

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

АХМЕДЖАНОВА ЗУЛЬФИЯ ИСМАИЛОВНА

**ОИВ/ОИТС ИНФЕКЦИЯСИДА ИММУНИТЕТ АЙРИМ
КЎРСАТКИЧЛАРИ ҲОЛАТИ ВА АЛЛЕРГИК
РЕАКТИВЛИКНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ**

14.00.36. – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации

Content of the abstract of doctoral dissertation

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна

ОИВ/ОИТС инфекциясида иммунитет айрим кўрсаткичлари ҳолати ва
аллергик реактивликнинг ўзаро боғлиқлиги.....5

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна

Взаимосвязь некоторых иммунологических параметров и
аллергореактивности при ВИЧ/СПИД27

Akhmedjanova Zulfiya Ismailovna

Relations between some parameters of immunity and allergic
reactivity in HIV/AIDS.....49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....53

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

АХМЕДЖАНОВА ЗУЛЬФИЯ ИСМАИЛОВНА

**ОИВ/ОИТС ИНФЕКЦИЯСИДА ИММУНИТЕТ АЙРИМ
КЎРСАТКИЧЛАРИ ҲОЛАТИ ВА АЛЛЕРГИК
РЕАКТИВЛИКНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ**

14.00.36. – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида **30.09.2014/Б2014.5.Tib490** рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика иммунология илмий марказида бажарилган.

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

**Илмий
маслаҳатчи:**

Залялиева Марьям Валиахмедовна
биология фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Нуралиев Некаддам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юлдашев Кахрамон Холдарович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Гулямов Нариман Гулямович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкилот:**

Кубан давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Республика иммунология илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc27.06.2017.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашининг 2017 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Республика иммунология илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2017 йил _____ даги __ рақамли реестр баённомаси).

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

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

А.А.Исмаилова
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар раиси т.ф.д.

Кириш (докторлик (DSc) диссертациси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ОИВ/ОИТС пандемиясига қарши олиб борилаётган кураш чора-тадбирлар мажмуасига қарамасдан касаллик ривожланиб бормоқда. 1999-2005 йилларда ОИВ эпидемияси гиёхванд моддаларни томир ичига қабул қилувчи шахслар ҳисобига ўсди, лекин 2005 йилдан бошлаб ОИВ инфекциясининг жинсий йўл орқали юқиши фаоллашуви оқибатида оналар ва болалар ўртасида касалланганлар кўпайди. ОИВ/ОИТС – ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб, аҳолининг меҳнатга лаёқатли қатламларини қамраб олмоқда. Бугунги кунга ОИВ билан камида 36,7 миллион одам зарарланган.

ОИВ инфекцияси ривожланиб бориши жараёнида кўшилиб борадиган оппортунистик касалликлар меҳнат қobiliятининг йўқолишига ва ногиронликка олиб келади. ОИВ инфекциясида замбуруғлар, сил микобактериялари антигенлари аллергия реакциялар пайдо бўлишида катта роль ўйнайди. Ривожланган мамлакатлар аҳолисининг 1/3 қисми аллергия касалликлар билан касалланган, бу эса катта ижтимоий ва иқтисодий муаммолар келтириб чиқаради. Амалиётга татбиқ этилган антиретровирусли даволаш бошланғич даврларда етарли самара бермаган бўлсада кейинчалик жорий этилган юқори фаол антиретровирусли дори воситалари ОИВ инфекцияли беморларда ўз самарасини кўрсатди, беморлар яшаш сифатини яхшилади ва умрини узайтирди. Йиллар ўтган сари ОИВ инфекциясининг тарқалиши антиретровирусли терапиянинг самараси, унинг ножуж таъсирлари, хусусан аллергия реакциялари ва шахснинг индивидуал хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб бораверади. Юзага келган ҳолат ОИВ инфекциясига қарши чора-тадбирларни кучайтиришни ва унинг оқибатлари олдини олишни тақозо этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ўзгатирилди, кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилди, сифатли тиббий хизмат кўрсатиш бўйича салмоқли натижалар олинди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида амалий соғлиқни сақлаш билан бир қаторда, ОИВ/ОИТС олдини олиш ҳам юқори даражага кўтарилди. Шулар билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор муаммолар мавжуд эди. Улар орасида ОИВ инфекциясининг клиник-эпидемиологик ҳолатларини аниқлаш, даволаш ва олдини олиш ҳам муҳимдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегиясида «аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш» белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва ОИВ инфекциясини кўпайишининг олдини олиш, касалланиш даражасини камайитириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикасининг ЎРҚ-353-сонли «Одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик (ОИВ инфекцияси) тарқалишига нисбатан курашиш тўғрисида»ги, 2008 йил 26 декабрдаги ПҚ-1023-сонли «Ўзбекистон Республикасида ОИВ инфекциясининг тарқалишига

қарши курашнинг самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисидаги» Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегияси» 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 мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича ҳорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.

ОИВ инфекциясида иммунитет ҳолати ва аллергик реактивликнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Centers for Disease Control and Prevention (АҚШ), Division of Clinical Immunology and Allergy, University of Naples Federico II (Италия), Department of Molecular Virology, Faculty of Medicine, The Hebrew University (Jerusalem), Institut Curie and Institut National de la Sante at de la Recherche Medicale (Франция), Laboratory of Immunology, University Clinic for Infectious Disease M, Rigshospitalet (Дания), Department of Medical Microbiology and University of Liverpool (Буюк Британия), Initiative for Vaccine Research (Швейцария), Институт иммунологии (Россия Федерацияси), Пастер номидаги Санкт-Петербург эпидемиология ва микробиология илмий тадқиқот институти (Россия Федерацияси), РФА цитология ва генетика институти (Россия Федерацияси), ва Республика ОИТСга қарши кураш маркази (Ўзбекистон Республикаси), Вирусология илмий текшириш институтида (Ўзбекистон Республикаси), Республика иммунология илмий марказида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

Жаҳонда ОИВ инфекцияси ва ушбу инфекцияда аллергозларни даволаш ва олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор илмий натижалар олинган: ОИВ инфекцияли беморларда дори воситаларига аллергозлар ОИВ инфекцияси йўқ беморларга нисбатан кўпроқ кузатилиши аниқланган (Division of Clinical Immunology and Allergy, University of Naples Federico II, Италия); ОИВ инфекцияли беморларда Th1- ва Th2-цитокинларининг дисбаланси ва HIV-1 gp120 нинг базофиллардан гистамин ва ИЛ-4 ва ИЛ-13 ларни ажралишини стимуллаши аниқланган (Department of Molecular Virology, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem); ИЛ-4, ИЛ-5 ва ИЛ-13 лар орқали ҳосил бўлувчи Th2-иммун жавоб атопик касалликлар патогенезида ҳал қилувчи бўғин эканлиги исботланган (Department of Molecular Virology, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem); цитокинлар орқали Th2-типи иммунологик яллиғланиш IgE ни ҳосил бўлиши учун сигнал бўлиши аниқланган (Laboratory of Immunology,

University Clinic for Infectious Disease M, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида ОИВ инфекцияда клиник-эпидемиологик хусусиятларини аниқлаш, профилактика самарадорлигини ошириш бўйича жаҳон миқёсида катор жумладан қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: шахсларда ОИВ инфекциясини эрта аниқлаш, даволашни тактикасини бошлаш, ҳамда РВҚ-препаратларга резистентликнинг шаклланиш хавфини камайтириш, ОИВ билан зарарланганлар умрини узайтириш ва сифатини оширишга қаратилган РВҚД тактикасини танлашга бўлган ёндошувларни такомиллаштириш, иммун тизимда кечадиган ўзгаришларни аниқлаш, профилактика чора-тадбирлари самарадорлигини ошириш, янги патогенетик асосланган даволаш ва ташхислаш усулларни ишлаб чиқаришга қаратилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ОИВ инфекцияси билан камида 60 миллион одамнинг зарарланганлиги, уларнинг кўпчилигида оғир касалликлар ва ўлим ҳолатига олиб келувчи орттирилган иммунитет танқислиги синдроми (ОИТС)нинг ривожланиши муаммонинг глобаллигидан далолатдир (Ostrowski et al., 2006). ОИВ инфекцияси сурункали виремия ва CD4 лимфоцитлар сони ва фаолиятининг пасайиши билан тавсифланади (Kaufmann et al., 2003). ОИВ инфекциясининг ривожланиши одам иммун тизимида сурункали ўзгаришларга олиб келади ва IgEга нисбатан антитаначаларни кўпайтиради. Th1 цитокинлар ишлаб чиқаради, бу эса CTLs нинг кўпайишига олиб келади. ОИВ инфекциясида иммунитет В-тизимни баҳолашнинг асосий йўналишларидан бири қон зардобиди G, М, А, Е иммуноглобулинлари миқдоринини аниқлашдир (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Ҳозирги вақтда ОИВ инфекциясининг бирламчи кўринишларидан бири аллергия реакциялар бўлиши аниқланган, бу касалликнинг симптомсиз босқичида ОИВ инфекциясига нисбатан тошмалар пайдо бўлишидир (70%) (Хаитов Р.М. ва ҳаммуалифлар, 2000).

