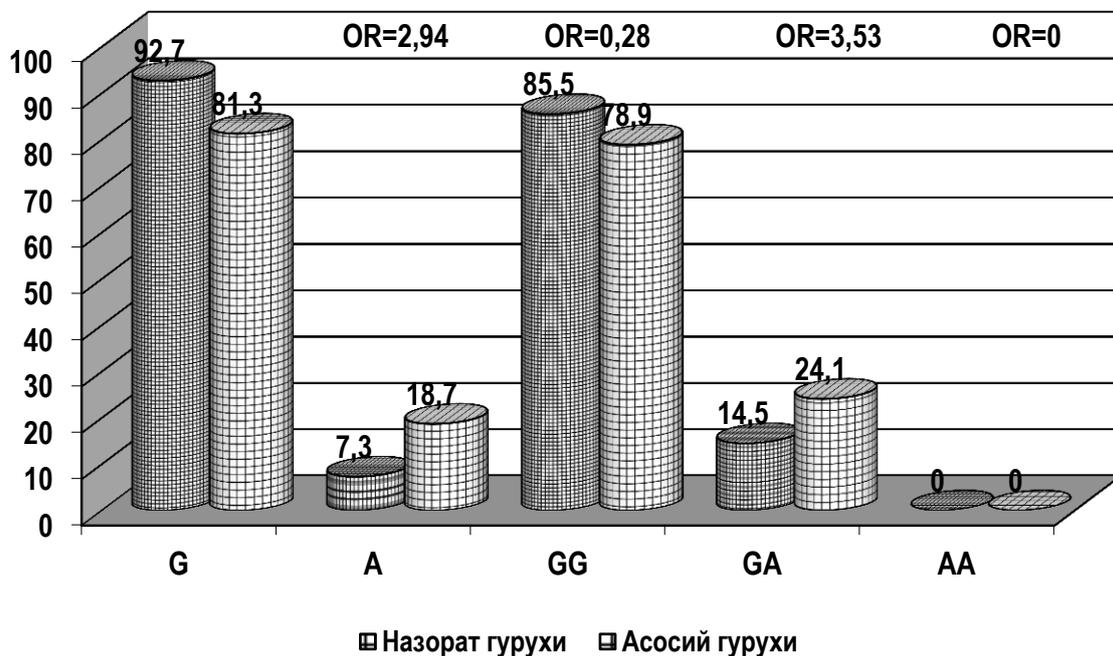
Солиштирилаётган уруҳлар орасида жинс бўйича хам фарқлар ўрганилган. Эркаклар ва аёллар орасида ФНО- $\alpha$  гени полиморфизми хам гемобластозли хам контрол гуруҳлари орасида статистик фарқ аниқланмади (4-расм).

Генотиплар бўйича хам GG и GA ёш ва жинс ўратсида фарқ аниқланмаган.

Генотиплардан GA фарқли равишда асосий касаллик патогенезида муҳим ўрин (OR=2,29) эгаллагани аниқланди.

308GA TNF $\alpha$  гени полиморфизмини ўрганиш, гемобластозли беморларнинг ВПГ билан чалиниши, генотиплар орасида фарқни кўрсатди (OR=2,8; (95% CI-1,15-6,86);  $\chi^2=5,4$ ; P=0,02). Эпштейн-Барр вирусига чалинган беморлар орасида, яъни генотиплар орасида фарқ аниқланмади

(OR=1,57; (0,46-5,33);  $\chi^2=0,52$ ; P=0,47). Текширувлар кўрсатишича, TNF $\alpha$  гени полиморфизми гентипларидаги ўзгаришлар гемобластозли беморларда ЦМВ инфекцияси ривожланишида ахамияти камлигини аниқлади (OR=3,52; (0,76-16,22);  $\chi^2=2,90$ ; P=0,08).



**4-расм.** TNF $\alpha$  гени полиморфизмининг гемобластозли беморларда цитомегаловирус билан ассоциацияси

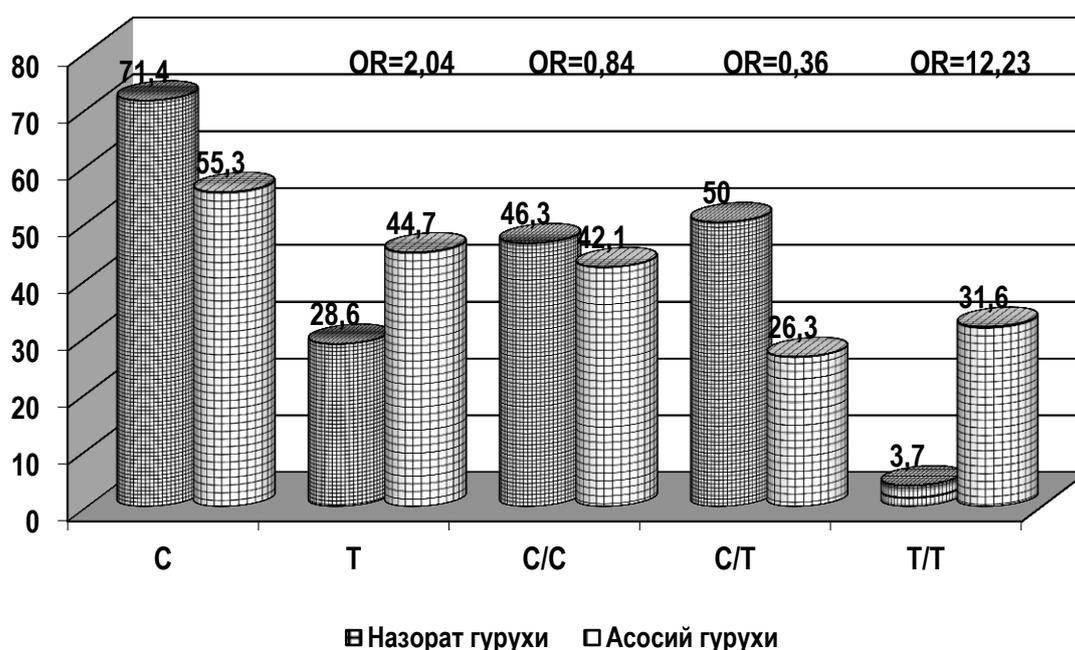
IL12B (A1188C) гени полиморфизмини текшириш қуйидигиларни маълум қилди, асосий гурух беморларида аллелларни тақсимланиши С 72,8% ни, аллель Т–27,2% ташкил этди, контрол гурухида эса 71,3% ва 28,7% мос равишда ( $\chi^2=0,12$ ; df=1; P=0,73; OR=1,07; (0,71-1,62)), яъни, IL12B (A1188C) гени полиморфизми аллеллар бўйича гемобластозлар ривожланишида ахамияти камлиги маълум бўлди..

Харди-Вайнберг тенглиги IL12B (A1188C) гени полиморфизмида контрол ва асосий гурух орасида кузатилган ва қутилган частоталари бир биридан ахамиятли фарқ кўрсатди ( $\chi^2=5,49$ ; df=1; P=0,01). Бу Харди-Вайнберг бўйича контрол гурухи ушбу ген полиморфизмида кучсиз боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади.

IL12B (A1188C) гени полиморфизми ва герпес вирусига чалинган гемобластозли беморларда, аллель А 44 (64,7%) ни, Т аллель – 24 (35,3%). Контрол гурухида мос равишда: 157 (71,4% и 28,6%) (OR=1,35; (0,76-2,42);  $\chi^2=1,09$ ; P=0,29). Ушбу йўналишда гемобластозли гурухда герпес вирусига чалиниш эҳтимоли контрол гурухга нисбатан 1,4 марта кўплиги аниқланди. IL12B (A1188C) гени полиморфизми Эпштейн-Барр вирусига чалиниш эҳтимоли ҳам, ЦМВ вирусига чалиниш каби статистик ахамиятли кўрилиниш касб этди. (OR=2,01; (0,99-4,07);  $\chi^2=3,92$ ; P=0,04) ва генотиби ( $\chi^2=11,96$ ; df=2; P=0,003).

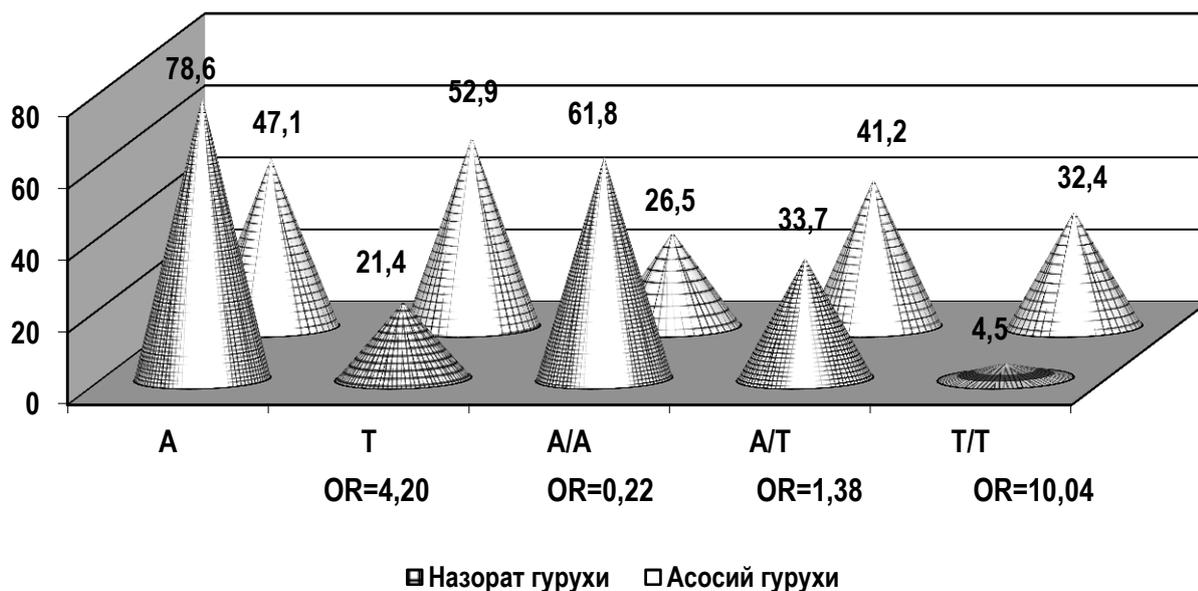
49A/G ген CTLA4 полиморфизми генотиpleri бўйича, асосий гурухда А/А 49 (43%) бемор, А/Г–47 (41,2%) ва Г/Г–18 (15,8%). Контрол гурухида эса А/А 36 (32,7%), А/Г–55 (50%) ва Г/Г–19 (17,3%) ҳолатларда ( $\chi^2=2,57$ ;

df=2; P=0,27) аниқланди. Олинган маълумотлар солиштирилганида Ўзбекистон популяциясидаги гуанин 49чи позициядаги нуклеотид ўзгариши CTLA4 генининг гемобластозлар ривожланишида ахамияти камлигини кўрсатди. 49A/G CTLA4 гени контрол гуруҳида кузатилган ва кутилган частоталар орасида статистик ахамиятини топилмади ( $\chi^2=0,07$ ; df=2; P=0,79). Асосий гуруҳда ҳам Харди Вайнберг бўйича 49A/G CTLA4 генининг четланиши кузатилмади ( $\chi^2=0,07$ ; df=2; P=0,79). 49A/G CTLA4 генотиплари полиморфизми гемобластозли беморлар орасида герпес вирусига чалинишни ошириши (P<0,05) аниқланди. Генотипларнинг ЦМВ билан алоқаси ўрганилганда, ушбу генотипларнинг ЦМВ зарарланиш эхтимоли камлигини кўрсатди (аллель: OR=2,28; (0,79-6,48);  $\chi^2=2,48$ ; P=0,11 ва генотип:  $\chi^2=5,20$ ; df=2; P=0,07). Эпштейн Барр вируси ва генотиплар полиморфизми солиштирилганида аллеллар орасида фарқ йўқлиги (OR=1,10;  $\chi^2=0,08$ ; P=0,77) генотиплар орасида статистик фарқлар аниқланди ( $\chi^2=6,46$ ; df=2; P=0,04).



5-расм. IL12B (A1188C) гени полиморфизми Эпштейн-Барра вирусли билан ассоциацияси

+874A/T IFNG гени полиморфизми бўйича, гемобластозли беморлар орасида генотип А/А (50%) генотип А/Т (38,6%) ва Т/Т (11,4%) ташкил қилди. Асосий ва контрол гуруҳлари орасида генотип АА ахамиятли фарқланмади ( $\chi^2=5,05$ ; df=2; P=0,07), ТТ генотип фарқли равишда кўп учраши маълум бўлди. Гемобластоз ривожланиш эхтимоли аллельТ (OR=1,63) билан ассоциацияси аниқланди. +874 А/Т IFN- $\gamma$  гени аллель А (OR=0,61) ва гомозигот генотип АА шартли протектив таъсири борлиги аниқланди. Харди-Вайнберг тенглиги аниқланганда +874 А/Т IFN- $\gamma$  гени полиморфизми кутилган ва кузатилган частоталар статистик ахамиятсиз ( $\chi^2=0,98$ ; df=2; P=0,32).



6-насм. +874 A/T IFN $\gamma$  гени полиморфизмининг герпесга чалинган гемобластозли беморлар билан ассоциацияси

+874 A/T IFN- $\gamma$  гени полиморф вариантлари гемобластозли беморларда герпес вирусига чалиниши ўрганилганда, аллеллар бўйича (OR=4,2; (2,33-7,35);  $\chi^2=25,25$ ; P<0,01) ва генотиплар бўйича ҳам юқори ишончли боғлиқлиги аниқланди. Тадқиқот натижаларига кўра 874 A/TIFN- $\gamma$  гени гемобластозли беморларда цитомегаловирусга чалинишини (OR=6,13; (2,12-17,75);  $\chi^2=13,78$ ; P<0,001) ортиради, яъни ушбу инфекция ривожнаши эҳтимоли – 6,1 га тенг. Эпштейн-Барр вируси билан ген ассоциацияси ўрганилганда аллеллар бўйича (OR=4,54; (2,22-9,30);  $\chi^2=19,18$ ; P<0,001) ва генотиплар бўйича ( $\chi^2=21,82$ ; df=2; P<0,001) юқори ахамиятли фарқ аниқланди.

Хулоса қилиб, 308 GA ФНО- $\alpha$ , IL12B (A1188C), +49 A/G CTLA4 ва +874 A/T IFN- $\gamma$  генлари полиморфизми гемобластозлар пайдо бўлиши эҳтимоли билан ишончли ассоциацияси мавжудлиги кўрсатди. Шу билан бирга айрим аллель ва генотиплар гемобластозлар ривожланишида протектив ахамият ҳам касб этди. Юқоридаги генларнинг герпес вируси, Эпштейн Барр вируси ва цитомегаловирус билан ассоциациясини кўрсатиб берди.