Th2 цитокин синтезининг, ҳамда интерлейкин 4 (IL-4) ва IgE ОИВ-1 инфекциясида ошиши ОИВ-1 оқсилларига нисбатан аллергия реакциясидан далолат бериши мумкин. ОИВ-1 одам иммун тизимига икки йўналишли хужумга эга: бу Th2, макрофаглар зарарланиши ва ОИВнинг gp120 оқсилнинг аллергия чақиришидир (Becker et al., 2004). ОИВнинг узок давом этувчи персистенциясида CD4 ва CD8 лимфоцитлар субпопуляциясида теломерларнинг критик қисқариши натижасида вирус антигенларга нисбатан тўғри жавоб реакцияси йўқолиши касаллик кечишининг оғирлашишига олиб келади. (РФА цитология ва генетика институти. Новосибирск, Россия). ОИВ инфекцияли беморларда CD4 лимфоцитлар миқдорининг камайиб бориш жараёнида шартли-патоген микроорганизмлар келтириб чиқарган тери ва шиллиқ қаватларнинг касалликлари кузатилади. ОИВ антигенлари, ҳамда ёндош касалликлар ва ачитқисимон замбуруғларнинг маннопротеинлари IgE антитаначалари

индукциясига олиб келади, оқибатда уларнинг антигенига жадаллашган гиперсезувчанлик шаклланади. Кандида турига хос замбуруғларнинг асосий таъсир механизми иммун тизим фаолияти кўрсаткичларига таъсиридир (КГМУ, Казань, Россия).

Ўзбекистон Республикасида, ва бошқа мамлакатларда кандидоз ОИВ инфекциясида энг кўп учрайдиган оппортунистик микозлардан бири эканлиги аниқланган, унинг пайдо бўлиши ва ривожланиши ОИВнинг кейинги босқичларига ўтиши ҳақида далолат беради (Покровский В.И., 2000; Залялиева М.В., 2005; Даминов Т.А., 2010, Саидалиев С.С. ва ҳаммуалифлар, 2014). Замбуруғларнинг кўп турлари микоген аллергия келтириб чиқаради, бундай аллергия деб маълум бир замбуруғлар аллергенлари билан алоқадан кейин пайдо бўладиган аллергиялар назарда тутилади (Новиков П.Д. ва ҳаммуалифлар, 2004). ОИВ инфекцияли беморларда сил касаллиги энг кўп учрайдиган оппортунистик касаллиги ҳисобланади ва ОИВ силнинг клиник кечишларини ўзгартиради. ОИВ позитив ва сил инфекцияси билан касалланган беморлар кўпгина ҳолатларда бошқа ОИВ ассоциацияланган касалликлар билан касалланиши ўлим ҳолатларига олиб келади. (Покровский В.В., 2003; Атабеков Н.С., 2010; Хазова Е.Ю., 2012).

ОИВ инфекциясида иммун системасида кечадиган ўзгаришлар ва инфекцион синдром кўпроқ ўрганилган, аллергологик синдром эса камроқ ўрганилган. ОИВ инфекциясининг иммунобиологик патогенезида аллергологик жиҳатлари, айниқса АРВТ фонида кам ўрганилган. ОИВ инфекцияли беморларда микроэлементлар статусини инобатга олган ҳолда, ёндош касалликлар, аллергологик реактивликни аниқлаш бўйича тадқиқотлар жуда камдир. Шунинг учун Ўзбекистонда Республикасида ОИВ/ОИТС инфекциясининг тарқалганлигини ва клиник хусусиятларини аниқлаш муаммоси долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика иммунология илмий маркази илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ ФА-ФЗ-Т159 «ОИВ инфекциясининг турли босқичларида юзага келадиган аллергозлардаги биологик эффектлар, ОИТС индикаторли касалликлар ва уларнинг касаллик ривожланишидаги роли» мавзусидаги лойиҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ОИВ/ОИТС инфекцияси турли босқичларида аллергологик реактивлик, иммунологик кўрсаткичлар ва микроэлементлар таркиби ўзгаришларининг мажмуавий баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ОИВ/ОИТС инфекцияси жараёнида оппортунистик, ёндош касалликлар, тарқалганлиги ва учраш даражасини аниқлаш;

ОИВ/ОИТС инфекцияли беморларда касалликнинг турли босқичларида аллергиянинг клиник кўринишлари ва аллергенларга нисбатан гиперсезувчанликни аниқлаш;

ОИВ/ОИТС инфекцияси турли босқичларида *Candida albicans*га нисбатан сенсibiliзация ва антителолар даражасини аниқлаш;

ОИВ/ОИТС инфекцияси турли босқичларида туберкулинга нисбатан гиперсезувчанлик хусусиятларини аниқлаш;

ОИВ/ОИТС инфекцияли беморлар ёндош касалликларида CD4 лимфоцитлар миқдорида нисбатан IgE даражасини аниқлаш;

ОИВ/ОИТС инфекцияси турли босқичларида гистамин миқдорини аниқлаш;

ОИВ/ОИТС инфекцияли беморлар сочида макро- микроэлементлар миқдорини аниқлаш;

CD4 лимфоцитлар абсолют сони ва макро-микроэлементлар миқдори билан ўзаро корреляцион таҳлиллаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида 628 нафар ОИВ/ОИТС инфекцияли беморларва 60 амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предметини иммунологик тадқиқотлар учун ОИВ инфекцияли беморлар вена қони ва зардоб, макро-микроэлементлар миқдорини аниқлаш учун соч олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, иммунологик, аллергологик, микробиологик, нейтрон-активация ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотининг илмий янгилиги куйдагиларидан иборат:

илк бор ОИВ/ОИТС инфекцияси турли босқичларида аллергик касаллик структураси аниқланган;

ОИВ инфекцияси ривожланиш жарёнида беморларда тез ва секин ривожланувчи гиперсезувчанлик баҳоланган ва *Candida albicans*, туберкулинга нисбатан сенсibiliзациянинг ўрни аниқланган;

ОИВ инфекцияси турли босқичларида гистамин миқдорининг ортиши исботланган;

ОИВ инфекцияли беморларда макро- ва микроэлементлар миқдори CD4 лимфоцитлар абсолют сонига нисбатан аниқланган;

ОИВ инфекцияли беморларда дори воситаларига аллергия ҳолатида IgE танқислиги аниқланган;

ОИВ/ОИТС касаллиги ривожланишида макро- микроэлементлар, CD4 лимфоцитлар орасидаги корреляцион боғлиқлик динамикаси аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйдагилардан иборат:

ОИВ инфекциясида аллергозлар клиник кўринишларини дифференцирлаш ва ўз вақтида коррегирлаш имконияти асосланган;

Candida albicans нисбатан ҳосил бўлган сенсibiliзация ОИВ/ОИТС инфекциясининг бир босқичдан бошқа босқичга ўтишидаги башоратлаш маркери эканлиги аниқланган, ўз вақтида тўғри коррегирлаш имкониятини асосланган;

туберкулинга нисбатан анергия Манту тери синамаси орқали ОИВ инфекцияли беморларда сил касаллигини таҳдiслаш мумкин эмаслиги исботланган;

IgE иммунтанқислиги дори воситаларига, шунингдек антиретровирус давога ҳам аллергия реакция мезони эканлиги аниқланган;

макро ва микроэлементлар баланси касалликни эрта босқичларида бузилиши сув-туз алмашинуви ва антиоксидант тизимни ўз вақтида коррегирлаш зарурлиги исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ОИВ/ОИТС инфекциясида оппортунистик ва ёндош касалликларда аллергиялар ривожланишидаги дориларга нисбатан аллергияга мойиллик, IgE га нисбатан танқислик ва клиник-эпидемиологик аҳамиятини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. *Candida albicans*га сенсibiliзация ва туберкулинга анергия ҳолатининг ривожланиш механизмларини аниқлаш ОИВ инфекциясида иммунтанқислик ривожланиши жараёнининг муҳим бўғини эканлиги кўрсатилган.