## ХУЛОСА

«Гемобластозларда вирусли инфекциялар ривожланишининг айрим омиллари ахамиятини интегротив баҳолаш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Онкогематологик беморларнинг иммун тизими нуқсонлари шартли равишда герпесвирусларнинг соғлом инсонларга нисбатан фаоллишувига олиб келган. Herpesviridae оиласи вакилларида энг кўп Эпштейн-Барр вирусини кўп миқдорда фаолашуви кузатилди.

2. Ўрганилган герпесвируслар орасида, Эпштейн Барр вирусининг лимфоид лейкозларда кўпроқ, миелоид лейкозда эса оддий герпес вируси анча кўпроқ учраш ҳолатлари кузатилади.

3. rs1800629 TNF $\alpha$  гени полиморфизмининг мустақил классификатор сифатида юқори бўлмаган ген-кандидат сифатида, ишончли юқори даражада OR=2,3; 95%CI 1,17-4,47 ва + 874A/T IFN $\gamma$  генининг ўрта эффектив,  $\chi^2=5,1$ ; P=0,02; OR=1,6; 95%CI 1,06-2,50 даражада гемобластоз ривожланишида ўрни асосланди.

4. Мустақил маркер сифатида, эффективлигининг камайиш кетма кетлигида жойлашганда TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CTLA-4, IL12b, жумладан келтирилган маркерлардан ҳеч бири мустақил прогностик маркер сифатида намоён бўлмади.

5. Энг камида иммун тизимнинг бузилиши иккита маркери (гомозиготрецессив генотип TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CTLA-4, IL12b беморларда герпесвирусларни ПЦР да аниқлаш учун кўрсатма бўла олади. Қолган ҳолатларда иммунофермент текшируви асос бўлди.

6. Интерлейкина-12 (IL-12b) гени мутацияси бор сурункали лимфолейкозли беморларда цитомегаловирус ўткир кечиши клиник ахамиятга эга.

7. Ўзак хужайралари кўчириб ўтказиш амалиётининг тайёргарлик босқичида превентив вирусларга қарши терапияни қўллаш, кондиционирлаш билан боғлиқ трансплантациядан кейинги вирусли асоратларни келиб чиқишини олдини олиши кузатилди.

8. Онкогематологик беморларда Herpesviridae оиласи вирусларига қарши иммуноглобулинлар ўрганилганда, соғлом гурухга нисбатан солиштирилганда Эпштейн Барр вируси 2,9 мартага, оддий герпес вируси 2,6 мартага ва амалий ахамиятга эга бўлмаган микдорда цитомегаловируси беморларнинг қонида ортиши қайт этилди.

9. Эпштейн-Барр вирусига қарши юқори IgM эга сурункали миелолейкозли беморлар, иммуномодулирловчи ўсмаларга қарши восита билан биргаликда вирусга қарши давонинг самараси анъанавий даво протоколлари олган беморларга нисбатан юқори жавоб бериш хусусияти қайт қилинди.

10. Беморларда TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CTLA-4, IL12b генлари мутациясининг мавжудлиги, гемобластозларда герпесвирусларнинг яққол фаоллашувига олиб келди.

11. IL12b, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и CTLA-4 цитокинларини ишлаб чиқарувчи генларнинг гомозигот рецессив шаклда юзага келиши, онкогематологик беморларда вирусли инфекцияларнинг интенсивлиги камайиши кетма кетлигида жойлаштирилган, яъни, IL12b гени мутацияси, герпесвируслар кечишида яққолроқ таъсир кўрсатди.

12. Соғлом гурухга нисбатан олинганида оддий герпес вируси, цитомегаловируси ва Эпштейн-Барр вируси сурункали инфекцияланиш даражаси фарқ қилмаганлиги, ўткир давр маркерларидан оддий герпес вирусини лейкозли беморларнинг қонида кўпроқ қайт этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017 Tib30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И  
ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

**КАЮМОВ АБДУРАХМАН АБДУМАВЛЯНОВИЧ**

**ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ  
ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ  
ГЕМОБЛАСТОЗАХ**

**14.00.29 – Гематология и трансфузиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ - 2017**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib3**

Докторская диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте Гематологии и переливания крови.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

- Научный консультант:** **Каримов Хамид Якубович**  
доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Баховадинов Бурхонидин Баховадинович**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Российская Федерация)
- Даминов Тургунпулат Абидович**  
доктор медицинских наук, академик
- Солиев Кодиржон Каримович**  
доктор медицинских наук, профессор
- Ведущая организация:** **Российский научно-исследовательский институт Гематологии и трансфузиологии (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017 Tib30.02 при Ташкентской Медицинской Академии. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской Медицинской Академии (зарегистрировано за №\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.  
(протокол рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.)

**А. Г. Гадаев**  
председатель Научного Совета по  
присуждению ученых степеней,  
д.м.н., профессор

**Б. Х. Шагазатова**  
ученый секретарь научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
д.м.н., профессор

**А. Л. Аляви**  
председатель научного семинара при  
научном совете по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Одной из наименее изученных проблем современной медицины остается вирусная инфекция. По данным ВОЗ 65-90% населения земного шара болеют вирусом простого герпеса, по причине смерти занимает второе место после вируса гриппа. Заболеваемость лейкозом составляет 13,2 случая на 1000000 населения, примерно 60% больных потеряют трудоспособность и становятся инвалидами<sup>1</sup>. На этом фоне, множеством авторов показано, что некоторые вирусы являются этиологическим фактором лейкозов у большинства млекопитающих, однако роль вирусов в возникновении онкогематологических заболеваний у человека сложнее и менее изучена. Тем не менее, на сегодняшний день уже не отрицается этиологическое значение Т-лимфоцитарных ретровирусов (HTLV) при Т-клеточной лимфоме взрослых и некоторых других вариантах неходжкинских лимфом, а также определена роль вируса Эпштейна-Барр при лимфоме Беркитта. Кроме того, установлено, что вирус Эпштейна-Барр предрасполагает к развитию лимфогранулематоза. Однако в целом (при остальных гемобластозах) этиологическая роль вирусной инфекции ставится под сомнение.

В годы независимости Республики проводились кординальные реформирование здравоохранения, направленные на раннюю диагностику и уменьшение осложнений заболеваний. В медицинскую практику внедряется современные эффективные методы диагностики и лечения опухолей, что привело к уменьшению распространения среди различных слоев населения онкологических заболеваний. Внедрение в клиническую практику широкомасштабных мероприятий по раннему выявлению гемобластозов, внедрению эффективных методов лечения и снижению токсического воздействия полихимиотерапии при лечении лейкозов способствовало снижению 3,2% миелолейкозов и на 2,8% лимфолейкозов. В настоящее время по стратегии развития Республики Узбекистана на 2017-2021 годы, важно повысить уровень медицинской помощи на новый уровень, в том числе укрепить материально-техническую базу учреждений, расширить использование современных технологий за счет высококвалифицированных, высококачественных медицинское обслуживание, осуществление мер «раннее выявление хронических заболеваний, включая скрытые и ранее неидентифицированные заболевания», профилактика и диагностика онкологических заболеваний, контроль лекарственных средств и изделия медицинского назначения, осуществлении улучшения качества жизни различных слоев населения.

Исследованиями показано, что в возникновении лимфо- и миелопролиферативных заболеваний определенное значение имеет иммунодефицит. С другой стороны, вирусная инфекция может влиять на

---

<sup>1</sup>ВОЗ, основные показатели здоровья Европы. ВОЗ, 2014 год.

развитие миело- и лимфодисплазий опосредованно, путем индукции дисбаланса онкогенов/антионкогенов, которые, как известно, контролируют нормальный клеточный рост, метаболизм и ответ на митогенные стимулы. В этом плане, активация онкогенов и/или инактивация антионкогенов приводит к нарушению баланса между пролиферацией и дифференцировкой клетки и служит основой ее злокачественной трансформации. В большинстве случаев для инициации опухолевого роста необходима активация двух и более онкогенов в сочетании с нарушением функции антионкогенов.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, служит выполнению задач, определенных постановлением Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 г. за №ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения»

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.** Научные исследования, направленные на изучение патогенетических аспектов и оценку значимости вирусных инфекций при гемобластозах осуществляются в ведущих научных центрах, крупных специализированных онкогематологических клиниках, в том числе Goethe-University (Германия), University of British Columbia (Канада), University of California, University of Texas, University of Arkansas, University of Virginia University of Pittsburgh (США), University of São Paulo (Бразилия), Newcastle University (Великобритания), University of Oslo (Норвегия), Seoul National University (Корея), Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Peking University (Китай), научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови (Узбекистан).

В разных центрах, для достижения высокоэффективного лечения инфекционных осложнений проводится работы, например, использование ингибиторов фактора некроза опухоли при острых лейкозах дают высокие эффекты (Goethe-University, Германия); доказано высокоэффективность применения моноклональных антител с химиотерапией при хронических лимфолейкозах (University of Texas, США); оценена эффективность использования интерлейкина-12 при лечении онкологических заболеваний (University of British Columbia, Канада); использование комбинированной терапии с применением протовирусной терапии и химиопрепаратов предотвратили появления тромбоцитопенических осложнений (University of California, США), (Newcastle University, Великобритания); доказана роль натуральных киллеров при лечении острых миелобластных лейкозов

---

<sup>2</sup>Обзор зарубежных литературных источников по теме диссертации: <https://http://www.goethe-university-frankfurt.de>, <http://www.utexas.edu/>, <https://ubc.ca/>, <http://www.berkeley.edu/>, <https://www.uark.edu/>, <http://www.virginia.edu/>, <http://www.pitt.edu/>, <http://www.5usp.br/>, <http://www.ncl.ac.uk/>, <https://www.uio.no/english/>, <http://www.useoul.edu/>, <http://www.natureindex.com/institution>, <https://www.pkuf.org>, <http://tma.uz>.

(University of Oslo, Норвегия); при развитии ВЭБ с нарушением количественного состава лимфоцитов, может привести к развитию лимфомы (Seoul National University, Корея); изучена роль натуральных киллер в развитии иммунного ответа на развитие цитомегаловирусной инфекции (Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Китай), (Peking University, Китай); доказано применение иммуноферментного анализа и полимеразцепной реакции для интегративной оценки некоторых факторов в развитии вирусных осложнений при гемобластозах (научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови Узбекистан).

В настоящее время проводятся исследования по изучению влияния инфекций, вызываемых вирусами семейства Herpesviridae на иммунный статус и изменения цитокинового профиля, и изменений иммунного ответа организма на вирусные и прочие инфекционные осложнения, развивающихся при онкогематологических заболеваниях.

**Степень изученности проблемы.** Многие вопросы роли и значения герпесвирусов вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса, в возникновении инфекционных процессов и оценки риска возникновения различных осложнений в основном инфекционных была изучена различными исследователями. По литературным данным, более 90% взрослого населения в городах инфицированы одним или несколькими штаммами, 7 клинически значимых герпесвирусов: вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, опоясывающего герпеса (varicella zoster), цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, герпеса человека 6 и 8 типов. По данным ВОЗ, уровень смертности от инфекций, вызываемых герпесвирусами среди вирусных заболеваний достигает 15,8%, уступая только гепатитам 35,8% (Баринский И. Ф., 2004).

Герпесвирусная инфекция, являясь наиболее распространенной, проявляется в различных формах, в числе которых встречаются как латентные, так и пролиферативные. В большинстве случаев у людей с активной полноценной иммунной защитой, вирусы данного семейства вызывают инфекции, протекающие либо бессимптомно, либо в слабовыраженной форме, без тяжелых последствий для организма. Для группы инфекций вызываемых этим семейством характерны: длительная, зачастую пожизненная персистенция вируса после инфицирования, возможность повторного заражения и связанная с ослаблением иммунной защиты, активизация инфекционного процесса (Бурылев В. В., 2012).

Инфекционные осложнения, в том числе и вызываемые герпесвирусами, возникающие при онкогематологических заболеваниях являются серьезной проблемой осложняющей процесс терапии гемобластозов (Кайтанджан Е. И., Волкова С. Д., Бурылев В. В., Чеботкевич В. Н., 2012). Как известно, данные осложнения являются обратной стороной применения эффективной высокодозной терапии, вызывающей иммуносупрессию, которая служит хорошей «почвой» для возникновения тяжелых инфекционных процессов (Гаранжа Т. А., Туполева Т. А., Тихомиров Д. С. и др. 2006).

В Республике Узбекистан также имеется ряд научных исследований по рассматриваемой проблеме: профессора Х. Я. Каримова, посвященных исследованию механизмов канцерогенеза, профессора Д. А. Пулатова по исследованию гепатоцеллюлярного рака, профессора Ф. Х. Иноятовой по исследованию NO-эргической системы и перекисного окисления липидов, М. Т. Мухаммедовой по изучению роли оксида азота при гепатоканцерогенезе.

Наибольшую угрозу в данной ситуации могут представлять вирусы способные находиться в организме длительное время в латентном состоянии, к числу которых относятся различные виды вируса герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др. Известно, что для успешной диагностики и терапии вирусных осложнений необходимо учитывать особенности их строения специфику распространения и патогенеза и применять иные методические подходы, нежели для лечения бактериальных и грибковых осложнений, некоторые из которых будут рассмотрены ниже.

На современном этапе развития ПЦР диагностика является широко используемым для диагностики инфекционного процесса, вызванного цитомегаловирусом (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. 2013, 2006). Данная методика является весьма перспективной, поскольку помимо выявления ДНК ЦМВ апробируются новые ее варианты, которые в будущем помогут выявлять мРНК реплицирующегося цитомегаловируса.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ учреждения, где выполнено диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови РУз, «Анализ роли некоторых герпесвирусных инфекций и гено-фенотипических «сетей» противовирусного иммунного ответа в клиническом течении хронических форм гемобластозов».

**Цель исследования** заключается в разностороннем исследовании влияния некоторых вирусных инфекций на патогенез онкогематологических заболеваний.

**Задачи исследования:**

определить распространенность вируса герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр среди пациентов с миело- и лимфолейкозами;

оценить соотношение клинической эффективности и экономической целесообразности применения различных методов диагностики вирусных инфекций у изучаемой группы пациентов;

изучить мутации генов, кодирующих некоторые значимые для противовирусной защиты интерлейкины, с оценкой роли этих мутаций в интенсивности протекания изучаемых вирусных инфекций;

изучить роль вышеназванных вирусных инфекций в особенностях клинического проявления лейкозией;

оптимизировать отдельные противовирусные схемы, назначаемые онкогематологическим больным, с учетом формы и интенсивности течения

основного (лейкозного) процесса;

взаимосвязь отдельных неспецифических иммунных характеристик у пациентов гематологического отделения и выраженности вирусного процесса у исследуемой категории больных.

**Объектом исследования** являются 211 больных различными онкогематологическими заболеваниями (хроническими и острыми формами лейкозов). Для адекватной оценки возникновения и исследования течения инфекций, вызванных вирусами семейства Herpesviridae и инфицированности герпесвирусами онкогематологических больных, в целом были изучены 110 практически здоровых лиц, сопоставимого возраста.