ОИВ/ОИТС инфекцияси клиник кечиши ва аллергия реактивликнинг намоён бўлиши хусусиятларини аниқлаш ташхислаш ва даволашнинг оптимал вариантини танлашга замин яратган. ОИВ инфекциясида антиретровирус терапияни қўллаш, оппортунистик касалликларни ўз вақтида башоратлаш, дориларга нисбатан аллергияга мойилликни аниқлаш орқали керакли даволаш чора-тадбирларини ўзқазиб касаллар ҳаёт сифатини оширади. Ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритми ОИВ/ОИТС инфекцияли касалларни эрта ташхислашга ва даволаш услубларини танлашга, уларнинг ҳаёт давомийлигини оширишга, ногиронликни камайтиришга имкон яратиш орқали жамиятга ижтимоий ва иқтисодий зарарни камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистонда ОИВ/ОИТС инфекцияси кечиши, иммунитет айрим кўрсаткичлари ҳолати ва аллергия реактивликнинг ўзаро боғлиқлиги бўйича олинган натижалар асосида:

ОИВ/ОИТС инфекцияси кечиши ташхиси, клиникаси, даволаш ва профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «ОИВ/ОИТС касалликнинг турли босқичида хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 31 декабрдаги № ВН-д/39-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ОИВ/ОИТС инфекциясини эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, лаборатор ташхислаш ва даволашнинг оптимал вариантини танлашга имконият яратди;

ОИВ/ОИТС инфекциясини ташҳислаш ва даволаш тактикаси алгоритми, уларнинг шифохонагача бўлган даврда эрта ташҳислаш ва ОИВ/ОИТС инфекция беморларни даволашни оптималлаштириш чоратадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан Республика ва Тошкент шаҳар ОИТСга қарши кураш маркази ҳамда Республика иммунология илмий маркази амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 31 декабрдаги № ВН-д/39-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ОИВ/ОИТС инфекцияли шахсларни ташҳислаш, даволаш, парвариш қилиш ва қўллаб қувватлаш муаммоларини оптималлаштиришда кенг фойдаланилмоқда.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 15 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 41 та илмий иш, шулардан 1 монография ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда 13 та мақола, жумладан 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 164 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**ОИВ- инфекцияси, унинг алергик реактивлик ва микроэлементлар билан боғлиқлиги**» деб номланган биринчи боби ОИВ/ОИТС, алергозлар муаммолари, реакинли антитаначалар (IgE), гистамин, микроэлементларнинг аҳамияти бўйича адабиётлардаги замонавий маълумотлар таҳлилига бағишланган.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияси билан касалланган беморлар тавсифи ва қўлланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобида Республика ва шаҳар ОИТСга қарши кураш марказида ҳисобда турувчи ОИВ инфекцияли 628 нафар беморларга жинси, ёшига нисбатан умумий таъриф берилган. ОИВ инфекцияси ташҳиси ИФА, иммуноблот, ПЗР усулларида қўйилган. CD4 лимфоцитларининг миқдори республика

ОИТСга қарши кураш маркази қошидаги лабораторияда спектрофлюориметрда аниқланган (лаб.мудир Исаева Г.Н., дир. д.м.н., проф. Атабеков Н.С.)

Текширилган беморлар CD4 лимфоцитларининг абсолют сонига нисбатан уч гуруҳга бўлинган (1 гуруҳ - $CD4 > 500$ кл/мкл, 2 гуруҳ - $CD4 - 200 - 499$ кл/мкл, 3 гуруҳ - $CD4 < 200$ кл/мкл).

Илмий ишни бажаришда қўйидаги иммунологик таҳлиллар қўлланилган: IgA, M, G ни аниқлаш (Манчини), кандидага нисбатан антитаначалар ИФА (ф-ма «Вектор Вест»). Аллергологик усуллар чанг, замбуруғлар, маиший ва овқат аллергенлар тўпламига скарификацион синамаларни ўз ичига олади. (МЧЖ НПЦ «Тибиёт иммунологияси» (Москва) ва НИК МикроВита, туберкулин («СПб вакцина ва зардоб ИТИ), IgE ни аниқлаш ИФА усулида (МЧЖ «Хема-Медика»), гистамин (С.А. Мещярикова усули) спектрофлюориметр - F96 да (LTD Хитой) (ТМА МИТЛ катта илмий ходими Комарин А.С.) Candida alb.ни аниқлашга қаратилган микробиологик текширувлар ЭМЮКИТИ (паразитлар иммунологияси лабораторияси т.ф.д Осипова С.О.) да ўтказилган. Сочлардаги микроэлементлар нейтрон-активацион усулда (Ядро физикаси институти, к.ф.н. Данилова Е.А.) аниқланган. Илмий иш материалларининг статистик таҳлили РС IBMда ўтказилган. MSExcel. 2002, Statistica 6.0].

Диссертациянинг «**ОИВ/ОИТС касаллигининг турли босқичларида ОИВ-инфекцияли беморларда айрим оппортунистик ва ёндош касаликларни аниқлаш**» деб номланган учинчи бобида ОИВ/ОИТСда беморларда кузатиладиган оппортунистик ва қўшимча касалликларнинг тарқалганлиги ва учраш тезлиги кўрсатилган.

Бизнинг маълумотларимизга асосан ОИВ/ОИТСда: сурункали гепатит (16,7% иккинчи давр, 63,2% учинчи давр, 69,7% тўртинчи даврдаги беморларда, сурункали бронхит (25% иккинчи давр, 28,9% учинчи давр, 28,9% беморларда кузатилган, сил (8,3% иккинчи давр, 10,5% учинчи давр, 39,5% тўртинчи даврдаги), кандидоз (25%, 60,5%, 55,3%), аллергик кўринишлар (18,8%, 40,6%, 40,6%), неврологик (7,9%; 44,7%), реактив ва шахсий хавфсирашнинг 1,5 ва 1,2 марта соғлом шахсларга нисбатан, стрессга нисбатан паст тўрғунлик 86% ҳолатларда кузатилди.

Шундай қилиб, оппортунистик касалликлар пайдо бўлишига юқори мойиллик бўлиши, доимий вирусли, бактерияли, замбуруғли антигенлар билан таъсирланишини ҳисобга олиб ОИВ инфекцияли беморларда инфекцион-аллергик фон ривожланиши тўғрисида гапириш мумкин.

Тери ва шиллиқ қаватлар, нафас йўли, ошқозон ичак тизимининг шикастланиши аллергозлар ривожланишининг омилларидан биридир.

ОИВ инфекциясида аллергозларнинг белгилари, бактериялар, замбуруғли патогенларнинг, АРТнинг беморлар аллергик реактивлигига таъсири адабиётларда жуда кам келтирилган ва улар касалликнинг давларига нисбатан ўрганилмаган.

Диссертациянинг «ОИВ-инфекцияли беморларда аллергологик тадқиқотлар» деб номланган туртинчи бобида 100 нафар (64 аёл ва 36 эркак) ОИВ инфекцияли беморларда секин ривожланувчи гиперсезувчанлик реакцияларини аниқлашга бағишланган. Анамнез йиғиш ва кўрик натижасида ОИВ инфекцияли беморларнинг 29,9 % да касалликнинг эрта даврларидан бошлаб аллергик касалликлар кузатилган. Аллергик касалликлар структурасида ОИВ инфекцияли беморларнинг 29% - қичитқи, 17% -аллергик бронхит, 15% аллергик ринит, 13%-дориларга аллергия, 11%-аллергодерматит, 7% овқатга аллергия, 8%- поллиноз, 1% БА кузатилди. АРТ бошланганидан бошлаб дори аллергияси ҳолатлари кўп кузатила бошлади.

Хамма текширилган беморларга чанг, майший, овқат, замбуруғли сочи, (кунгабоқар ва ўтларнинг чанги, момоқаймоқ, мол гўшти, сигир сути, товук тухуми, буғдой уни, гуруч ёрмаси, лимон, кутубхона чанги, хонадон чанги, ёстиқ пар пати, одам сочи, ит,мушук, суварак)антигенларига нисбатан скарификацион усулда синамалар ўтказилди.

Касалликнинг биринчи ва иккинчи даврларидаги беморларда Тез ривожланувчи гиперсезувчанлик интенсивлиги умумий популяция-дагилардан фарқи бўлмади.

Учинчи клиник даврдаги беморларда гиперсезувчанликнинг манфий натижасидан тортиб ўта ижобий натижаларигача кенг чегарали кўрсатилчи натижалар олинди. 33.3% беморларда синамалар манфий натижаларни кўрсатди. 44.4%беморларда ўртача ва 22.2% беморларда ёрқин намоён бўлди.