**Предмет исследования** кровь и сыворотка крови, костный мозг, клинические методы исследования.

**Методы исследования.** Исследования диссертации проведены с использованием существующих стандартов диагностики и лечения онкогематологических заболеваний. Были использованы: твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA), полимеразная цепная реакция (ПЦР).

**Научная новизна исследования:**

определена роль вирусов герпеса, цитомегаловируса и Эпштейна-Барр в особенностях клинического проявления лейкемии, с предварительным мониторингом региональной распространенности вирусных инфекций среди пациентов с миело- и лимфолейкозами;

доказана роль вирусов герпеса, цитомегаловируса и Эпштейна-Барр в развитии лейкогенеза как факторы риска, обусловлена репликацией ДНК вируса использованием геномики клеток хозяина;

доказано наличия мутации генов, ответственных за продукцию некоторых важнейших интерлейкинов, обеспечивающих противовирусных иммунитет, что позволит выяснить роль этих мутаций в интенсивности протекания изучаемых вирусных инфекций;

доказано полиморфные формы мутации цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$  играют вероятную роль в развитии лейкозов;

доказано при наличии мутантных формы цитокинов герпесвирусные инфекции протекают тяжело.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

установлен, иммуноферментный анализ для выявления герпесвирусных инфекции при лейкозах дополняется полимеразы цепной реакцией;

выявлена, необходимость исследования мутаций гена IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  для изучения молекулярных механизмов происхождения различных лейкозов;

установлены, природные нормальные генотипы цитокинов имеют защитный характер при появлении гемобластов и вирусных инфекций;

доказано, что в сочетанное применение профилактической противовирусной терапии повышают эффективность основного лечения гемобластозов;

определено, что применение гемопоэтических стволовых клеток удлиняет бессобытийное продолжительность жизни, пациентов и нет

необходимости поддерживающей химиотерапии;

реализация результатов даёт возможность ранней диагностики и формированию групп риска, а также проведению профилактических мер герпесвирусных инфекции.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что исследования проведены с использованием современных методов и средств, на основании утвержденных стандартов диагностики и терапии, с применением методов математической статистики результатов исследования, адекватностью полученных результатов, теоретических и практических исследований, внедрением в практическую деятельность.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования**

Результаты работы, будет способствовать более рациональному применению различных вариантов противовирусной терапии у онкогематологических больных, с учетом формы и интенсивности течения основной патологии.

Помимо того, важными для практической медицины представляются сведения, которые были получены при изучении вопроса взаимосвязи отдельных неспецифических иммунных характеристик у пациентов гематологического отделения и выраженности вирусного процесса у исследуемой категории больных. Проведенная оценка значимости введения профилактического курса противовирусных препаратов в протокол подготовки больных к аутотрансплантации стволовых клеток, позволила рекомендовать данный шаг для его внесения в стандартный протокол подготовки пациентов к пересадке стволовых клеток.

На основании результатов, были внедрены в гематологическую практику данные о клинической эффективности и экономической целесообразности применения различных методов диагностики вирусных инфекций у больных с онкотрансформацией кроветворной ткани.

#### **Внедрение результатов исследования**

Научные результаты применения различных методов диагностики и дифференцированных методов терапии у онкогематологических больных на основании методических рекомендаций «Повышение эффективности лечения хронического миелолейкоза за счет противовирусной терапии его инфекционных осложнений» (2016г), «Внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения лимфомы собственными гемопоэтическими стволовыми клетками» (2016г.), «Внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения множественной миеломы собственными гемопоэтическими стволовыми клетками»(2016г.), внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в клиническую практику первого, второго и детского онкогематологических отделений Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови. Имеется заключение Министерства Здравоохранения № 8н-д/77, 13.12.2016 г.

При этом отмечено уменьшение сроков длительности, степени тяжести течения и частоты возникновения вирусных осложнений, возникающих у

больных с острыми и хроническими лейкозами. Применение противовирусных препаратов в комплексной терапии хронического миелолейкоза позволило снизить риск развития инфекционных осложнений, что позволяет вести этих больных в амбулаторных условиях. Применяемая методика лечения имела высокий экономический эффект, заключавшийся в сокращении сроков временной нетрудоспособности (возвращение к здоровому образу жизни), сроков пребывания в стационаре с дальнейшим наблюдением в амбулаторных условиях, снижению стоимости лечения при консолидации и поддерживающей терапии, удлинению периода ремиссии и продолжительности жизни, позволило применять у больных более эффективное специфическое лечение, предотвратить развитие тяжелых инфекционных осложнений и уменьшить долю инвалидизации и смертности связанных с их развитием.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях

**Публикация результатов исследования** по теме диссертации опубликовано всего 30 печатная работа, из них 13 Научных статей, в том числе 10 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов и выводов. Диссертация изложена на 200 страницах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная тенденция развития вирусных инфекции у больных с гемобластозами»** приводят информацию о степени изученности этиопатогенеза вирусных инфекционных осложнений у онкогематологических больных. Освещаются отдельные аспекты строения и физиологии вирусов семейства Herpesviridae, а также особенности их диагностики. Отдельное внимание уделяется их взаимосвязям с иммунной системой организма человека. Также выполнен анализ сегодняшнего состояния проблемы лечения вирусных инфекционных процессов, в частности вызванных некоторыми представителями вирусов семейства Herpesviridae.

Во второй главе диссертации **«Материалы и современная методология оценки развития вирусных инфекции у больных с гемобластозами»** описываются материал и методы исследования.

Исследования являлись клиническими и выполнялись на базе клиники в первом, втором и детском онкогематологических отделениях Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗ РУз. В настоящее исследование было включено 211 больных, наблюдавшихся в первом, втором и детском онкогематологических отделениях НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз за период с 2013 по 2015 гг. Было проведено первичное обследование больных на выявление инфицированности ЦМВ, ВПГ и ВЭБ проведено у 211 пациентов с гемобластозами, в том числе 107 мужчин и 104 женщин, медиана возраста которых находилась в диапазоне от 16 до 79 лет и разница в возрасте составила 64 года. Для проверки достоверности полученных результатов также в исследование были включены и изучены результаты, полученные у 110 условно здоровых доноров.

Освоен и налажен метод по определению распространения полиморфизма генов интерлейкин-12, TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и CTLA4, а также ДНК вируса Эпштейна-Барр, вируса простого герпеса 1 типа и цитомегаловируса при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В ходе исследования было проведено изучение серологических маркеров: IgM и IgM к вирусу Эпштейна-Барр, вирусу простого герпеса 1 типа и цитомегаловирусу методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA).

Все обследуемые были разделены на следующие группы: I группа –

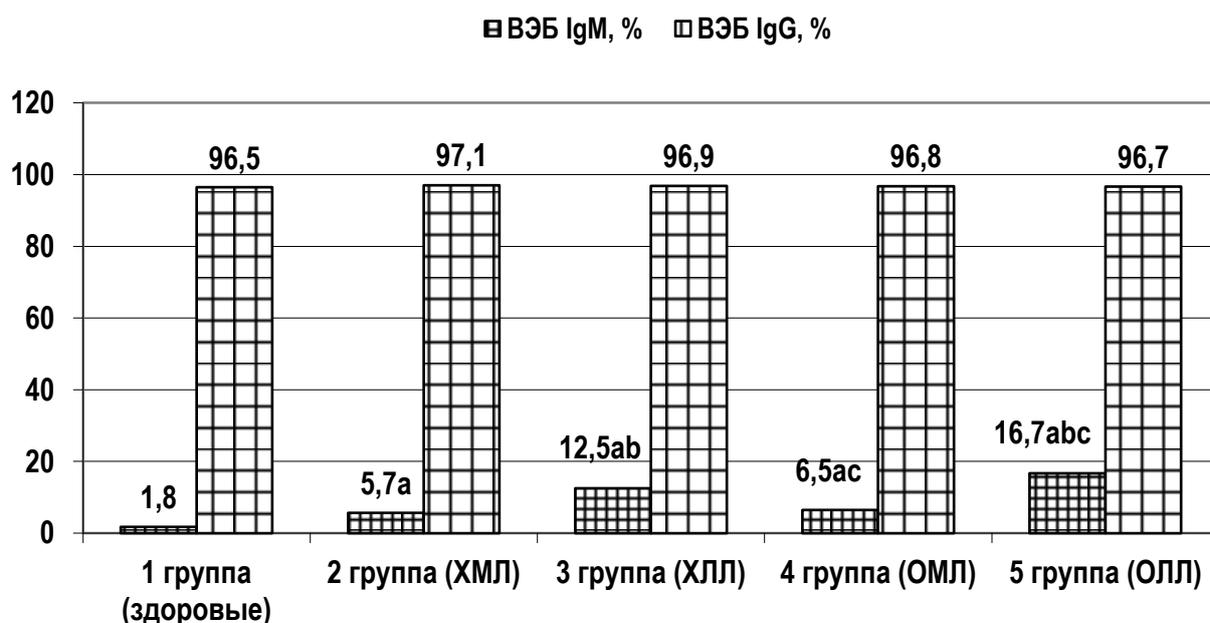
здоровые (с отсутствием онкогематологических заболеваний), II группа – больные хроническими миелолейкозами, III группа хроническими лимфолейкозами, IV – больные острыми миелолейкозами, V – больные острыми лимфолейкозами.

В третьей главе диссертации «**Результаты исследования вирусов семейства Herpesviridae у онкогематологических больных**» представлены результаты исследования, в частности полученная картина иммунного ответа к трем герпесвирусам: вирус простого герпеса 1 типа, вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус, которые оцениваются как важнейшие в структуре инфекционных осложнений у больных различными видами лейкозов.

Обследуемые в группе объединяющей условно здоровых лиц включали в себя доноров крови, которые по определению являются практически здоровыми лицами, проходящими перед кроводачей медицинское обследование. Хотя исследование на герпесвирусы для доноров не является обязательным, как и проверка иммунного статуса, прочие обязательные обследования в той или иной мере могут косвенно свидетельствовать о нормальном состоянии защитных сил организма

Проведенные исследования показали, что в целом, полученные нами результаты свидетельствуют об относительно невысоком уровне серопозитивных лиц среди контингента данной группы. По данным литературы в некоторых странах исследование на некоторые герпесвирусы, в частности на ЦМВ входит в стандарт обязательного обследования донора. Данная позиция может быть довольно обоснованной, если учитывать, что компоненты крови, в том числе и полученные от доноров с активной герпесвирусной инфекции могут получить больные с гемобластозами, которые имеют нарушения в иммунной защите и наиболее восприимчивы к дополнительной вирусной нагрузке.

Наличие более высокого уровня IgM к вирусу Эпштейна-Барр как у больных ХМЛ, так и при ХЛЛ свидетельствует в пользу наличия изменений в специфическом иммунном ответе и соответственно в состоянии иммунной системы к у пациентов как хроническим миело-, так и лимфолейкозами (рис. 1). С одной стороны, дисбаланс иммунной системы характерен для больных различными видами лейкозов. Также необходимо отметить, что наличие достоверных различий между показателями активизации ВЭБ-инфекции у больных лейкозами и здоровых лиц выявляется довольно часто. При рассмотрении данных, полученных от больных острыми лейкозами можно наблюдать, что в группе пациентов с острым миелобластным лейкозом уровень положительных ответов на IgM к данному представителю герпесвирусов был выше в 3,6 раза по сравнению с группой здоровых лиц, тогда как при сравнении с группой, объединяющей пациентов с острым лимфобластным лейкозом, данный показатель был ниже в 2,6 раза. Также, приведенная диаграмма демонстрирует, что уровень IgM к вирусу Эпштейна-Барр в группе с острым лимфобластным лейкозом, был в 9,3 раза выше, чем в группе здоровых лиц.



**Рис. 1.** Исследование уровня IgG и IgM к вирусу Эпштейна-Барр в сыворотке крови пациентов с лейкозами.

**Примечание:** а - статистически достоверная разница по отношению к 1 группе ( $P < 0,05$ );  
 б - статистически достоверная разница по отношению к 2 группе ( $P < 0,05$ ); с - статистически достоверная разница по отношению к 3 группе ( $P < 0,05$ ); d - статистически достоверная разница по отношению к 4 группе ( $P < 0,05$ );

Более высокая частота выявляемости серопозитивных по IgM больных с острым миело- и лимфолейкозами, по сравнению с величиной данного показателя у здоровых лиц подтверждает полученные данные у больных с хроническими миело- и лимфолейкозами. В целом по литературным данным вирус Эпштейна-Барр ассоциирован со многими видами онкогематологических заболеваний, однако вопрос тропности вируса к определенным видам бластных клеток до сих пор не решен окончательно.

Более высокий уровень IgM к вирусу Эпштейна-Барр у больных с острым лимфоцитарным лейкозом, по сравнению с острым миелолейкозом перекликается с данными авторов исследовавших иммунный ответ при острых миелобластных и лимфобластных лейкозах, а также коррелирует с данными полученными ими при помощи метода ПЦР.

Из полученных данных также следует, что уровень серопозитивных по IgM пациентов с хроническим миелобластным лейкозом, при сравнении с долей положительных ответов по данному показателю у больных с острым миелолейкозом существенно не отличался. Кроме того, отмечается, что в группе с острым лимфобластным лейкозом доля обследуемых с повышенным уровнем IgM к ВЭБ была выше, чем в группе пациентов с хроническим лимфобластным лейкозом в 1,3 раза, т.е. не столь значительно как при сравнении со значением данного показателя в группе с острым миелобластным лейкозом, что подтверждает вышесказанное о различиях в поражении лимфоцитарного и миелоидного ростка вирусом Эпштейна-Барр.

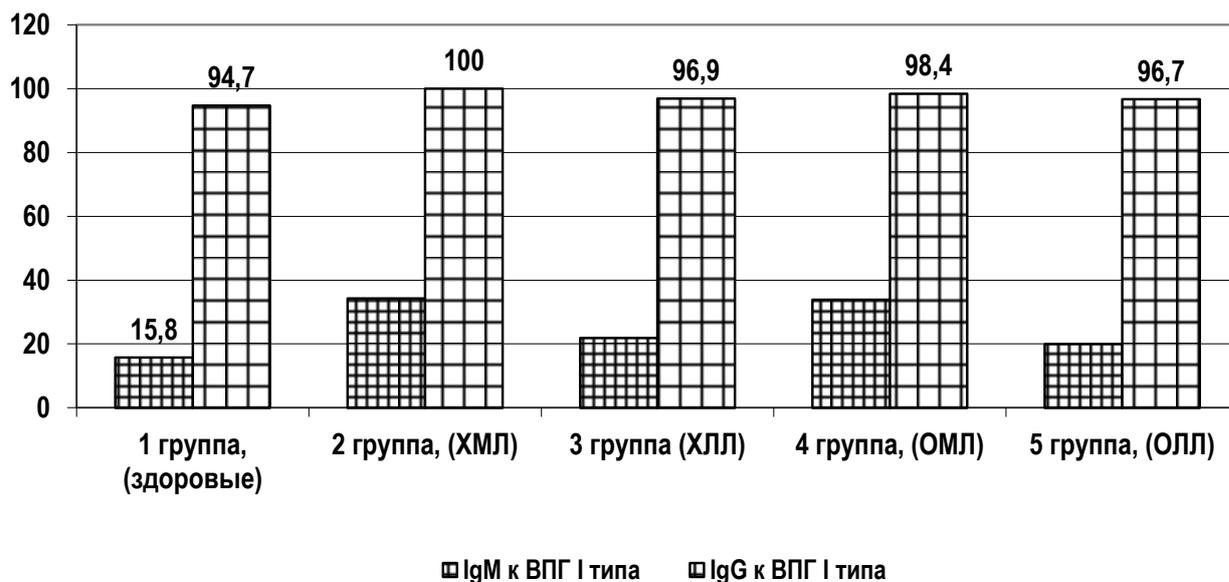
Таким образом, более высокая доля серопозитивных ответов к вирусу Эпштейна-Барр у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, по сравнению с больными острым миелобластным лейкозом и указывает на наличие предрасположенности к более выраженной тропности вируса к лимфоцитарному ростку, по сравнению с миелоцитарным, что также подтверждается более выраженными различиями в величине данного изучаемого показателя между группами больных с острым лимфобластным лейкозом и отсутствием значительных различий между значениями данного показателя между группами больных с хроническим и острым миелобластным, как и между острым и хроническим миелобластным лейкозами.

Не следует забывать о том, что наличие ВЭБ-инфекции приводит к присоединению других герпетических инфекций, в частности к активизации вируса простого герпеса 1 типа, цитомегаловируса и др. К другим косвенным лабораторным признакам, подтверждающим средство вируса Эпштейна-Барр к лимфоидному и моноцитарному ростку, относится выявление при наличии данных видов инфекции

По данным литературы достаточная выраженная тропность к отдельным росткам кроветворения может быть связана с несостоятельностью иммунологического контроля размножения вируса. Признаками данного иммунного дисбаланса в отношении вируса Эпштейна-Барр могут служить полученные в исследованиях других авторов изменения содержания и функции специфических цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров (НК), нарушение специфического гуморального ответа (дисиммуноглобулинемия), длительное отсутствие наработки или отсутствие так называемой сероконверсии к белку. Также исследователи отмечают снижение способности к стимулированной продукции ИФН, повышение содержания сывороточного интерферона (ИФН), нарушения avidности антител, уменьшения содержания лимфоцитов.

Следует подчеркнуть, что при изучении особенностей иммунного ответа, обусловленного присутствием в сыворотке крови больных антител типа IgG к вирусу Эпштейна-Барр не отмечалось значительных различий между контрольной группой и группами пациентов с лейкозами, а также между группами больных с их различными видами, что свидетельствует о сохранности данного типа иммунного ответа к ВЭБ. В то же время наличие пусть и несущественно более высокого уровня IgG к вирусу Эпштейна-Барр в группах пациентов с лейкозами по сравнению со значением данного показателя в группе здоровых лиц может косвенно указывать на наличие определенных отличий в состоянии иммунного статуса при лейкозах в отношении вируса Эпштейна-Барр.

На рисунке 2 представлены данные о распространенности IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1 типа. При изучении маркера активизации инфекции вызванной вирусом простого герпеса было выявлено, что частота положительных ответов к IgM среди здоровых людей составила 15,8%.



**Рис. 2.** Исследование уровня IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1 типа в сыворотке крови пациентов с лейкозами.

**Примечание:** то же, что и в рис. 1

Доля пациентов с хроническим миелобластным лейкозом, характеризующихся повышенной концентрацией IgM к вирусу простого герпеса 1 типа по сравнению аналогичным показателем среди здоровых лиц была выше в 2,2 раза.

Величина изучаемого показателя у больных с хроническим лимфобластным лейкозом, относительно показателя здоровых лиц была выше в 1,4 раза, а по сравнению с частотой выявления данного маркера у больных хроническим миелолейкозом была ниже в 1,6 раза, соответственно.

Как видно при хроническом миелобластном и при хроническом лимфобластном лейкозах наблюдалась активизация герпесвирусной инфекции, а в частности инфекции вызванной вирусом простого герпеса 1 типа, что может свидетельствовать об ослаблении иммунной системы так и наличием иных факторов, в частности увеличение вероятности инфицирования в силу пребывания в стационаре, получением гемотрансфузий и прочими причинами о которых уже упоминалось выше, так и особенностями связанными с видом лейкоза. Так разница в частоте выявления серопозитивных по IgM к ВПГ-1 между группой здоровых лиц и группой больных с хроническим миелолейкозом была более значительной, чем по сравнению с пациентами с хроническими лимфолейкозами.

В группе с острым миелобластным лейкозом также наблюдались более высокие значения числа пациентов с повышенным уровнем IgM к вирусу простого герпеса 1 типа, в сравнении с величиной данного показателя в I группе, т.е. были выше в 2,1 раза, а по сравнению с долей серопозитивных пациентов в группе с острым лимфобластным лейкозом, были выше в 1,7 раза, что может иметь существенное значение для интерпретации полученных результатов. Доля больных острым лимфобластным лейкозом с

повышенным уровнем IgM к вирусу простого герпеса 1 типа была выше, чем значение данного показателя в группе здоровых лиц в 1,3 раза.

Состояние иммуноупресии сопровождающее как больных с острым лимфолейкозом является одной из основных причин более частого выявления маркеров активизации ВПГ-инфекции.

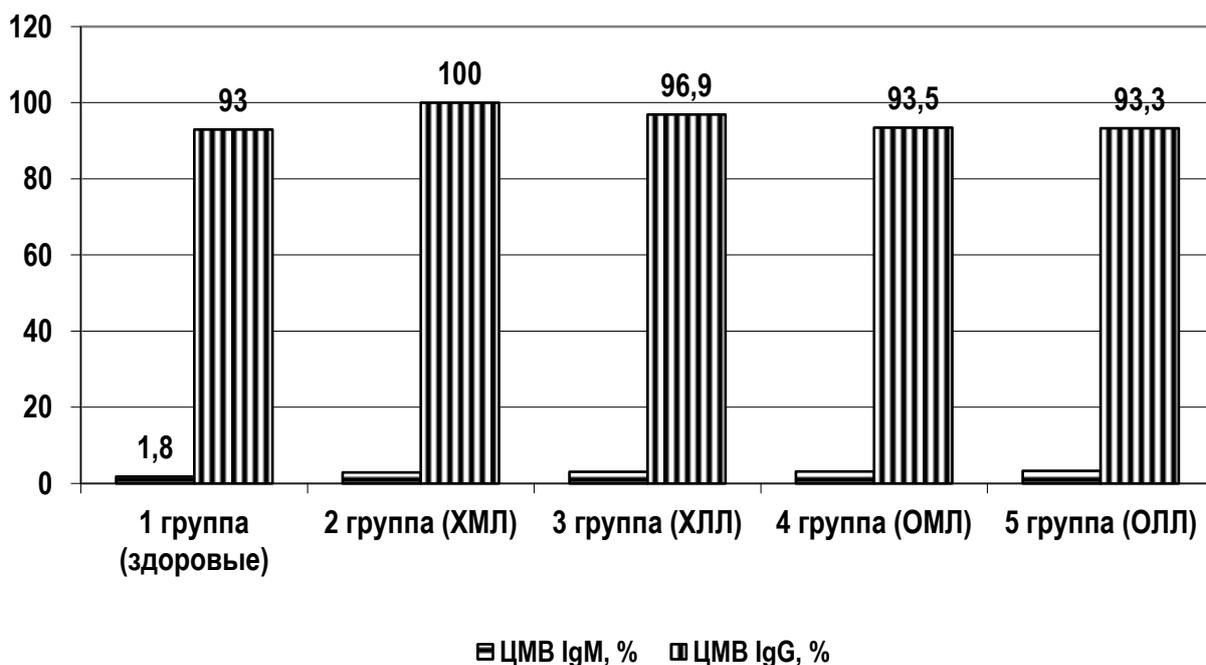
Частота выявления положительных ответов по IgM к вирусу простого герпеса 1 типа в группе пациентов с острым миелонобластным лейкозом, по сравнению с величиной рассматриваемого показателя в группе здоровых лиц была выше в 1,5 раза. Доля серопозитивных результатов по IgM к вирусу простого герпеса 1 типа при остром миелонобластном лейкозе по сравнению с величиной данного показателя в группе лиц с хроническим миелонобластным лейкозом была меньше в 1,4 раза. Однако частота выявления случаев положительных по IgM к вирусу простого герпеса 1 типа в группе больных с миелонобластным лейкозом, по сравнению с долей серопозитивных по IgM к ВПГ-1 в группе пациентов больных хроническим лимфолейкозом не имела существенных отличий (превышая ее на 9,6%). Следует отметить, что доля ответов положительных по IgM к вирусу простого герпеса среди больных острым миелонобластным лейкозом была ниже 1,4 раза. Уровень выявляемости повышенных значений IgM к вирусу простого герпеса 1 типа у больных острым миелонобластным лейкозом также не имел существенных отличий от величины данного показателя в группе с пациентами с острым лимфолейкозом.

Таким образом, результаты исследования показывают, что, несмотря на практически тотальную инфицированность населения вирусом простого герпеса, активизация данного патогена, являясь индикатором ослабления иммунной системы, наблюдается у незначительной части населения, в то время как у больных лейкозами проявляется в большей степени. Причем значения активизации данного вируса у больных гемобластозами существенно выше, чем в контрольной группе, что наглядно демонстрируют результаты исследования на IgG и IgM у пациентов с лейкозами.

Так у групп, обследуемых с лейкозами доля больных «серопозитивных» по IgG была несущественно выше, в то время как среди онкогематологических пациентов наиболее повышенные значения отмечались у больных хроническим миелонобластным лейкозом, а наименее выраженные при хроническом и остром лимфонобластном лейкозах. В целом следует еще раз отметить незначительность данных изменений.

При исследовании уровня антител IgG и IgM к ЦМВ были отмечены существенные различия в характере изменений по сравнению с аналогичными изменениями концентрации иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна-Барра и вирусу простого герпеса 1 типа (рис. 3).

Полученные в ходе проведенного исследования результаты демонстрируют, что в целом для изучаемых групп больных, повышенная концентрация IgM к цитомегаловирусу находится на достаточно низком уровне, в сравнении с этим показателем при других герпетических инфекциях.



**Рис. 3.** Исследование уровня IgG и IgM сыворотки крови к цитомегаловирусу пациентов с лейкозами

Однако при хроническом миелолейкозе уровень IgM превышающий показатели нормы регистрировался чаще, чем в группе здоровых лиц в 1,6 раза, а при хроническом лимфолейкозе величина данного показателя выше по сравнению с I группой в 1,7 раза.

При остром миелобластном лейкозе относительно показателей здоровых лиц повышенный уровень IgM встречался чаще в 1,8 раза, а по сравнению с острым лимфобластным лейкозом существенно не различался. При остром лимфобластном лейкозе величина исследуемого показателя была в 1,8 раза выше, чем в группе здоровых лиц.

По данным литературы если антитела IgM при остром лимфобластном лейкозе в дебюте заболевания не обнаруживались, то по отношению к острому миелолейкозу выявлялся в 14,7% случаев (Тихомиров Д.С., 2012). Как видно из результатов изложенного выше исследования у больных с ОМЛ также отмечался немного более высокий уровень данного показателя, однако различия не были значительными. Вероятно, данное расхождение связано с различиями в составе исследуемых групп, а также с фазами болезней и их лечения.

При хроническом миелобластном лейкозе уровень данного показателя по сравнению с его величиной в группе больных с острым миелобластным лейкозом не имел существенных отличий, находясь на незначительно более высоком уровне.

Величина изучаемого показателя при остром лимфобластном лейкозе также была несущественно выше, чем при хроническом лимфолейкозе.

Из описанных выше показателей выявляемости маркера активизации цитомегаловирусной инфекции, к рассматриваемым в данном исследовании видам лейкозов, видно, что существенные различия обнаруживались по

сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствует о наличии иммуносупрессивном влиянии лейкозов, которые выявлялось при изучении концентрации IgM к другим видам лейкозов. При этом тот факт, что при изучении концентрации данного индикатора активизации цитомегаловирусной инфекции не было обнаружено существенных различий между группами больных с хроническими миело- и лимфолейкозам и острыми миело- и лимфолейкозами свидетельствовало об отсутствии тропности цитомегаловируса к одному из ростков кроветворения поражаемых при том или ином виде лейкозов.

При исследовании концентрации IgG к ЦМВ доля «положительных» ответов в среднем для лейкозов, в частности при ХМЛ и ХЛЛ при наблюдавшейся тенденции к повышению, не имела значительных отличий как по сравнению с I группой, так и при сравнении между собой. Наиболее выраженные, хотя и несущественные отличия из исследуемых герпесвирусов наблюдались при изучении частоты выявляемости IgG к вирусу простого герпеса 1 типа.

В целом, по многим другим видам лейкозов, описываемым в исследовании, иммунный ответ, характеризуемый наличием IgG к ЦМВ, не имеет существенных отличий от значений данного показателя в контрольной группе. При этом существенных различий с контрольной группой в уровне IgG к цитомегаловирусу не наблюдалось, что отражает картину распространенности данного вируса в целом по популяции и свидетельствует о состоявшемся ранее контакте с герпесвирусной инфекцией.

При исследовании иммунного ответа к изучаемым в данном исследовании вирусам у здоровых лиц, было выявлено, что имеются определенные различия между уровнем выявления маркеров активизации герпесвирусной инфекции между различными изучаемыми вирусами. Так уровень IgM к вирусу простого герпеса 1 типа был выше, чем к вирусу Эпштейна-Барр в 8,8 раза, что вероятно может быть связано с распространенностью данного вируса и наличием различных путей его передачи и инфицирования организма. При сравнительном исследовании уровня данного показателя к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу было найдено аналогичное различие. Так, частота выявления положительных ответов по IgM к цитомегаловирусу была ниже, чем уровень данного показателя к вирусу простого герпеса в 8,8 раза.

Несмотря на широкое распространение обоих изучаемых герпесвирусов, большее разнообразие путей передачи, вероятно, обуславливает наличие подобных различий. Возможно, большая частота повторных инфицирований и развития суперинфекции при передаче респираторным путем, что особенно актуально в условиях современных мегаполисов и играет определенную роль в наличии более высокого уровня данного показателя к вирусу простого герпеса. Другим фактором может являться временное ослабление иммунной защиты у здоровых людей, вызванное нарушением режима сна и отдыха, индивидуальными особенностями иммунитета, стрессоустойчивостью и другими факторами.

При изучении серологического ответа в виде IgG к вирусам семейства Herpesviridae у больных с онкогематологическими заболеваниями были выявлены следующие закономерности.