Кандида замбуруғига нисбатан юқори реакциялар кузатилди. 33.3% беморларда кучли, 22.2% -кучсиз ижобий ва битта ҳолатда ўртача реакция кузатилди. Кандиданинг ОИВ инфекциясининг ривожланишининг омили эканлиги хисобга олган ҳолда, бу беморларда касалликнинг тез ривожланишини кутиш мумкин.

Касалликнинг тўртинчи клиник даврида IgЕнинг юқори кўрсаткичларга секин ривожланувчи гиперсезувчанликнингпайдо бўлиши пастроқ бўлди, бу CD4 лимфоцитларининг 1 мкл да 200дан пасайиши натижасидадир. Майший чанг аллергенларига нисбатан таҳлил натижалари хамма майший аллергенларга паст сезувчанликни, ит терисига кучсиз манфий, 2 хлатда мушук терисига, 2 – кутубхона чангига ва 1 ҳолатда хонадон чангига, ёстиқ пар патига ва одам сочига мусбат натижани кўрсатди.

ОИТС индикаторли касалликлар орасида ОИВ инфекцияли беморлар орасида ўлим ҳолатига кўп олиб келувчи касалликлардан бири сил касаллигидир. (DreenR.A. etal., 2004; Губкин М.Ф. и др., 2007).

ОИВ инфекцияли 100 нафар беморлар (эркаклар 27%, аёллар 63%, назорат гуруҳи- 20 нафар соғлом шахслар, таққослаш гуруҳи-25 нафар сил касаллиги билан касалланган беморлар)да туберкулин синамаси ўтказилди.

Туберкулин синамаси 8 та (40%)соғлом шахсларда мусбат натижани берди, 3 (15%)нафарида анергик реакция, 9(45%) нафарида кучсиз мусбат. Таққослаш гуруҳида хамма сил билан касалланган беморларда мусбат

натижа кузатилди.ОИВ инфекцияли 92.5% беморларда туберкулинга нисбатан манфий натижа қайд этилди, 7.5% беморларда мусбат натижа олинди.

Мусбат натижали икки бемор хаёти давомида олдин сил билан касалланган. Туберкулинга мусбат натижа касалликнинг биринчи даврида 2%, иккинчи даврида -1%, учинчи ва тўртинчи давридадаги ҳамма беморларда анергик реакция кузатилди. Касалликнинг учинчи ва тўртинчи клиник давридаги 2 нафар беморда CD4 лимфоцитларининг миқдори 1 мкл қон зардобиди 263 ва 364 хужайрани, биринчи клиник давридаги 2 та кучли реакцияли беморда 933 ва 663 ни ташкил этди.

Хозирги вақтда туберкулинга тери синамалари ягона *in vivo* қўлланиладиган тестлар бўлиб, улар кейинчалик беморларга ташхис қўйилишида қабул қилинишида ахборот беради.

ОИВ инфекцияли беморларда гиперсезувчанликнинг ахамиятини баҳолашнинг ўз хусусиятлари бор. Манту синамалари асосида ОИВ инфекцияли беморларни сил касаллигига нисбатан ҳолатини баҳолаш мумкин эмас, чунки CD4 лимфоцитлар сонининг пасайиши туберкулинга нисбатан анергик реакция билан тўғри корреляцияланади ва бу ҳолат адабиётлардаги маълумотлар билан тасдиқланади.(WV. Raszka, 1999; Becker Y,2004).

ОИВ инфекцияли беморларда кандидознинг клиник кўринишлари ҳар хил бўлиб, оғиз ичи кандидози кўпроқ учрайди. Кандида аллергенига тез ривожланувчи гиперсезувчанлик 18.5% иккинчи, 25.6% учинчи ва 28.5% тўртинчи клиник даврдаги беморларда мусбат натижа бериб I тип кандиаллергия ривожланишидан далолат беради. Яъни ОИВ инфекцияли беморларда касалликнинг белгиларсиз давридаёқ, ҳали кандидознинг клиник белгилари пайдо бўлмасдан реакция мусбат натижани берган. Candida аллергени билан ўтказилган тери синамаси ОИВ инфекциясида кандидознинг ҳар хил клиник белгилари пайдо бўлишининг кўрсаткичи бўлиб, касалликнинг бир даврдан кейинги даврга ўтишини кўрсатади, демак прогностик ахамиятга эга экан.

Candida albicans патогенининг ичак шиллиқ қаватидан қонга миграцияси имундепрессив ҳолатларида кандидоз ривожланишининг асосий механизми деб қаралади. (Залялиева М.В., Агзамова Л.С., Осипова С.О., 2005).

Касалликнинг ҳар хил давларида ичак микрофлорасини ўрганиш кандидида замбуруғини касалликнинг белгиларсиз даврида 30%, иккиламчи касалликлар қўшилган даврида 70.8%, ва ОИТС даврида 90% беморларда аниқланишини кўрсатди. Ҳамма беморлар экмаларида қатта кўрсаткичларда асосан C. Albicans аниқланди. Кандида замбуруғига нисбатан антитаначаларнинг пайдо бўлиши, C.albicans-га нисбатан хўжайин иммунитетини томонидан яхши индикаторидир.ОИВ инфекцияли беморларни кандидида антигенига нисбатан пайдо бўлган антитаначаларга текшириш касалликнинг ҳамма давларида IgG синфига мансуб антитаначаларнинг пайдо бўлганлиги кўрсатди. Касалликнинг белгиларсиз даврида кандидида антигенига IgG антитаначалари диагностик титрда 34,1% беморларда аниқланди. Паст титрларда 13,6% ва манфий

натижа 52,3% беморларда қайд этилди. Касалликнинг иккиламчи клиник даврлар қўшилган даврларида диагностик титрларда 54.1%, паст титрларда 10,8% ва манфий натижа 35.1% беморларда аниқланди. ОИТС даврида 80,0% беморларда диагностик титрларда, 1 та (10.0%) беморда паст титрда ва 1 та (10.0%) беморда манфий натижани берди. ОИВ инфекциясининг ҳамма даврларида касалликнинг ривожланиш жараёнида кандида антигенига нисбатан IgG антитаначаларининг титри IgG ва IgE гиперпродукцияси фонида ўсиб боради ва бу кандидознинг хар хил клиник кўринишлари билан намоён бўлади.

Шундай қилиб, ОИВ инфекцияли беморларда касалликнинг бошланғич даврларидаёқ аллергия реактивликнинг бузилишлари пайдо бўлиб, улар аллергия касалликларнинг кўринишларини беради. ОИВ инфекциясининг ривожланиш жараёнида хар хил табиатли аллергияларга сенсбилизациянинг сони ва даражаси ўзгариб боради. Чангли аллергияларга нисбатан поливалент сенсбилизациянинг ортиб бориши билан биргаликда, тери синамалари ва гиперэргик реакциялар интенсивлигининг пасайиши, кандидага тери синамалари мусбат натижаларининг ортиши кузатилди. Манту синамаси натижаларига асосан ОИВ инфекцияли беморларни сил касаллигига диагностик мақсадда баҳолаш мумкин эмас.

Диссертациянинг «**Турли ёндош касалликлар билан ассоцирланган ОИВ/ОИТС касаликларида IgE миқдори**» деб номланган бешинчи бобида ОИВ инфекцияли 118 нафар беморларда IgE миқдорининг натижаларини ўрганишга бағишланган. ОИВ инфекцияли беморлар умумий гуруҳида IgE миқдори ўртача кўрсаткичлари ўртача $161,97 \pm 22,4$ МЕ/мл ни ташкил этиб, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишонарли даражада юқори эканлигини кўрсатди. Шу қайд этиш лозимки, ОИВ инфекцияли беморларда IgE индивидуал кўрсаткичларининг кенг чегаралибўлиб 0 дан 999 МЕ/мкл бўлиши мумкинлиги аниқланди.

ОИВ инфекцияли хар хил беморлар гуруҳларида IgE ўртача кўрсаткичларини таққослаш шуни кўрсатдики, IgEнинг энг юқори кўрсаткичлари CD4 лимфоцитларининг миқдори 1 мклда 200 хужайрадан кам беморларда кузатилди, 1 ва 2 гуруҳ беморларида IgE миқдори бир хил даражада кўтарилган бўлиб, лекин беморлар индивидуал кўрсаткичларининг чегаралари кенг бўлганлиги натижасида касалликнинг хар хил даврларидаги фарқлар ишонарли даражада бўлмади.