По результатам проведенных исследований не было выявлено существенных различий в частоте выявления положительных ответов к IgG к вирусу Эпштейна-Барр, вирусу простого герпеса 1 типа и цитомегаловирусу. Так доля серопозитивных ответов по IgG к вирусу простого герпеса была незначительно выше, чем к вирусу простого герпеса 1 типа и вирусу Эпштейна-Барр

Таким образом, наибольшая частота положительных результатов при исследовании уровня IgM у здоровых лиц наблюдалась к вирусу простого герпеса 1 типа, а величина данного показателя по отношению к вирусу Эпштейна-Барр и цитомегаловирусу была на одинаково низком уровне. Данное распределение по-видимому связано с более высокой вероятностью реинфицирования, что, в свою очередь, может объясняться более высокой персистенцией ВПГ-1, а также более высокой его чувствительностью к ослаблению иммунной системы.

Так даже незначительное и временное снижение уровня иммунной системы может привести к обострению уже имеющегося у обследуемого ВПГ-1. В то время как доля здоровых лиц с выявленным маркером активизации (IgM) инфекции вызванной ВЭБ и ЦМВ находилась на невысоком уровне. Данное обстоятельство могло быть связано как с индивидуальными особенностями обследуемых лиц, так и с сезонным ослаблением иммунной системы и увеличением простудных заболеваний, так и с некоторыми другими факторами.

В то же время активизация инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом, как правило, приводит к более тяжелым последствиям, притом, что, ВПГ-инфекция в большинстве случаев протекает не столь тяжело. В нашем же исследовании в качестве контрольной группы использовали результаты анализов, взятые у условно здоровых лиц, у которых, в большинстве своем, не могло быть значительных изменений со стороны иммунной системы, но вполне возможно имел место легкий дисбаланс иммунной системы.

Данным обстоятельством можно объяснить картину иммунного профиля в отношении рассматриваемых вирусов семейства Herpesviridae, а именно существенно более высокое значение частоты выявляемости маркера активизации ВПГ-инфекции, по сравнению с долей серопозитивных лиц по IgM к ВЭБ и ЦМВ в I группе. Учитывая вышесказанное необходимо отметить отсутствие существенных различий в частоте обнаружения положительных результатов по IgG к ВЭБ, ВПГ-1 и ЦМВ. Те же незначительные отличия, которые можно заметить находятся в пределах естественных колебаний и могут быть связаны с теми небольшими индивидуальными, возрастными, гендерными и прочими отличиями в составе группы, которые, несомненно, могут иметь место в изучаемых группах.

При изучении уровня IgM, являющегося индикатором активизации или повторного инфицирования герпесвирусной инфекции к вирусам семейства Herpesviridae, при хроническом миелобластном лейкозе были выявлены определенные различия. Так доля серопозитивных ответов по IgM к вирусу простого герпеса 1 типа была больше, чем по отношению к уровню данного показателя к вирусу Эпштейна-Барр в 6,0 раз. В то же время частота серопозитивных ответов к цитомегаловирусу была ниже относительно величины изучаемого показателя в 11,8 раза. Значение изучаемого показателя по отношению к цитомегаловирусу, в свою очередь, было ниже, чем его величина к вирусу Эпштейна-Барр в 2,0 раза.

Так уровень серопозитивных ответов по IgG к вирусу простого герпеса у больных хроническим миелолейкозом был незначительно выше, чем к вирусу Эпштейна-Барр, что можно объяснить большей подверженностью инфицированию вирусом простого герпеса 1 типа данной категории пациентов и индивидуальными особенностями восприимчивости к различным видам герпесвирусов и их распространенностью.

В то же время доля положительных ответов по IgG к вирусу простого типа 1 типа, по сравнению с уровнем данного показателя к цитомегаловирусу различий обнаружено не было. В обоих случаях, как по отношению к вирусу простого герпеса, так и по отношению к цитомегаловирусу, доля выявляемости маркера инфицированности герпесвирусами, в качестве которого служил IgG, находилась на максимальных значениях. Данная тенденция, возможно, связана с тотальной распространенностью и ослаблением иммунной защиты у пациентов с хроническим миелобластным лейкозом.

**Таблица 1**

**Исследование уровня IgG и IgM к вирусу Эпштейна-Барр, вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу сыворотки крови пациентов с лейкозами**

№ группы (состав), (n) <sup>1</sup>	ВЭБ IgM, %, (n)	ВЭБ IgG, % (n)	IgM к ВПГ 1 типа, %,	IgG к ВПГ 1 типа, %	ЦМВ IgM, %, (n)	ЦМВ IgG, % (n)
I группа, (здоровые), (57)	1,8	96,5	15,8a	94,7	1,8	93,0
II группа, (ХМЛ), (35)	5,7	97,1	34,3a	100,0	2,9ab	100,0
III группа (ХЛЛ), (32)	12,5	96,9	21,9a	96,9	3,1ab	96,9
IV группа, (ОМЛ), (62)	6,5	96,8	33,9a	98,4	3,2ab	93,5
V группа, (ОЛЛ), (30)	16,7	96,7	20,0a	96,7	3,3ab	93,3

**Примечание:** а – статистически достоверно по сравнению с ВЭБ (p<0,05); b – статистически достоверно по сравнению с ВПГ -1 (p<0,05); <sup>1</sup> n – количество пациентов в группе

Анализируя полученные результаты встречаемости случаев активизации герпесвирусных инфекций при хроническом миелобластном лейкозе, следует отметить более значительный уровень исследуемого показателя к вирусу простого герпеса, чем по отношению к вирусу Эпштейна-Барр и к цитомегаловирусу. Более низкий уровень изучаемого

показателя к вирусу Эпштейна-Барр можно объяснить отсутствием тропности данного вида к миелоидному ростку. К цитомегаловирусу у больных с хроническим миелолейкозом частота выявляемости положительных ответов на IgM была ниже, чем значение данного показателя к вирусу Эпштейна-Барр, что может свидетельствовать о наличии более низкого уровня реактивности иммунной системы, по отношению к ЦМВ. Частота обнаружения положительных результатов при изучении IgM к ЦМВ был также ниже и по сравнению с долей серопозитивных по маркеру активизации инфекции вызванной вирусом простого герпеса 1 типа, причем наблюдаемое различие было более существенным, чем относительно значения данного показателя в отношении к вирусу Эпштейна-Барр.

Если рассматривать долю выявления положительных результатов по IgG среди больных хроническим миелобластным лейкозом, то сразу заметно отсутствие существенных различий между значениями данного показателя по отношению к вирусу Эпштейна-Барра, вирусу простого герпеса и цитомегаловируса. Однако частоты выявления положительных результатов на IgG к инфекции вызванной вирусом простого герпеса 1 типа и цитомегаловирусу находясь на одном уровне, достигают максимально возможных значений, демонстрируя тотальную инфицированность данными видами герпесвирусов среди данной категории пациентов. При этом повышенный уровень IgG свидетельствующий о контакте с герпесвирусной инфекцией и хронизации инфекционного процесса незначительно чаще выявляется по отношению к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу, чем к вирусу Эпштейна-Барр. Данное обстоятельство может быть связано с более высокой тропностью ВЭБ к лимфоцитарному ростку, чем к миелоидному. Также данные отличия в уровне изучаемого показателя можно объяснить более высокой распространенностью и контагиозностью вируса простого герпеса и цитомегаловируса для данной категории больных. По данным литературы известно, что хронический миелоидный лейкоз в большем проценте случаев развивается у зрелых пациентов в старшем возрасте. Вирус Эпштейна-Барр чаще поражает лиц подросткового, юношеского возраста, с не окончательно сформированной иммунной системой.

При изучении особенностей иммунного ответа к вирусам семейства *Herpesviridae* при хроническом лимфобластном лейкозе также были выявлены особенности.

Доля серопозитивных ответов по IgM при хронических лимфолейкозах к цитомегаловирусу был ниже, чем величина данного показателя к вирусу простого герпеса в 7,1 раза. Аналогичное соотношение между величиной изучаемого показателя к вирусу простого герпеса и его значением к цитомегаловирусу значительно больше – в 11,8 раза, что на 66,2% больше.

Существенных различий между частотой обнаружения у пациентов с хроническим лимфолейкозом положительных ответов по IgG к вирусу Эпштейна-Барр, выявлено не было. При этом доля положительных ответов

по IgG к вирусу простого герпеса 1 типа была незначительно выше, чем к вирусу Эпштейна-Барр и к цитомегаловирусу. Уровень выявляемости повышенных значений IgG к цитомегаловирусу, в свою очередь, был несущественно выше, чем к вирусу Эпштейна-Барр и ниже относительно величины аналогичного показателя к вирусу простого герпеса 1 типа. Крайняя несущественность различий в уровнях данного показателя не позволяет говорить о наличии факторов каким-то образом способствующих их возникновению.

При изучении выявляемости повышенного уровня антител класса М среди больных с хроническим миелобластным лейкозом было выявлено, что значение изучаемого показателя по отношению к вирусу простого герпеса было выше, чем к вирусу Эпштейна-Барр, что напоминает картину иммунного ответа у больных с хроническим миелолейкозом. С одной стороны, это свидетельствует о большей распространенности ВПГ-1 и большей восприимчивости к нему различных категорий онкогематологических больных. В очередной раз подтверждая, тот факт, что даже незначительный дисбаланс в иммунной системе приводит к активизации инфекционного процесса, вызванного ВПГ-1, в отличие от ВЭБ-инфекции, для активизации которой необходимы более серьезные нарушения в иммунном ответе. В то же время относительно аналогичного сравнения у пациентов с хроническим миелобластным лейкозом, при хроническом лимфобластном лейкозе различия между уровнем IgM к ВПГ-1 и к ВЭБ были менее значительны. Данной обстоятельство может подтверждать наличие тропности к лимфоцитарному ростку вируса Эпштейна-Барр, о чем говорилось ранее, а с другой стороны свидетельствует об отсутствии тропности к нему у вируса простого герпеса 1 типа, в отличие от более выраженной предрасположенности ВПГ-1 поражать миелоидный росток.

При изучении уровня обнаружения пациентов с положительным результатом на IgM к цитомегаловирусу отмечалось, что его значение было ниже, чем величина данного показателя к вирусу Эпштейна-Барра, что указывает на отсутствие предрасположенности ЦМВ к поражению лимфоидного ростка, поражение которого является ключевым звеном в этиопатогенезе хронического лимфолейкоза. В то же время при изучении пациентов с хроническим миелолейкозом также был выявлен относительно низкий уровень изучаемого показателя, особенно при сравнении его величиной по отношению к ВЭБ и ВПГ-1, что также указывало на отсутствие тропности к миелоидному ростку.

При сравнении доли серопозитивных по IgM пациентов к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 типа было также выявлено различие, демонстрирующее меньшую вероятность активизации ЦМВ-инфекции у больных с хроническим миелолейкозом, чем возможность обострения или развития первичной ВПГ-инфекции у данной категории больных. Меньшая величина изучаемого показателя может, отчасти объясняться меньшей восприимчивостью организма изучаемой категории

пациентов к ЦМВ-инфекции, а незначительность отличий в величине изучаемого показателя в группе пациентов с ХЛЛ и ХМЛ может указывать на отсутствие тропности цитомегаловируса как к лимфоидному, так и к миелоидному росткам.

В то же время у больных ХЛЛ частота выявляемости повышенного уровня IgM к ЦМВ была ниже, чем к ВПГ, но различие было значительно менее выраженным, чем при изучении пациентов с ХМЛ. Данное обстоятельство можно объяснить менее выраженной тропностью к лимфоидному ростку у вируса простого герпеса 1 типа. Как известно, по данным литературы одним из основных центров локализации вируса Эпштейна-Барр, благодаря которой поддерживается его персистенция в организме, являются клетки лимфоидного ряда, в частности лимфоциты.

Отсутствие существенных различий в частоте выявления повышенного уровня IgG среди пациентов с хроническим лимфолейкозом свидетельствует об отсутствии, даже незначительных, различий в распространенности, восприимчивости к ВЭБ, ВПГ-1 и ЦМВ среди больных ХЛЛ. Следовательно, основные отличия в специфической реакции организма на герпесвирусы можно выявить при исследовании маркеров активизации инфекционного процесса.

Частота выявления повышенной концентрации IgM у пациентов с острым миелобластным лейкозом к вирусу простого герпеса 1 типа была выше, чем к вирусу Эпштейна-Барр в 5,2 раза.

Доля серопозитивных ответов у больных с острым миелолейкозом к цитомегаловирусу была ниже, по сравнению со значением аналогичного показателя к вирусу Эпштейн-Барр в 2,0 раза. В то же время величина выявляемости исследуемого маркера активизации герпесвирусной инфекции к цитомегаловирусу была ниже, чем к вирусу простого герпеса 1 типа в 10,6 раза. Представленная картина части иммунного профиля у больных с острым миелобластным лейкозом свидетельствует о наибольшей частоте выявления положительных ответов по IgM к вирусу простого герпеса, что соответствует общей тенденции, представленной выше. В то же время наименьшая доля обнаруженных положительных ответов по IgM наблюдалась по отношению к цитомегаловирусу, также, как и у больных с другими видами лейкозов, представленных выше.

Описанные изменения в частоте выявляемости повышенных значений IgM у больных острым миелобластным лейкозом демонстрируют картину специфической иммунной реактивности организма больных ОМЛ к изучаемым представителям семейства Herpesviridae. Вышеописанные изменения напоминают картину активизации герпесвирусной инфекции при хроническом миелолейкозе. При этом у пациентов с ОМЛ также наблюдаются значительные отличия в уровне изучаемого показателя по отношению к вирусу простого герпеса 1 типа, чем к вирусу Эпштейна-Барр, причем выраженность различий была сопоставима с их величиной у пациентов с хроническим миелолейкозом. Частота серопозитивных по IgM к цитомегаловирусу на гораздо более низком уровне, чем к вирусу простого

герпеса и менее выраженное отличие отмечалось по сравнению со значением данного показателя по отношению к вирусу Эпштейна-Барр. При этом выраженность изменений была выше, чем у больных с хроническим лимфолейкозом. Данный характер изменений при ОМЛ, как и при ХМЛ в очередной раз подтверждает наличие тропности вируса простого герпеса к миелоидному ростку. В свою очередь более выраженные различия между долей положительных результатов по маркеру IgM среди пациентов с ОМЛ по отношению к вирусу Эпштейна-Барр и простым герпесом свидетельствуют о меньшей тропности ВЭБ к миелоидному ростку, что только подтверждает вышеописанные изменения в группах больных с хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом. Частота выявления маркеров активизации цитомегаловирусной инфекции у больных с острым миелобластным лейкозом при сравнении с уровнем серопозитивных по ВЭБ и по ВПГ-1 пациентов с ОМЛ свидетельствует об отсутствии предрасположенности, к какому-либо из кроветворных ростков в развитии или активизации цитомегаловирусной инфекции.

Частота выявления положительных результатов по IgG у пациентов с острым миелолейкозом по отношению к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу имеет крайне незначительные отличия, относительно значения изучаемого показателя к ВЭБ, которые могут объясняться отличиями в распространенности, и индивидуальными и возрастными особенностями, связанными с восприимчивостью к ВЭБ, ВПГ-1 и ЦМВ. При этом к ЦМВ доля серопозитивных по IgM пациентов была несущественно ниже по сравнению с величиной данного показателя к ВЭБ и ВПГ-1, по отношению к которым значение изучаемого показателя находилось на одинаковом уровне.

У пациентов с острым лимфобластным лейкозом частота выявления повышенного уровня иммуноглобулина класса М к вирусу простого герпеса 1 типа по сравнению с долей серопозитивных по IgM к вирусу Эпштейна-Барр выше в 1,2 раза. Доля положительных ответов на IgM к цитомегаловирусу среди больных с острым лимфобластным лейкозом была ниже, чем величина аналогичного показателя к вирусу Эпштейна-Барр в 5,1 раза. При этом уровень изучаемого показателя по отношению к цитомегаловирусу был ниже, по сравнению с долей больных с острым лимфобластным лейкозом с повышенным уровнем IgM к вирусу простого герпеса 1 типа в 6,1 раза.

Уровень выявляемости IgG к вирусу простого герпеса среди больных острым лимфобластным лейкозом, не имея существенных различий, находился на одном уровне, что и величина данного показателя по отношению к вирусу Эпштейна-Барр. Частота обнаружения повышенной концентрации IgG к цитомегаловирусу у больных с острым лимфобластным лейкозом была несущественно выше, чем величина данного показателя по отношению к вирусу Эпштейна-Барр, как и относительно значения исследуемого показателя, к вирусу простого герпеса, причем данное незначительное различие было на одном уровне. Из представленных

результатов видно, что при остром лимфобластном лейкозе показатель хронизации цитомегаловирусной инфекции в виде повышенного уровня IgG имел наиболее высокий уровень по отношению к цитомегаловирусной инфекции.

Колебания частоты обнаруживаемости положительных по IgM результатов у больных с острым лимфобластным лейкозом характеризуют картину иммунного ответа по отношению к различным вирусам. Так различия в размере доли серопозитивных больных с ОЛЛ по IgM к вирусу Эпштейна-Барр, к вирусу простого герпеса 1 типа и к цитомегаловирусу более сглажены по сравнению с более выраженными отличиями остром миелобластном лейкозе. Меньшая выраженность отличий объясняется более высоким уровнем маркера активизации к вирусу Эпштейна-Барр у больных с ОЛЛ и более низким его значением по отношению к ВПГ-1. Подобный иммунный профиль мы наблюдали, исследуя больных с хроническим лимфолейкозом. Причем уровень изучаемого показателя значительно выше, чем при хронической форме лимфобластного лейкоза. Следовательно, острота процесса напрямую связана с частотой активизации ВЭБ.

В то же время значение доли серопозитивных пациентов по отношению к вирусу простого герпеса 1 типа не существенно отличается от его величины у больных с ХЛЛ, что свидетельствует об отсутствии тропности к лимфоидному ростку у вируса в то же мере что и при хронической форме лимфолейкоза. Аналогичная картина наблюдается и при изучении частоты выявления положительных ответов по IgM к цитомегаловирусу, а именно, данный показатель практически настолько же меньше, чем его значение к ВПГ, но существенно ниже, чем по отношению к ВЭБ. Таким образом, распространенность активной специфической иммунной реакции на активизацию процесса герпесвирусной инфекции, при остром лимфобластном лейкозе как к цитомегаловирусу как и к вирусу простого герпеса 1 типа не имеет существенных отличий от аналогичной иммунной реактивности при хроническом лимфолейкозе. В то же время процесс активизации инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна-Барр значительно более выражен, что указывает на более значительную тропность вируса к лимфоидному ростку при ОЛЛ.

В отличие от доноров больные с различными видами лейкозов в большинстве своем находятся в иммуносупрессивном состоянии, вызванном течением основного заболевания и получаемым ими полихимиотерапией. Это состояние с одной стороны способствует активизации герпесвирусных инфекций. Данным других исследований показывают, что от 85% до 95% больных инфицированы тем или иным герпесвирусом, т.е. имеют вирусспецифические антитела.

При этом у онкогематологических пациентов доля выявляемых маркеров реактивации герпесвирусной инфекции была, как правило, выше, чем в группе здоровых обследуемых.

Различия в частоте иммунной реакции на активизацию герпесвирусной инфекции и собственно частота самой активизации различных

представителей герпесвирусов могут быть связаны с различиями в характере репродукции вирусов. Так, например, вирус простого герпеса относится к вирусам, вызывающим лизис зараженных клеток, чем возможно отчасти объясняется столь широкое распространение герпесвируса и высокий процент реактивации ВПГ-инфекции по сравнению с вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом. Это подтверждается данными других исследователей (Тихомиров В. В.), по данным которых у подавляющего числа больных с патологией системы крови (65-72%) регистрируется персистирующая ВПГ-1-2 инфекция, о чем свидетельствуют, превышающие норму, концентрации IgG в сыворотке крови в 4 и более раз. В то же время маркеры активной инфекции (IgM) к ВПГ 1-2 (IgM или ДНК) выявлялись в незначительном количестве проб. В то же время частота обнаружения повышенного уровня IgG к вирусу Эпштейна-Барр и цитомегаловирусу выявляется значительно реже, в 35% и 17% соответственно. В то же время, по данным некоторых авторов, повышение уровня IgG зачастую нельзя расценивать в качестве маркера активизации герпесвирусов, что связано с тем, что лишь незначительная часть пациентов, с повышенным уровнем IgG, страдала клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции.

Важность изучения инфекции вызываемой вирусом Эпштейна-Барр и ее реактивации трудно переоценить, поскольку если другие представители герпесвирусов, например цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1 типа достаточно хорошо изучены, то настороженность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди врачей недостаточна. И это, при том, что вирус Эпштейна-Барр может приводить к более тяжелым последствиям, чем ВПГ-1 и ЦМВ, а также обладает модифицирующим влиянием на кроветворение и иммунную систему.

Диагностика герпесвирусных инфекций в острой фазе в категории иммуносупрессивных больных, к которым относятся пациенты онкогематологических отделений, весьма затруднена, из-за стертой картины заболевания. Даже у лиц с сохранным иммунитетом это зачастую возможно только при наличии инфекции, вызванной ВПГ 1-го или 2-го типа.

Как видно из таблицы 2 при латентной форме инфекции частота выявляемости антител класса IgM к ВЭБ среди больных ХМЛ была выше в 2,4 раза, в то время как среди пациентов с ХМЛ с манифестной формой инфекции – в 3,2 раза.

У пациентов с ХЛЛ с отсутствием явных клинических признаков герпесвирусной инфекции частота выявляемости IgM к ВЭБ была выше в 4,4 раза, а у больных с выраженными клиническими проявлениями было выше в 6,9 раза, чем у здоровых лиц.

Данные показатели, полученные при исследовании больных с хроническими формами лейкозов, свидетельствуют о наличии корреляции между выраженностью клинических проявлений инфекций, вызванных вирусами семейства *Herpesviridae* и частотой выявления серопозитивных серологических маркеров активизации инфекции среди пациентов с хроническими формами лейкозов как миелоидного, так и лимфоидного ростка.

Таблица 2

**Сравнительное исследование выявления серологических маркеров у онкогематологических больных с латентной и манифестной формами герпесвирусных инфекций**

№ группы (состав), (n) <sup>1</sup>	ВЭБ IgM, %		ВПГ IgM I типа, %		ЦМВ IgM, %	
1 группа (здоровые), n=57	1	1,8	9	15,8**	1	1,8^^
Форма инфекции:	Латентная					
2 группа, (ХМЛ, n=45)	1	2,2	10	22,2**	1	2,2^^
3 группа (ХЛЛ, n=38)	2	5,3	7	18,4	1	2,6^
4 группа, (ОМЛ, n=50)	2	4,0	11	22,0**	1	2,0^^
5 группа, (ОЛЛ, n=36)	3	8,3	6	16,7	1	2,8^
Форма инфекции:	Манифестная					
2 группа, (ХМЛ, n=40)	3	7,5	16	35,0***	2	5,0^^^
3 группа (ХЛЛ, n=45)	4	8,9	9	20,0	2	4,4^
4 группа, (ОМЛ, n=47)	3	6,4	17	36,2***	2	4,3^^^
5 группа, (ОЛЛ, n=43)	5	11,6	8	18,6	2	4,7^

**Примечание:** \* - различия относительно данных группы ВЭБ IgM значимы (\*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы ВПГ IgM значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Сопоставимые результаты были получены и при сравнении групп больных с острыми формами лейкозов. Так среди больных острым миелобластным лейкозом доля больных с положительным по IgM к ВЭБ результатом была выше, чем величина данного показателя в группе условно здоровых лиц в 2,2 раза, а в группе больных острым лимфобластным лейкозом выше в 4,6 раза по сравнению с уровнем изученного показателя 1 группы. Среди больных ОЛЛ с латентной формой ВПГ инфекции доля положительных ответов по IgM к ВПГ была незначительно выше, чем частота серопозитивных по данному показателю условно-здоровых лиц, в то время, как среди пациентов с ярко выраженными клиническими проявлениями ВПГ-инфекции данный показатель встречался значительно чаще, относительно группы здоровых лиц, в 1,3 раза (на 26,6%). В то же время доля серопозитивных по IgM к ВПГ лиц с манифестной формой ВПГ инфекции была больше, чем количество лиц с латентной формой и положительным результатом по данному показателю в 1,2 раза (19,8%).

При изучении частоты встречаемости положительных результатов по IgM к ЦМВ было обнаружено, что величина данного показателя среди больных ХМЛ с латентной формой ЦМВ-инфекции незначительно выше, чем среди условно-здоровых лиц, а доля серопозитивных по данному показателю пациентов с ХМЛ и манифестной формой ЦМВ-инфекции была выше, чем в группе здоровых лиц в 1,6 раза, а по сравнению с долей положительных по IgM к ЦМВ больных с ХМЛ с латентной формой ЦМВ - инфекции была выше в 1,3 раза.

Среди больных ХЛЛ с отсутствием выраженных клинических проявлений доля серопозитивных по IgM к ЦМВ пациентов была выше по сравнению с долей условно-здоровых лиц с положительным результатом по данному показателю в 1,4 раза (на 44,4%). Доля больных ХЛЛ с клинически выраженной симптоматикой ЦМВ-инфекции и с положительным на IgM к ЦМВ результатом была выше, относительно частоты встречаемости данного показателя среди условно-здоровых лиц в 1,7 раза, а относительно числа больных с ХЛЛ с латентной формой ЦМВ-инфекции и положительным по IgM к ЦМВ результатом была незначительно в 1,2 (на 19,2% выше).

Число пациентов с ОМЛ с положительным на IgM к ЦМВ результатом и латентной формой ЦМВ-инфекции было несущественно выше, чем в контрольной группе условно-здоровых лиц. Доля серопозитивных по данному показателю больных ОМЛ с клинически выраженными проявлениями инфекции была выше, чем среди пациентов данной категории с латентной формой в 1,7 раза, как и относительно частоты встречаемости изучаемого показателя в I группе (тоже в 1,7 раза).

В целом, из представленного сравнения исследованных показателей следует, что как при хронических, так и острых формах лейкозов доля серопозитивных по серологическим маркерам активизации герпесвирусной инфекции при манифестной форме инфекционных герпесвирусных осложнений заметно выше, чем при латентной форме инфекционных осложнений, вызванных герпесвирусами.

В третьей главе диссертация **«Роль полиморфизма цитокинов в развитии иммунного ответа на герпесвирусные инфекции»** проведено углубленное клиническое, лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование пациентов с гемобластозами.

Продукция цитокина ФНО- $\alpha$  напрямую связана с геном ФНО- $\alpha$ . В генетических исследованиях показано, что в промоторной зоне гена ФНО - $\alpha$  определяется несколько полиморфизмов. Наиболее часто встречаются три однонуклеотидных полиморфизма: GA 308, GA 238, GA 863.

Наличие гуанина (G) в данных нуклеотидных позициях и его замена на аденин (A) определяет часто встречающиеся аллели и характеризуется как полиморфизм гена ФНО- $\alpha$ . Предшествующие исследования показали, что повышенная продукция ФНО- $\alpha$  ассоциирована с полиморфизмом именно G-308A. У носителей данного полиморфизма синтез белка происходит в 3 раза быстрее, вследствие чего увеличивается продукция цитокина ФНО- $\alpha$ .

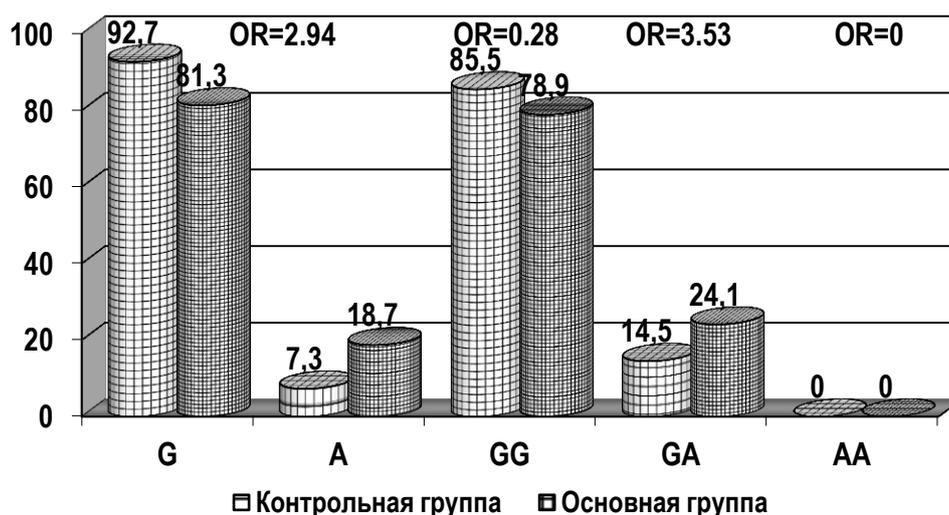
Всем пациентам основной (n=114) и контрольной (n=110) групп при включении в исследование было проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие полиморфизма GA 308 гена ФНО- $\alpha$  (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют, что полиморфизмы изучаемых генов достоверно имеют этиологическое значение в развитии гемобластозов, они могут играть определенную роль в патогенезе данного заболевания и характере его течения, изучению чего посвящена основная часть данного исследования.

**Распределение частот полиморфных маркеров генов факторов некроза опухолей у больных гемобластозами и в популяционном контроле**

Поли-морфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n=110)		Основная группа (n=114)		OR (95% CI), $\chi^2$ , p	
		абс.	%	абс.	%		
308 G/A TNF $\alpha$	Аллели	308G	204	92,7	196	86,0	OR=2,08; (1,10-3,91); $\chi^2=5,35$ ; P=0,02
		308A	16	7,3	32	14,0	
	Генотипы	308GG	94	85,5	82	71,9	OR=2,29; (1,17-4,47); $\chi^2=6,08$ ; P=0,01
		308GA	16	14,5	32	28,1	
		308AA	0	0	0	0	

Также нами анализирована характеристика изменений в сравниваемых группах по полу. При включении пациентов в исследование статистически достоверных различий у больных гемобластозами в зависимости от полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  у мужчин и женщин выявлено не было (рис. 4).