IgE умумий миқдорининг юқори даражаси ОИВ антигенларининг касаллик ривожланишида сенсбилизациялаштирувчи таъсири эканлигини ва патогенез аллергия (аутоаллергия) жараён эканлигини кўрсатади.

ОИВ инфекцияли CD4 лимфоцитлар сонига қараб бўлинган 1 гуруҳ беморларда IgE миқдорининг кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан паст 46,2%, юқори 53,8% эканлиги аниқланди. Иккинчи гуруҳ ОИВ инфекцияли беморларда назорат гуруҳига нисбатан 35% паст, 65% юқори бўлди. Учинчи гуруҳ ОИВ инфекцияли беморларда назорат гуруҳи нисбатан паст 46,7%, юқори 53,3% қайд этилди.

Шундай қилиб, IgE умумий миқдорининг кўтарилиши, касалликнинг ҳамма клиник даврларида ОИВ антигенларига сенсibilизацияни характерловчи омил бўлиб хизмат қилиши мумкин ва бу адабиётдаги маълумотлар билан тўғри келади. (Залялиева М.В., 2004, 2005 гг.; Becker Y, 2004).

ОИВ инфекциясининг ривожланиш жараёнида тез ва секин ривожланувчи гиперсезувчанлик кўрсаткичларида қонуний ўзгаришлар кузатилади. Аллергик касалликлар ривожланган ҳар хил гуруҳ ва касалликнинг ҳар хил даврларидаги ОИВ инфекцияли беморларда IgE миқдори солиштира таққослаш шуни кўрсатдики, IgE миқдорининг юқори кўрсаткичлари СД4 лимфоцитларининг миқдори 500 хужайра/мкл ли беморларда, паст кўрсаткичлари касалликнинг охириги даврларидаги беморларда кузатилади экан.

ОИВ инфекцияли беморларда тез ва секин ривожланувчи гиперсезувчанликни ўрганиш бўйича олиб борилган текшириш натижалари тез ривожланувчи гиперсезувчанлик хаттоки тўртинчи клиник даврдаги беморларда замбуруғлар антигенига аниқланса, секин ривожланувчи гиперсезувчанлик эса касалликнинг белгиларсиз давридан бошлаб пасайиб борар экан. IgE паст кўрсаткичли беморларда антиретровирусли препаратларга (невирапин, эфавренз) қичитқи ва Квинке шиши кўринидаги аллергик реакциялар кузатилди.

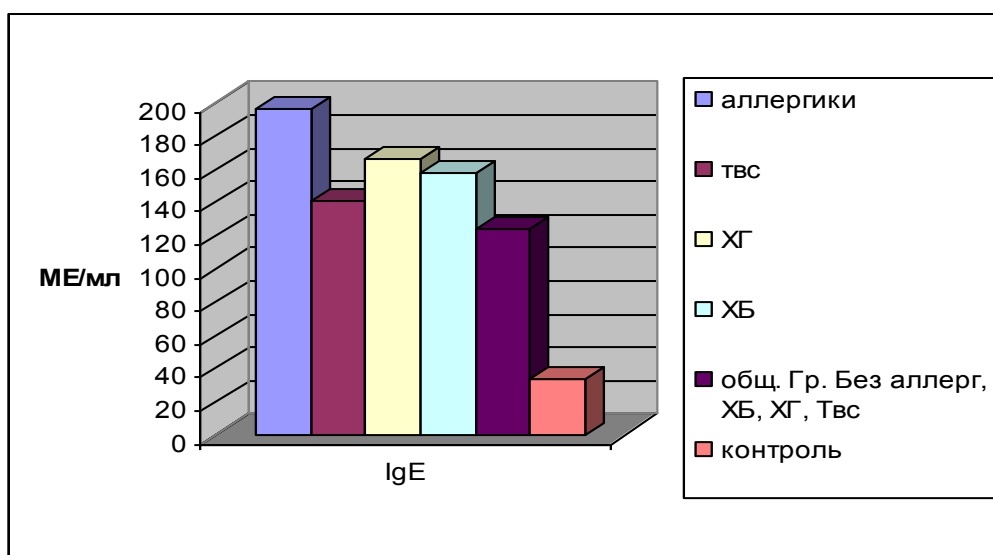
ОИВ инфекциясининг ривожланиш жараёнида Т-хелперларнинг Th2-типи томонига силжиши рўй беради. Th1-тип цитокинларининг даражаси касалликнинг белгиларсиз давридаёқ пасайиб, Th2-типидаги цитокинлар даражаси кўтарилади. Th2-тип цитокинларининг ортиқча пролиферацияси гуморал имуните активлашишига ва вирусга нисбатан хужайравий цитотоксик жавобнинг пасайишига олиб келади. Аллергозларда базофиллар орқали ИЛ-4 ва ИЛ-13 нинг синтез ва секрецияси индукцияланади, бу IgE нинг ошишига олиб келади.

ОИВ инфекцияли беморлар организмида иммунологик адаптациянинг мураккаб механизмларида бактериал ва вирусли антигенларга нисбатан аллергик реакцияларнинг ўрни катта аҳамиятга эгадир. Шу сабабли ОИВ инфекцияси гепатитлар билан бирга кечганида IgE кўрсаткичлари ўрганилди. Сурункали гепатитли ОИВ инфекцияли беморларда IgE миқдори ўртача $165,8 \pm 36,3$ МЕ/мл ($p < 0,001$) ташкил этиб, беморлар индивидуал кўрсаткичларининг чегараси 1 дан 999 МЕ/мл гача кузатилди. IgEнинг энг кўп концентрацияси касалликнинг белгиларсиз даврида (77,3%), пастроқ концентрацияларда иккиламчи касалликлар кўшилган ва ОИТС даврида (42,8%) беморларда кузатилди.

Бактериал инфекцияларнинг IgE миқдорининг динамикасига таъсири сурункали бронхит (СБ) ва сил касаллиги (ТБС) билан касалланган беморларда ўрганилди. Сурункали бронхитли ОИВ инфекцияли беморларда IgE нинг миқдори ўртача $158,3 \pm 59,2$ МЕ/мл ($p < 0,001$)ни ташкил этди. ТБС ли ОИВ инфекцияли беморларда IgE нинг миқдори ўртача $141,3 \pm 53,9$ МЕ/мл

($p < 0,001$) ташкил этди. Клиник белгиларсиз беморларда IgE нинг ўртача миқдори $124,3 \pm 26,7$ МЕ/мл бўлиб, назорат гуруҳидаги беморлар кўрсаткичидан ($55,7 \pm 9,0, p < 0,001$) юқори, лекин бошқа қўшимча касалликлари бор беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан паст эканлиги аниқланди.

Текширилган беморларда IgE миқдорининг солиштира таққосланиши аллергия касалликлари бор беморларда энг юқори, сўнгра сурункали гепатитли, сўнгра ТБС беморларда кузаилиши аниқланди. (расм.1).



1-расм. Хар хил қўшимча касалликлари бор ОИВ инфекцияли беморларда IgE миқдори кўрсаткичлари.

Олинган натижалар тахлили IgE миқдори аллергия кўринишлари намоён бўлган беморлар гуруҳларида юқори кўрсаткичларда эканлигини кўрсатди. Бу ҳолат аллергия кўринишларда аллергия реакциялар IgEга боғлиқ механизм устунлигини, шу билан биргаликда умумий IgEнинг қўшимча касалликлар билан кечганда (СГ,СБ,ТБС)да ва ОИВ инфекцияли беморларда қўшимча касалликларсиз кечганда ҳам ошиши юқорида кўрсатилган патологик ҳолатларда IgE га боғлиқ жараёнлар кечишидан далолат беради.

Бу ОИВ инфекциясида Th1- Th2 лимфоцитлари дисбалансининг бузилиши оқибатида цитокинлар ва бошқа биологик актив моддалар ажралишининг бузилишига, натижада хар хил касалликларда юзага келадиган биологик жараёнларнинг олиб келади ва кўп даражали бўлиб генетик, гормонал, цитокинли ва бошқа омиллардан иборатдир.

Текширилаётган беморларда бир йилдан сўнг мониторинг олиб борилганда IgE миқдори юқори бўлган ОИВ инфекцияли беморларда IgE миқдори паст кўрсаткичда бўлган беморлар гуруҳига нисбатан кўринарли даражада пасайиши кузатилди. Бу IgE нинг ОИВ инфекцияли беморларда касаллик оғирлиги билан корреляцияланишидан далолат беради.