**Рис. 4.** Полиморфизм генотипов гена 308GG TNF $\alpha$  у больных с гемобластозами зараженных цитомегаловирусом

Среди пациентов обоих полов с различными генотипами гена ФНО- $\alpha$  достоверно не отличались и находились в пределах нормальных значений ( $p>0,05$ ).

Как было показано ранее, на этапе включения в исследование группы пациентов с генотипами GG и GA были сопоставимы по полу и возрасту.

Дальнейший анализ проводили в этих группах пациентов в зависимости от пола. Статистически значимых различий между изучаемыми группами отмечено не было.

Результаты изучения полиморфизм генотипов гена 308GG TNF $\alpha$  у больных с гемобластозами зараженных вирусом герпеса показало, что существует зависимость между генотипами 308GG TNF $\alpha$  и заражением

вируса герпеса (OR=2,8; (95% CI-1,15-6,86);  $\chi^2=5,4$ ; P=0,02). При изучении зараженных больных с вирусом Эпштейн-Барра показало, что отсутствует достоверная зависимость между генотипами 308GG TNF $\alpha$  и заражением вирусом Эпштейн-Барра (OR=1,57; (0,46-5,33);  $\chi^2=0,52$ ; P=0,47). Результаты анализа данных показали, что полиморфизм генотипов гена 308GG TNF $\alpha$  у больных с гемобластомами на заражаемость цитомегаловирусом не влияет (OR=3,52; (0,76-16,22);  $\chi^2=2,90$ ; P=0,08).

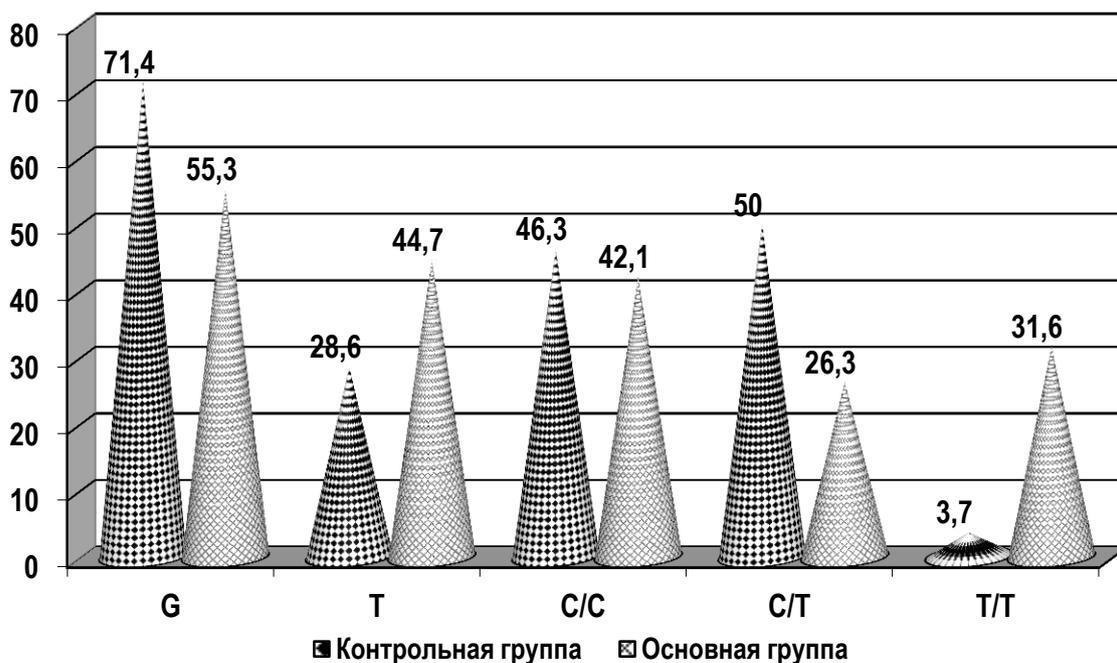
При анализе полиморфизм гена IL12B (A1188C) распределения генотипических и аллельных частот в суммарной выборке в основной группе пациентов частота встречаемости аллеля С составила 72,8%, а аллеля Т–27,2% у больных с гемобластомами и контрольной группе 71,3% и 28,7% соответственно ( $\chi^2=0,12$ ; df=1; P=0,73; OR=1,07; (0,71-1,62)), т.е., полиморфизм гена IL12B (A1188C) по аллелю в развитии гемобластозов достоверных влияний не имеет.

Изучения равновесия Харди-Вайнберга полиморфизму IL12B (A1188C) показало, что показатели в контрольной группы имели достоверные различия между наблюдаемыми и ожидаемыми результатами ( $\chi^2=5,49$ ; df=1; P=0,01). Это означает, что контрольная группа по полиморфизму IL12B (A1188C) равновесию Харди-Вайнберга имела слабые отношения.

Результаты изучения связи между полиморфизмом гена IL12B (A1188C) и вирусом герпеса у больных с гемобластомами показали, аллель А в основной группе наблюдался у 44 (64,7%) пациентов, Т аллель у – 24 (35,3%). Контрольной группе соответственно: 157 (71,4% и 28,6%) (OR=1,35; (0,76-2,42);  $\chi^2=1,09$ ; P=0,29). При этом вероятность развития вируса герпеса у больных с гемобластомами была 1,4 раза выше, чем контрольной. Изучения полиморфизм генотипов гена IL12B (A1188C) у больных с гемобластомами зараженных вирусом Эпштейн-Барра также имели достоверные различия как цитомегаловирус при сравнительной оценке групп по аллелю (OR=2,01; (0,99-4,07);  $\chi^2=3,92$ ; P=0,04) и генотипу ( $\chi^2=11,96$ ; df=2; P=0,003).

По данным изучения полиморфных генов 49A/G гена CTLA4 по частоте распределения по генотипам показали, в основной группе А/А составил 49 (43%) больных, А/Г–47 (41,2%) и G/G–18 (15,8%). В контрольной группы А/А выявлен у 36 (32,7%) наблюдаемых, А/Г–55 (50%) и G/G–19 (17,3%) случаях ( $\chi^2=2,57$ ; df=2; P=0,27). Результаты сравнительного анализа по аллелям и генотипам между контрольной и основной группой показывает, что полученные для популяции Узбекистана гуанин в 49-й позиции нуклеотидной последовательности первого экзона гена CTLA4 не ассоциирован с гемобластомами.

Изучения 49A/G гена CTLA4 в контрольной группе также показали недостоверные различия между наблюдаемыми и ожидаемыми результатами ( $\chi^2=0,07$ ; df=2; P=0,79). Это означало, что контрольная группа также как основной по полиморфизму 49A/G гена CTLA4 от равновесия Харди-Вайнберга отклонения не имела ( $\chi^2=0,07$ ; df=2; P=0,79).



**Рис. 5.** Полиморфизм генотипов гена IL12B (A1188C) у больных с гемобластозами зараженных вирусом Эпштейн-Барра

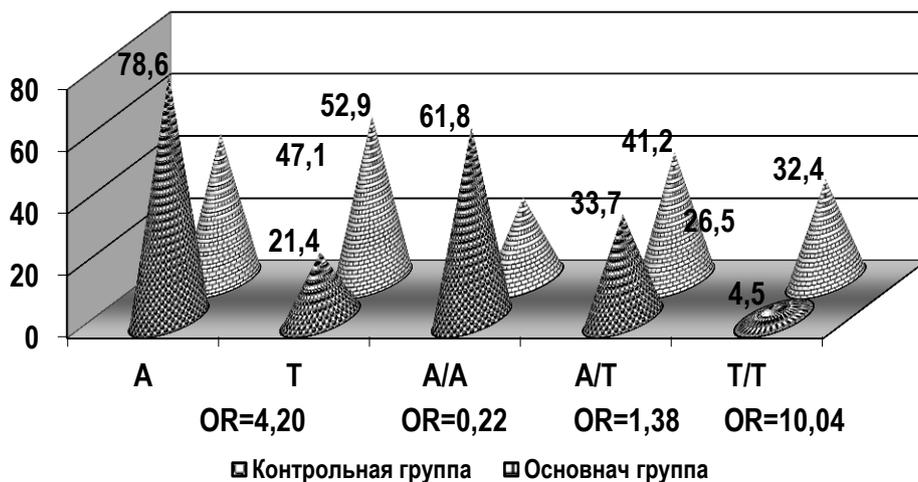
По данным полиморфизм генотипов гена 49A/G гена CTLA4 у больных с гемобластозами вероятность заражения вирусом герпеса достоверно увеличивается ( $P < 0,05$ ). Изучение влияния с гемобластозами, на заражаемость цитомегаловирусом показало, что данный полиморфизм особо не влияет на поражение вирусом цитомегаловируса (по аллелю:  $OR = 2,28$ ; (0,79-6,48);  $\chi^2 = 2,48$ ;  $P = 0,11$  и по генотипу:  $\chi^2 = 5,20$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,07$ ). При анализе влияние полиморфизма гена на вируса Эпштейна Барра было выявлено недостоверные результаты при сравнении по аллелям ( $OR = 1,10$ ; (0,55- 2,21);  $\chi^2 = 0,08$ ;  $P = 0,77$ ) и достоверное при сравнении по генотипу ( $\chi^2 = 6,46$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,04$ ).

Так среди пациентов с гемобластомом было выявлено значимое преобладание генотипа A/A (50%) над вариантами A/T (38,6%) и T/T (11,4%) полиморфного участка +874A/T гена IFNG. Среди пациентов частота генотипа AA оказалась недостоверно, т.е. не имела достоверных различий ( $\chi^2 = 5,05$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,07$ ), варианта TT также выше, чем у контрольной группы без данной патологии. Степень риска развития гемобластома была положительно ассоциирована с аллелем A ( $OR = 1,63$ ) полиморфного участка +874A/T гена IFNG. Аллель T ( $OR = 0,61$ ) и гомозиготный генотип TT полиморфизма +874 A/T гена IFN- $\gamma$  обуславливали протективный эффект в отношении подверженности гемобластома.

При изучении равновесия Харди-Вайнберга в группах сравнения по полиморфизму +874 A/T гена IFN- $\gamma$  показал, что разница результатов при этом была недостоверная ( $\chi^2 = 0,98$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,32$ ).

Результаты изучения влияние полиморфизма +874 A/T гена IFN- $\gamma$  на заражение вирусом герпеса показывает, что данный генотип у больных с гемобластомами по аллелям ( $OR = 4,2$ ; (2,33-7,35);  $\chi^2 = 25,25$ ;  $P < 0,01$ ) и

генотипом имел высоко достоверное влияние на развитие вирусом герпеса. По данным исследования полиморфизм генотипов гена 874 А/Т гена IFN- $\gamma$  у больных с гемобластозами достоверно влияют на заражаемость цитомегаловирусом (OR=6,13; (2,12-17,75);  $\chi^2=13,78$ ; P<0,001). При этом кратность поражение цитомегаловирусом у больных с гемобластозами составляет – 6,1. Сравнительный анализ влияние полиморфизма +874 А/Т гена IFN- $\gamma$  на заражение вирусом Эпштейна Барра показывает, что данный генотип у больных с гемобластозами по аллелям (OR=4,54; (2,22-9,30);  $\chi^2=19,18$ ; P<0,001) и генотипом ( $\chi^2=21,82$ ; df=2; P<0,001) имеет высоко достоверное влияние на развитие вирусом Эпштейна Барра.



**Рис. 6.** Полиморфизм генотипов гена +874 А/Т гена IFN- $\gamma$  у больных с гемобластозами зараженных вирусом герпеса

Таким образом, при изучении полиморфных вариантов генов GA 308 гена ФНО- $\alpha$ , IL12B (A1188C), +49 A/G гена CTLA4, и +874 А/Т гена IFN- $\gamma$  выявлено, что полиморфные варианты гена ассоциированы с повышенным риском развития гемобластозов. Выявлены аллели и генотипы, а также комбинации генотипов генов, играющие протективную роль при развитии гемобластозов. Показана ассоциация полиморфных генов вирусами герпеса, особенно вирусом Эпштейна Барра и цитомегаловирусом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Интегративная оценка значимости отдельных факторов в развитии вирусной инфекции при гемобластозах» представлены следующие выводы:

1. Неполноценность иммунной системы онкогематологических больных обуславливает более частую активацию герпесвирусов у них, в сравнении со здоровыми лицами. При этом, среди вирусов семейства Herpesviridae наиболее выраженное повышение характерно для вируса Эпштейна-Барр.

2. При сравнении трех изученных возбудителей герпесвирусной инфекции было обнаружено, что распространенность вируса Эпштейна-Барр имеет больший показатель при поражении лимфоидного ростка, чем

при миелолейкозах, тогда как, при поражении клеток миелоидного ряда чаще возникает обострение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, в сравнении с другими вирусами данного семейства.

3. Выявлен не очень высокий уровень эффективности по классификатору полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$  в качестве самостоятельных генов-кандидатов, при достоверно высоких значениях, и средний уровень эффективности + 874A/T гена IFN $\gamma$ .

4. По уровню эффективности в качестве самостоятельного маркера данные гены можно расположить в ряд по убыванию TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CTLA-4, IL12b, при этом ни один из данных маркеров не является достаточно эффективным в качестве самостоятельного прогностического фактора.

5. Наличие минимум двух генетических маркеров повреждения иммунной системы (гомозиготный рецессивный генотип TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CTLA-4, IL12b) у больных служит показанием к проведению ПЦР исследования для диагностики герпесвирусов у пациентов с гемобластозами. В остальных случаях целесообразно проведение иммуноферментного исследования.

6. ЦМВ в острый период имеет выраженное значение для течения ХЛЛ у пациентов с мутацией генов детерминирующих выработку интерлейкина-12.

7. Введение превентивной противовирусной терапии в период подготовки пациента к пересадке стволовых клеток позволяет значимо снизить вероятность возникновения посттрансплантационных вирусных осложнений, обусловленных последствиями проведения кондиционирования.

8. Из исследованных иммуноглобулинов к вирусам семейства Herpesviridae у онкогематологических больных наиболее часто, по сравнению с группой здоровых обследованных, увеличение уровня серологических маркеров активной герпесвирусной инфекции произошло к ВЭБ (в 2,9 раза), затем к ВПГ (в 2,6 раза) и практически не изменилось к ЦМВ.

9. Больные ХМЛ носители IgM к ВЭБ обладают лучшей отвечаемостью на противовирусную терапию, включающую (иммуномодулирующей противоопухолевой препарат), в сравнении с традиционными (стандартной) схемами противовирусного лечения.

10. Наличие у пациентов полиморфизма генов TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CTLA-4, IL12b обуславливает более выраженную активизацию герпесвирусной инфекции у больных гемобластозами.

11. Наличие гомозиготного рецессивного наследования генов, ответственных за выработку цитокинов IL12b, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и CTLA-4, обуславливает картину вирусного поражения у онкогематологических пациентов с убыванием интенсивности в приведенном порядке, т.е. мутации генов IL12b, оказывают наибольшее влияние на выраженность герпесвирусной инфекции.

12. Показатели инфицированности ВПГ ЦМВ и ВЭБ не имеют значительных отличий от показателей групп здоровых лиц, в то время как выявление у пациентов маркеров острой фазы инфекции вызванной герпесом I типа чаще выявляется при всех изучаемых видах лейкозов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017 Tib30.02 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT THE  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND  
TRANSFUSIOLOGY**

**KAYUMOV ABDURAKHMAN ABDUMAVLYANOVICH**

**INTEGRATIVE EVALUATION OF THE SIGNIFICANCE OF  
INDIVIDUAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF VIRAL  
INFECTION IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES**

**14.00.29 – Hematology and transfusiology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2017**

**The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number №B2017.1.DSc/ Tib3**

Doctoral dissertation was carried out in Scientific research institute of Hematology and transfusiology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on the web page of Scientific council (www.tma.uz) and on information-education portal «Ziyo-net» (www.ziynet.uz).

**Scientific consultant:** **Karimov Khamid Yakubovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **BahovudinovBurhoniddinBahovadinovich**  
Doctor of medical sciences, professor (Russian Federation)

**Daminov Turgunpulat Obidovich**  
Doctor of medical sciences, academic

**Soliev Kodirjon Karimovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Russian research scientific institute Hematology and transfusiology (Russian Federation)**

The defense will take «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_ at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council 27.06.2013 Tib30.02 at Tashkent Medical Academy (address: 100109, Tashkent, Almazar district, street Farabiy 2. tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation can be found in the Information resource center of Tashkent Medical Academy (is registered under №\_\_ (Tashkent, Almazar district, street Farabiy 2. tel/fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_ year.  
(mailing report №\_\_ on \_\_\_\_\_ 201\_ year.)

**A. G. Gadaev**  
Chairman scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**B. H. Shagzatova**  
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**A. L. Alyavi**  
Chairman scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The urgency and relevance of the dissertation topic.** According to the literature, over 90% of adults in urban areas are infected with one or more strains, 7 clinically significant herpes viruses: herpes simplex virus types 1 and 2, herpes zoster (varicella zoster), cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes person 6 and 8 types. According to WHO, the mortality rate from infections caused by herpes viruses include viral diseases reached 15.8%, second only to hepatitis 35.8%. Herpes virus infection, the most common being manifested in various forms, among which are found both latent and proliferative. In most cases, people with an active full immune protection, this family of viruses causing infections that occur either asymptomatic or mild form without serious consequences for the organism. For a group of infections caused by this family are characterized by: long-term, often life-long persistence of the virus after infection, the possibility of re-infection and associated with the weakening of the immune defense, activation of infection.

**The aim of the research work** is to study the effect of diversifying some viral infections in the pathogenesis of hematological diseases.

**The tasks of research:** to determine the prevalence of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with myeloid and lymphocytic leukemia; to assess the relationship of clinical effectiveness and economic feasibility of the use of various methods of diagnosis of viral infections in the studied group of patients; to study the mutation of genes coding for some important antiviral defense interleukins, with the assessment of the role of these mutations in the intensity of course studied viral infections; examine the role of the aforementioned viral infections in the clinical manifestations of leukemia; optimize individual antiviral scheme assigned patients with hematological malignancies, with regard to the shape and intensity of the main flow process; the relationship of certain non-specific immune characteristics of patients and severity of hematological department of the viral process in the studied patients.

**The object of the research work** are 211 patients with various hematologic malignancies (chronic and acute forms of leukemia). 110 healthy individuals of comparable age were examined for adequate assessment of the occurrence and course of infection research.

**Scientific novelty of the research work** for the first time defines the role of herpes viruses, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in the clinical manifestations of leukemia, with advanced monitoring of the regional prevalence of the aforementioned viral infections in patients with myeloid and lymphocytic leukemia; in addition, the presence of mutations in the genes responsible for the production of some of the most important interleukins, providing antiviral immunity, which will clarify the role of these mutations in the intensity of course studied viral infections; also, scientific novelty position data obtained in the course of studying the severity of the viral infection at different stages of leukemic disease.

**The scientific and practical significance of the study results** the results will contribute to a more rational use of different variants of antiviral therapy in patients with hematological malignancies, with regard to the shape and intensity of the current underlying pathology; in addition to being important for the practice of medicine presented data that were obtained when considering the relationship of certain non-specific immune characteristics of patients and severity of hematological department of the viral process in the studied patients; the evaluation of the significance of the introduction of prophylactic antiviral drugs in protocol preparation of patients for autologous transplantation of stem cells, allowed to recommend the move to its inclusion in the standard protocol for the preparation of patients for stem cell transplantation.

**The outline of the thesis.** On basis of the research conducted on the theme of the doctoral dissertation provided the following conclusions: the deficiency of the immune system of patients with hematological causes more frequent activation of herpes viruses in them, as compared with healthy individuals. At the same time, among the family Herpesviridae viruses most pronounced increase is typical for the Epstein-Barr virus; when comparing the three studied pathogens of herpes virus infection has been found that the prevalence of Epstein-Barr virus has a higher rate in lesions of lymphoid germ than in myeloid leukemia, whereas, in the defeat of a number of myeloid cells often worsening infection occurs, caused by the herpes simplex virus, compared with other viruses in this family; revealed not a very high level of efficiency classifier TNF- $\alpha$  gene polymorphism rs1800629 as independent candidate genes with significantly higher values OR=2,3; 95% CI 1,17- 4,47 and the average level of efficiency + 874A / T gene IFN $\gamma$   $\chi^2=5,1$ ; P=0,02; OR=1,6; 95% CI 1,06-2,50; in terms of effectiveness as an independent marker of these genes can be arranged in a series of descending TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , CTLA-4, IL12b, while none of these markers is not effective enough as an independent prognostic factor; the presence of at least two genetic markers of damage to the immune system (homozygous recessive genotype TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , CTLA-4, IL12b) in patients with an indication for carrying out PCR studies for the diagnosis of herpes viruses in patients with hematological malignancies. In other cases, it is expedient to study enzyme immunoassay; CMV in acute period has marked significance for the course of CLL patients with the mutation of genes determining the production of interleukin-12 (IL-12b); introduction of preventive antiviral treatment during the preparation of the patient to the transplant of stem cells allows significantly reduce the risk of post-transplant viral complications caused by the effects of conditioning; from the investigated antibodies to viruses of the family Herpesviridae patients with hematological malignancies more often, compared to a group of healthy examinees, increased levels of serological markers of active herpes infection happened to the EBV (2.9 times), and then to HSV (2.6 times) and virtually unchanged for CMV; patients with CML carriers IgM to EBV have a better responsiveness to antiviral therapy that includes (immunomodulatory anticancer drug), compared with conventional (standard) schemes of antiviral treatment; the presence of polymorphisms of genes of patients TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , CTLA-4, IL12b

causes a more pronounced activation of herpes virus infection in patients with hematological malignancies; the presence of the homozygous recessive gene inheritance, responsible for the production of IL12b cytokines, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  and CTLA-4, leads to a picture of a viral disease in hematologic patients with decreasing intensity in the order, ie, gene mutation IL12b, have the greatest impact on the severity of herpes virus infection; indicators of HSV infection with CMV and EBV are not significantly different from that of groups of healthy individuals, while the identification of patients markers of the acute phase of infection caused by the herpes type I often revealed in all studied types of leukemia.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Каримов Х. Я., Утямышев Р. Г., Каюмов А. А. Таксономические и репликационные характеристики вирусов семейства Herpesviridae. // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - № 2. - С. 85-92 (14.00.00; №8).

2. Каюмов А. А. Особенности патогенеза герпесвирусных инфекции и иммунных изменений, сопровождающих их развития // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. - №4 -С. 211-216 (14.00.00; №15).

3. Каюмов А. А. Особенности выявляемости маркеров герпетической инфекции у онкогематологических больных // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - № 5. - С. 29-32. (14.00.00; №8).

4. Каюмов А. А. Особенности иммунологических реакции организма онкогематологических больных к вирусу Эпштейна-Барра и цитомегаловирусу // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. - №5. - С. 6-10 (14.00.00; №15).

5. Каримов Х. Я., Саидов А. Б., Бабаев К. Т., Каюмов А. А., и др. Первые результаты лечения стволовыми клетками у больных с множественной миеломой в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - №2. - С. 5-8 (14.00.00; №8).

6. Kayumov A. A., Karimov Kh. Y., Boboev K. T. Studying frequency of CTLA4 gene polymorphism in patients with hematological malignancies // European Science Review, Mart-April. – Austria, 2016. - №3-4. - P. 104-106 (14.00.00; №19).

7. Kayumov A. A., Karimov Kh. Y., Boboev K. T. Role of polymorphism RS1800629 gene proinflammatory cytokine TNF $\alpha$  in the development and clinical course of leukemia // European Science Review, Mart-April. – Austria, 2016. - №3-4. - P. 102-104. (14.00.00; №19).

8. Каримов Х. Я., Каюмов А. А., Бобоев К. Т. Полиморфизм гена CTLA4 49G>A у больных с гемобластозами // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. - №6. - С. 149-152 (14.00.00; №15).

9. Нагаева Е. А., Каюмов А. А., Кузиева Г. З., Ачилова О. У., Мустафина Л. К, Ахрарова Н. К., Частота встречаемости иммунохимических вариантов иммуноглобулинов у больных с множественной миеломой и оценка ответа на лечение // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. – №2. - С. 11-120 (14.00.00; №15).

10. Саидов А. Б., Каюмов А.А., Кузиева Г. З., Ачилова О. У., Обидова М. М, Результаты применения плазмафереза у больных с миеломной болезнью. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, – 2016г. – №2 С. 125-127. (14.00.00; №15).

11. Каримов Х. Я, Каримов М. Ю, Каюмов А. А, Ачилова О. У., Кузиева Г. З, Саидов С. С, Ахрарова Н. К. Интегративная терапия у больных с миеломной болезнью // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016. -№6. - С. 13-15 (14.00.00; №8).

12. Каюмов А. А, Ачилова О. У, Кузиева Г. З, Ахрарова Н. К. Опыт применения ленолида у больных с множественной миеломой // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. – №2. - С. 91-94 (14.00.00; №15).

13. Каюмов А. А., Каримов Х. Я., Бобоев К. Т. Полиморфизм гена интерлейкин-12 и его ассоциация с вирусными инфекциями у больных с гемобластозами // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017. - №1. - С. 5-8 (14.00.00; №8).

## **II бўлим (II часть; II part)**

14. Karimov Kh, Tekgunduz E, Saidov A, Kayukci O, Boboev K, Kocubaba S, Kayumov A et al. First hematopoietic cell transplantation in Uzbekistan: progress through education and cooperation // Transfusion and Apheresis Science. – USA, - 2016. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.transci.2016.01.014>. - P.1-6.

15. Каюмов А. А. Неоднородность показателей при иммуноферментной диагностике ЦМВ // Сборник научных трудов конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана. – Ташкент, 2013. - С. 65-66

16. Kayumov A. A., E. Tekgunduz, O. U. Achilova et. Infectious complications of stem cells transplantation // Сборник научных трудов IX-конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2014. - P. 113.

17. Karimov Kh. Ya., F. Altuntas., Saidov A. B., Tekgunduz E., Kayumov A. A. First autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma in Uzbekistan // Сборник научных трудов конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2014. - P.112.

18. Karimov Kh.Ya., Boboev K. T., Fevzi A., Kayumov A.A. et al. Determination of the amount of CD34+positive cells and monitoring while preparing for the treatment of multiple myeloma of autologous hemapoietic cells // Сборник научных трудов конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2014. - P. 108-109.

19. Karimov Kh.Ya., Saidov A. B., Fevzi A., Kayumov A.A. et al. Collection and storage autologous hemapoietic stem cells as a stage of treatment myeloma diseases in Uzbekistan. // Сборник научных трудов конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, - 2014 г. - P.110.

20. Kayumov A. A., O. Katakci., Israilov A. A. et al. The first successful mobilization in Uzbekistan // Сборник научных трудов конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2014. - P. 111.

21. Kayumov A. A. The role of the polymorphism rs231775 gene CTLA4 of infectious complications in hemoblastoses // Сборник научных трудов X-конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2015. P. 81.

22. Karimov H. Ya., Isroilov A. A., Boboev K. T., Kayumov A. A. et al. Influence of conditions and storage nucleated cells on the process of hemapoietic

stem cell transplantation. // Сборник научных трудов X-конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2015. - P.78.

23. Kayumov A. A., Achilova O. U., Kuzieva G. Z., Ahrarova N. K. Updating results of observations of lenalidomid in resistant patients with multiple myeloma in Uzbekistan // Сборник научных трудов X-конференции «Ассоциации Афереза». – Турция, 2015. - P. 82.

24. Karimov Kh. Ya., Karimov M. Yu., Kayumov A. A. et al. Integrated therapy in patients with myeloma disease // Сборник научных трудов International Hemato Onko Conclave. – India, 2017. - P. 40.

25. Kayumov A. A., Achilova O. U. et al. Results of application of medical plasmaferesis in patients with myeloma disease // Сборник научных трудов International Hemato Onko Conclave. – India, 2017. - P. 41.

26. Каримов Х. Я., Саидов А. Б., Утямышев Р. Г., Каюмов А. А. Плюрипотентные стволовые клетки в медицинской науке и практике: Монография. – Ташкент, 2017. 152 с.

27. Каримов Х. Я., Бобоев К. Т., Казакбаева Х. М. Каюмов А. А., Воеводина Е. А. Миелопролиферативные заболевания: Руководство. – Ташкент, 2014. – 136 с.

28. Каримов Х. Я., Казакбаева Х.М., Каюмов А. А. Повышение эффективности лечения хронического миелолейкоза за счет противовирусной терапии его инфекционных осложнений: Методические рекомендации №012-3/0250. – Ташкент, 2016. – 28 с.

29. Каримов Х. Я., Каюмов А. А., Кузиева Г. З., Ачилова О. У. Внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения множественной миеломы собственными гемопоэтическими стволовыми клетками: Методические рекомендации №012-3/0250. - Ташкент, 2016. – 32 с.

30. Каримов Х. Я., Бобоев К. Т., Каюмов А. А., и др. Внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения лимфомы собственными гемопоэтическими стволовыми клетками: Методические рекомендации №012-3/0250. – Ташкент, 2016. – 32 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди (07.12.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: 09.12.2017 йил  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 4,2. Адади: 100. Буюртма: № 350.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.