Шундай қилиб, олиб борилган текшириш натижалари IgE миқдорининг ОИВ инфекцияли беморларда ўсишини кўрсатди. Шу билан биргаликда

бактериал, вирусли қўшимча касалликлар (аллергозлар, СГ, СБ, ТБС) кўшилганда IgE концентрацияси юқори эканлиги аниқланди.

Шуни қайд этиш лозимки, айрим ОИВ инфекцияли беморларда иккиламчи клиник белгилар ва қўшимча касалликлар бўлишига қарамасдан IgE нинг миқдори назорат кўрсаткичидан паст эди. Бу IgE нинг кам миқдорда пайдо бўлишининг генетик мойиллиги туфайли эҳтимоли бор.

АРТ фонидаги аллергия реакция ҳолатида аниқланган IgE нинг танқислиги АРТни антигистамин терапия билан бирга буюрилиши учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияли беморларда гистамин миқдорини аниқлаш**» деб номланган олтинчи бобида ОИВ инфекцияли беморларда гистаминнинг миқдорини аниқлашга бағишланган. ОИВ инфекцияли 64 нафар беморларда гистаминнинг миқдори ўрганилди. ОИВ инфекцияли беморлар умумий гуруҳида гистаминнинг миқдори CD4 лимфоцитлар сонидан қатъий назар назорат кўрсаткичидан юқори бўлиб ($0,33 \pm 0,001$ мкмоль/л), ўртача кўрсаткичлари $1,29 \pm 0,04$ мкмоль/л ни, индивидуал кўрсаткичлар чегараси 0,78 до 2,215 мкмоль/л ташкил этди

Гистамин кўрсаткичларини CD4 лимфоцитлари миқдорига нисбатан таққосланганда ҳамма текширув гуруҳидаги беморларда унинг сезиларли даражада кўтарилганлиги қайд этилди. CD4 лимфоцитларининг миқдори 500 хужайра/мкл дан ортиқ беморлар гуруҳида унинг миқдори юқори кўрсаткичларда аниқланганлиги эътиборни тортади.

ОИВ инфекциясидаги мураккаб иммунологик жавоб реакцияларида тез ва секин ривожланувчи гиперсезувчанлик аллергия реакцияларининг ахамияти каттадир. Эҳтимол, айнан шу реакциялар иммунтанқислик кўринишларининг ҳозиргача ноаниқ механизмларини тушунтириб беради.

Аллергия касалликлари мавжуд ОИВ инфекцияли беморларда касалликнинг клиник давридан қатъий назар гистаминнинг миқдори назорат кўрсаткичидан ишонарли даражада юқори бўлиб ўртача $1,22 \pm 0,01$ мкмоль/л ($p < 0,001$) ни ташкил этди. Гистаминнинг энг юқори кўрсаткичлари CD4 лимфоцитларининг миқдори 500 хужайра/мкл дан ортиқ беморларда аниқланди, лекин унинг миқдори индивидуал кўрсаткичларнинг кенг чегаралиги, яъни 0,78 мкмоль/л дан 1,675 мкмоль/л гача бўлганлиги сабабли касалликнинг клиник даврларига нисбатан фарқланмади.

Таққослаш мақсадида ОИВ инфекцияли қўшимча бактериал (СБ), вирусли (СГ) касалликлар мавжуд беморларда гистаминнинг миқдори аниқланди. Қўшимча СБ бор ОИВ инфекцияли беморлар гуруҳида гистаминнинг миқдори $1,17 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,001$), СГ ли беморлар гуруҳида $1,27 \pm 0,07$ мкмоль/л ($p < 0,001$) ташкил этди. СГ ли ОИВ инфекцияли беморларда гистаминнинг миқдори CD4 лимфоцитларининг миқдорига нисбатан таққосланганда ҳамма гуруҳ беморларида унинг 4 мартадан ортиқ кўтарилганлиги аниқланди, лекин унинг энг юқори кўрсаткичлари CD4 лимфоцитларининг миқдори 200 хужайрадан/мкл кам бўлган беморларда аниқланди.

Кўшимча СГ ли беморларда гистамин миқдорининг юқорилигининг аниқланиши, ОИВ, ҳамда гепатит вирусларининг гистаминнинг кўтарилишига бўлган таъсиридан далолатдир. Иммун жавобда иштирок этувчи ҳар хил хужайраларда гистамин учун рецепторларнинг мавжудлиги, бу медиатор қатнашувчи кўп қиррали жараёнларнинг мавжудлиги гистаминни нафақат ОИВ инфекцияси, балким гепатитларда ҳар хил патологик реакцияларда ахамиятга эга бўлган омил деб қарашимизга сабаб бўлади.

Гистаминнинг ҳар хил кўшимча касалликлари қўшилган ОИВ инфекцияли беморларда CD4 лимфоцитларининг миқдorigа нисбатан ўрганилганда, ҳамма гуруҳ беморларида CD4 лимфоцитларининг миқдори ва касалликларнинг туридан қатъий назар кўтарилгани қайд этилди (Жадвал 1).

1-жадвал.

ОИВ инфекцияси кўшимча касалликлар билан кечганда гистаминнинг қиёсий миқдори

ОИВ инфекцияли беморлар гуруҳлари	ОИВ инф. Умумий гуруҳи	Аллергик касалликлар	СБ	СГ	Назорат
гистамин	1,29±0,04*** мкмоль/л	1,22±0,01*** мкмоль/л	1,17 ± 0,06*** мкмоль/л	1,27 ±0,07*** мкмоль/л	0,33±0,001 мкмоль/л

Изоҳ: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,01.

Гистаминнинг энг юқори кўрсаткичлари ОИВ инфекцияси СГ билан биргаликда кечганида қайд этилди.

Шундай қилиб, текшириш натижалари ОИВ инфекцияли беморларда гистаминнинг активлашиши организм биринчи навбатда одам иммунитет танқислиги вируси билан сенсibiliзация натижасида (чунки гистамин миқдорининг кўтарилиши касалликнинг белгиларсиз давридаёқ юзага келади) юзага келади деб тахмин қилиш имконини беради, ундан ташқари оппортунистик касалликларнинг қўзғатувчиларига ҳам сенсibiliзацияланади.

Эхтимол, ОИВ инфекциясида гистаминнинг ажралиши гомеостазни бир маромда ушлаб туриш, нерв ўтказувчанлиги ва микроциркуляцияни бошқаришдаги организмнинг умумий биологик реакциясидир. Гистаминергик тизимнинг иши, унинг вазифасини бошлашига тўртки бўлувчи, организмнинг индивидуал генетик ва ҳар хил муҳит омилларига боғлиқ.

Диссертациянинг «ОИВ/ОИТС касалигида баъзи макро- ва микроэлементлар миқдорининг ўзгариши» деб номланган етинчи бобида ОИВ инфекцияли беморлар сочида айрим макро ва микроэлементлар миқдорини ўрганишга бағишланган. 26 элемент аниқланган. Cl, Ca, K нинг

миқдори CD4 лимфоцитлар сонига нисбатан бўлинган ҳамма гурух беморларида ишончли даражада камайганлиги аниқланди. ОИВ инфекцияли беморлар умумий гурухида К ($138,1 \pm 14,8$ мкг/г) ($P < 0,01$) бўлиб 2.7 марта, биринчи гурух беморларида эса 6 марта камайганлиги қайд этилди. С1 нинг миқдори учала гурух беморларида камайиб, унинг энг кўп, 2 баробар камайганлиги ОИТС давридаги беморларда кузатилди. Са нинг 2 марта камайиши биринчи ва учинчи, кўтарилиши иккинчи, На 76% ОИВ инфекцияли беморларида аниқланиб, энг кўп пасайиши учинчи гурух беморларда кузатилди ($264,6 \pm 80,4$) ($P < 0,01$).

ОИВ инфекцияли беморларда калийнинг натрийга нисбати таҳлил қилинганда назоратга нисбатан 2 марта кўпайганлиги аниқланди. Бу нисбатнинг энг кўп бузилишлари СД4 лимфоцитларининг 500хужайра/мкл дан кўп миқдорда бўлганида кузатилиб, бу касалликнинг бошланғич давларидаёқ метаболизмнинг яққол ўзгаришлари юзага келганлигидан далолатдир.

ОИВ инфекциясининг ривожланиш жараёнида, К/На нисбати иккинчи ва учинчи гурух беморларида кўтарилганлиги аниқланди. ОИВ инфекцияли беморлар сочида К/Са ва К/С1 нисбатининг 2 марта пасайиши аниқланди, кучли пасайиши касалликнинг бошланғич ва кўтарилиши охири давларида қайд этилди.

ОИВ инфекцияли беморларда Na/С1 ва Na/Са нисбатининг кўтарилиши касалликнинг охири давларида 0.6 ни ташкил этган бўлса, беморлар сочида Са/С1 нисбати эса қўшимча касалликлар ва оппортунистик касалликлар қўшилган даврда 5 баробар пасайганлиги организм системаларининг бошқариш механизми мураккаблигини, диарея қўшилганида туз-сув алмашинувининг, ҳамда ошқозон-ичак тизими ишининг бузилишидан далолат беради. АРТ қабул қилаётган беморлар гурухида Са/С1 нисбатининг кўтарилганлиги, АРТ сиз гурухда эса унинг пасайганлиги аниқланди. Na/С1 нисбатининг кўрсаткичларида аналогик ҳолат қайд этилди, яъни АРТ қабул қилаётган беморлар гурухида кальций ва натрийнинг кўтарилганлиги билан боғлиқдир. АРТ ОИВ инфекцияли беморларда структур элементлар (Са и На) нинг концентрациясини кўтаради ва беморларнинг умумий ҳолатини яхшилайдди.

Маълумки, микроэлементлар ферментлар, оксиллар, гормонлар таркибига киради ва қон ҳосил бўлиш, антиоксидант, иммун тизимларига таъсир кўрсатади. Эссенциал микроэлементлар (Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr) таҳлили Znнинг иккинчи гурух ОИВ инфекцияли беморларда сал пасайганлигини ($157,0 \pm 6,90$) кўрсатди. ОИВ инфекцияли беморларнинг ҳамма гурухларида Fe нинг ишончли даражада ($23,4 \pm 0,90$) ($p < 0,05$) пасайганлигини, касалликнинг охири қўшимча касалликлар қўшилган, яъни цитокинлар дисбаланси кузатиладиган даврда кўпроқ пасайганлиги кузатилди.

Маълумки, тизимли яллиғланиш реакциясида қон плазмаси ион таркибининг ўзгариши цитокинларнинг танлаб таъсир этиш ҳаракатидандир.

Бунда темир ионларининг камайиши, лекин рух ионларининг кўтарилиши юзага келади, бактериал хужайранинг темир ионларини йўқотиши эса унинг пролифератив потенциалини пасайтириб беради (лактоферриннинг таъсири шунга асосланган). Иккинчи томондан рухнинг кўтарилши иммун тизим ишининг тўғри ишлаши учун муҳимдир, шу жумладан бу лимфоцитлар дифференциациясини таъминлаб берувчи биологик актив зардоб тимус омили – тимусда ҳосил бўладиган гормонларнинг биттасининг синтезланиши учун муҳимдир. (Симбирцев А.С., 2002.).ОИВ инфекцияли беморларда рухнинг кўтарилиши кузатилмади, бу эса Т-хужайравий иммуните пасайганлигидан далолатдир. Cu текширилган беморлар ҳамма гуруҳларида (5 марта) ишонарли даражада пасайганлиги ($5,6 \pm 2,4$ мкг/г) ($p < 0,001$) аниқланди. I нинг кўтарилганлиги биринчи гуруҳ беморларида 6 марта ($P < 0,01$) қайд этилди. Селеннинг ишонарли даражада танқислиги ($0,35 \pm 0,01$), Cr нинг ишонарли даражада $0,43 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) ОИВ инфекцияли беморларнинг ҳамма гуруҳлари аниқланди.

Шартли-эссенциал микроэлементлар (Ag, Au, Br, Co, Ni) ни текшириш Ag, Co, Au, Ni лар ҳамма гуруҳ беморларида пасайганлиги кўрсатди. Br биринчи гуруҳ беморларда ишонарли даражада кўтарилиб, иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларда 2 баробар пасайганлиги кузатилди $1,80 \pm 0,55$ ($p < 0,01$). Бром касалликнинг бошланғич даврида кўтарилиб CD4 лимфоцитлари билан тўғри боғланади ($r = 0,5$), ва бу боғлиқлик касалликнинг иккинчи ва учинчи даврларида, бромнинг миқдори пасайганда йўқолади. Маълумки, супероксиддисмутаза (СОД) эркин радикаллардан детоксикациялаш учун катта аҳамиятга эга, у структурасининг актив марказида Cu, Zn, Mn, Co ионларини сақлайди. Сунинг 5 марта, Co 3 марта пасайиши организм антиоксидант ва иммун тизими ишининг пасайишига олиб келади.

Шартли-токсик микроэлементлар (Sr, Ba, Hg, Sb, Cd, Rb, As, La, Sc, U) нинг тахлили, Srнинг ҳамма беморлар гуруҳларида кўтарилганлигини ($12,76 \pm 1,6$) ($p < 0,05$) кўрсатди. Ba нинг миқдори пасайганлиги 63% беморларда кузатилди. Hg, Sb, As, Cd, Rb лар ишонарли даражада ҳамма беморлар гуруҳларида қайд этилди. Қонда 90% дан ортиқ симоб, кадмий эритроцитлар билан боғланган (гемоглобин билан). Сурьма кичик дозаларда, мышьяк сингари физиологик жараёнларни кўчайтирувчи таъсирга эга бўлиб, иммунитетнинг ўсмага қарши таъсирини пасайтиради.

ОИВ инфекцияли беморларда аллергия ўзгаришларнинг касалликнинг эрта даврларида юзага келиши, бу беморларни даволашдаги долзарб муаммо бўлиб хизмат қилади. ОИВ инфекцияли аллергия касалликлар қўшилган (биринчи гуруҳ) ва аллергия касалликларсиз (иккинчи гуруҳ) беморлар сочларида макро ва микроэлементларнинг миқдорини ўрганиш Cl, Ca, Fe, Cu, Ni, Se, Cr ларнинг иккала гуруҳ беморларда назоратга нисбатан пасайганлигини кўрсатди.

Cl, Cr, Rb ларнинг кўпроқ пасайганлиги иккинчи гуруҳ беморларида аниқланди. Cu нинг кўпроқ пасайганлиги ОИВ инфекцияли беморлар

гурухида кузатилди. Адабиётдаги маълумотларга кўра эркин, биологик актив гистаминнинг инактивацияси актив марказида мис ни тутувчидиаминооксидазы (ДО) таъсирида юзага келади. Текширишлар натижасида ОИВ инфекцияли беморларда Cu нинг пасайиши кўтарилган гистаминнинг инактивациясига таъсир қилишини кўрсатади.

Br биринчи гурух беморларида ишонарли даражада паст ($P < 0,05$). Ишонарли даражада юқори ($P < 0,05$) ва иккинчи гурух беморларда нормада эди.

Антиретровирусли препаратларга нисбатан аллергик реакцияларнинг пайдо бўлиши, вируснинг дориларга нисбатан турғунликни пайдо қилиши беморларни даволашда қўшимча такомиллаштирувчи йўллари излашни тақозо этади.

Текшириш натижалари структур макроэлементлар Ca, Na, K нинг АРТ фонида кўтарилганлигини қайд этди. Эхтимол АРТ организм хужайра мембраналари потенциалини ишини яхшиланишига таъсирини кўрсатар. Cl миқдорининг пасайиши ошқозон ичак тизими ишининг бузилиши натижасидадир. Fe, Mn, Co, Br кўтарилиши, Cu, Se, Znларнинг пасайиши кузатилди. Йод АРТ фонида янада кўпроқ кўтарилди (3,2). Agнинг 2 марта ($P < 0,05$) кўтарилиши аниқланди. АуваNi ларнинг миқдори пастлигича қолди. Шартли-токсик микроэлементларнинг тахлили АРТ фонида Hg, As, Ba, Rb ларнинг сезиларсиз кўтарилганлиги қайд этилди.

ОИВ инфекцияли беморлар гурухларида ўрганилган макро ва микроэлементларнинг корреляцион тахлили қўйидагиларни кўрсатди: биринчи гурух беморларида макро ва микроэлементлар ўртасида 81 та тўғри боғлиқлик: кучли- 41 ва ўртача- 16.68; боғлиқлик йўқ (манфий): кучли -7, ўртача -23 боғлиқлик бор экан. Cu(-0,7), U(-0,7) билан кучли боғлар ва CD4-лимфоцитлар билан ўртача боғлар Cl(+0,5), Br(+0,6), Hb(-0,6), As(-0,6) ларда аниқланди ва заифлари K(+0,3), Na(+0,4), Se(-0,4), Zn(-0,3), Fe(-0,4), Ag(-0,4), Rb(+0,4) га.

2-гурухда ўзаро боғларнинг миқдорини биринчи гурух билан таққослаганда камайиши аниқланган. Ҳаммаси бўлиб, ижобий боғлардан 23 та кучли ва 11 та ўртачаси аниқланган. Манфий: макро ва микроэлементлар орасида кучли боғлар йўқ, 10 та ўртачаси бор. 1 та ижобий боғ Hb (+0,5) CD4-лимфоцит кўрсаткичлари билан ва 8 та манфий боғлар Na (-0,3), Cl(-0,5), K(-0,5), Br(-0,3), Rb (-0,5), Sb(-0,4), I (-0,5), Ia (-0,3), As(-0,5) билан. Биринчи гурух билан таққослаганда кучли ва ўртача ўзаро боғлиқликлар миқдори икки марта камайди. CD4 лимфоцитлар билан манфий боғларни миқдори ортди ва мусбатларники камайди.

3 гурухда макро ва микроэлементларни орасида 9 та кучли боғлар ва 15 та ўртача ижобий боғлар аниқланган. U билан ижобий боғлар миқдори биттагача (+0,5) камайди, ҳамда орасида заиф манфий Sc, Mn, Fe, Co, Se, Br, I билан ва 1 та ўртача ижобий Cu (+0,5) ҳамда манфий Hb (-0,6) бўлган CD4 лимфоцитлар билан манфий боғлар 9,8 гача ортди. Ҳар хил гурухлардаги ўзаро боғлиқликларни таққослашда симптомсиз кечадиган гурухларда ОИТС

босқичидаги гурухдан фарқли равишда боғлар сони 4,5 марта камайган, яна бунда кучли боғларни камайишига ҳамда ўртача ва заиф боғларни камайиши ҳисобиға, учинчи гурухда боғлар кучини пасайиши содир бўлади.

Шундай қилиб, биз томонимиздан ўтказилган тадқиқотлар ОИВ-инфицирланганларда иммунтанқисликни ривожланишиға олиб келадиган сув-туз балансини ва антиоксидантли тизимни дизадаптациясида ўз аксини топадиган макро ва микроэлементларнинг миқдорини ўзгаришини камайиш томонига ўзгарганини кўрсатди.

ХУЛОСА

1. ОИВ инфекциясининг жадаллашиш жараёнида аллергик касалликлар (касалликнинг иккинчи клиник даврида 18,8% учинчи ва тўртинчи клиник даврларида 40,6%), сурункали гепатит (иккинчи клиник даврда 16,7%, учинчи клиник даврда 63,2% ва тўртинчи клиник даврда 69,7%), сил касаллиги (иккинчи клиник даврда 8,3%, учинчи клиник даврда 10,5%, тўртинчи клиник даврда 39,5%), кандидоз (25%, 60,5%, 55,3%), нафас олиш органлари патологияси (иккинчи клиник даврда 58,3%, учинчи клиник даврда 49,9% ва тўртинчи клиник даврда 60,3%), марказий нерв системаси касалликлари билан касалланаётган беморларнинг сони тобора ортиб бормоқда.

2. ОИВ инфекцияли беморларда аллергик ҳолатлар 29% қичитқи, 18% нафас йўли органлари патологияси аллергик кўринишлар билан, 15% аллергик ринит, 13% дориларға нисбатан аллергия, 11% аллергик дерматит, 7% овқатға аллергия, 8% поллиноз кўринишида намоён бўлди.

3. Чангли, маиший ва озиқ-овқат аллергенлари билан ўтказилган тери синамаларининг натижаларига кўра тез юзаға келадиган гиперсезгирлик даражаси СД4 лимфоцитларининг камайиб бориш жараёнида пасайиб боради.

4. Тез юзаға келадиган гиперсезгирликни текшириш натижаларига кўра касалликнинг иккинчи, учинчи ва тўртинчи клиник даврларида туберкулинға нисбатан 92% -та анергия ҳолати юзаға келади, бу эса Т-хужайравий иммунитет танқислигидан далолат беради.

5. ОИВ инфекциясининг белгиларсиз кечиш давридан тортиб тўртинчи клиник давригача *Candida albicans*ға нисбатан антитаначаларнинг кўпайиши аниқланди, бу кандидоз ривожланишининг прогностик белгиси бўлиб хизмат қилади.

6. ОИВ инфекцияли беморларда IgE нинг ўртача ортиши касалликнинг ҳамма клиник даврларида кузатилди: бу кўрсаткич касалликнинг белгиларсиз кечиш даврида 53.8%, иккиламчи касалликлар кўшилиш даврларида 60% ва ОИТС даврида 53.3% ташкил этди

7. ОИВ инфекцияли аллергозли беморларда IgE ошиши (83%, 66%, 54%), сурункали гепатитли беморларда (62,5%, 77,3%, 42,8%), сил

касаллиги билан касалланган беморларда (66,7.%, 75%, 0%) касаллик даврларига мос равишда кузатилди.

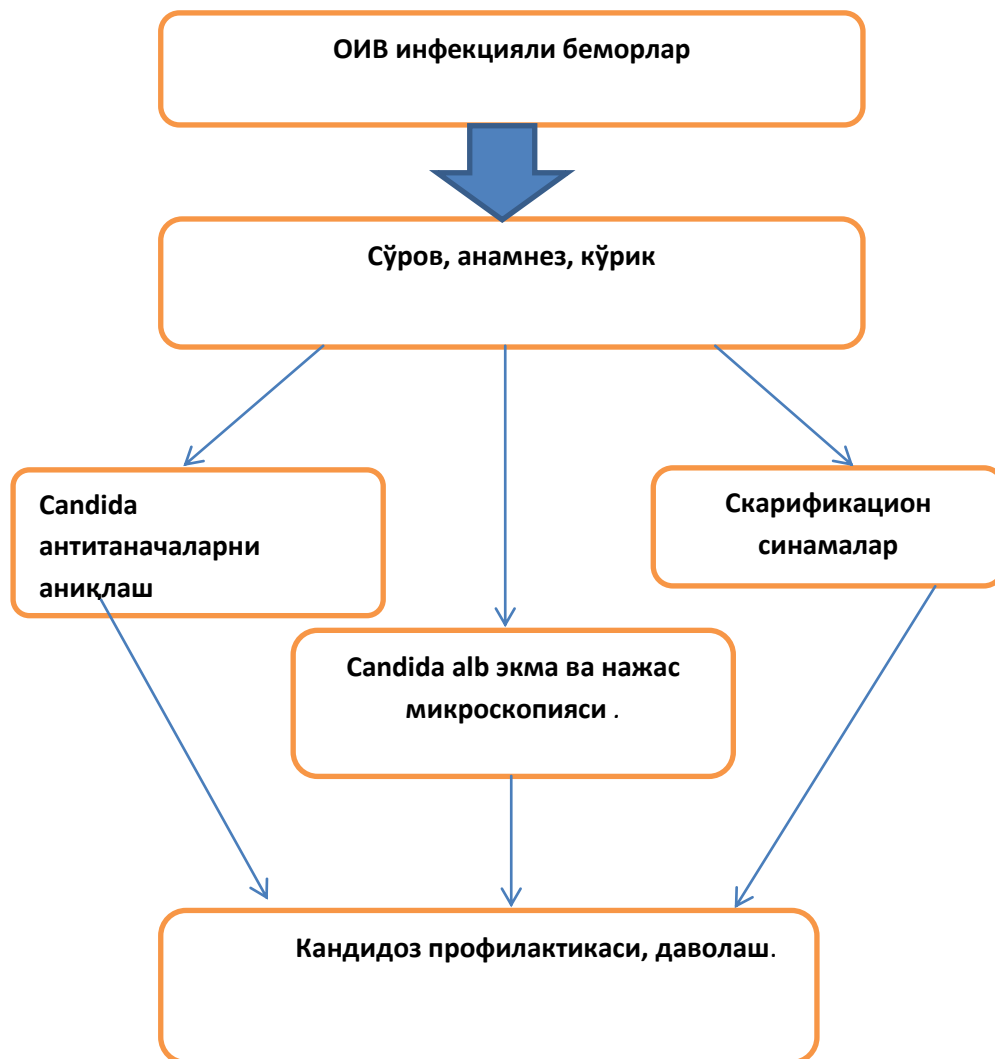
8. Биринчи марта АРВ препаратларга нисбатан дори аллергиясида IgE нинг танқислиги аниқланди, буни беморларга АРТ буюришда инобатга олиш керак.

9. Қўшимча, оппортунистик касалликлар ва СД4 лимфоцитларинг абсолют миқдоридан қатъий назар ҳамма ОИВ инфекцияли беморларда гистамин миқдорининг кўпайиши кузатилди.

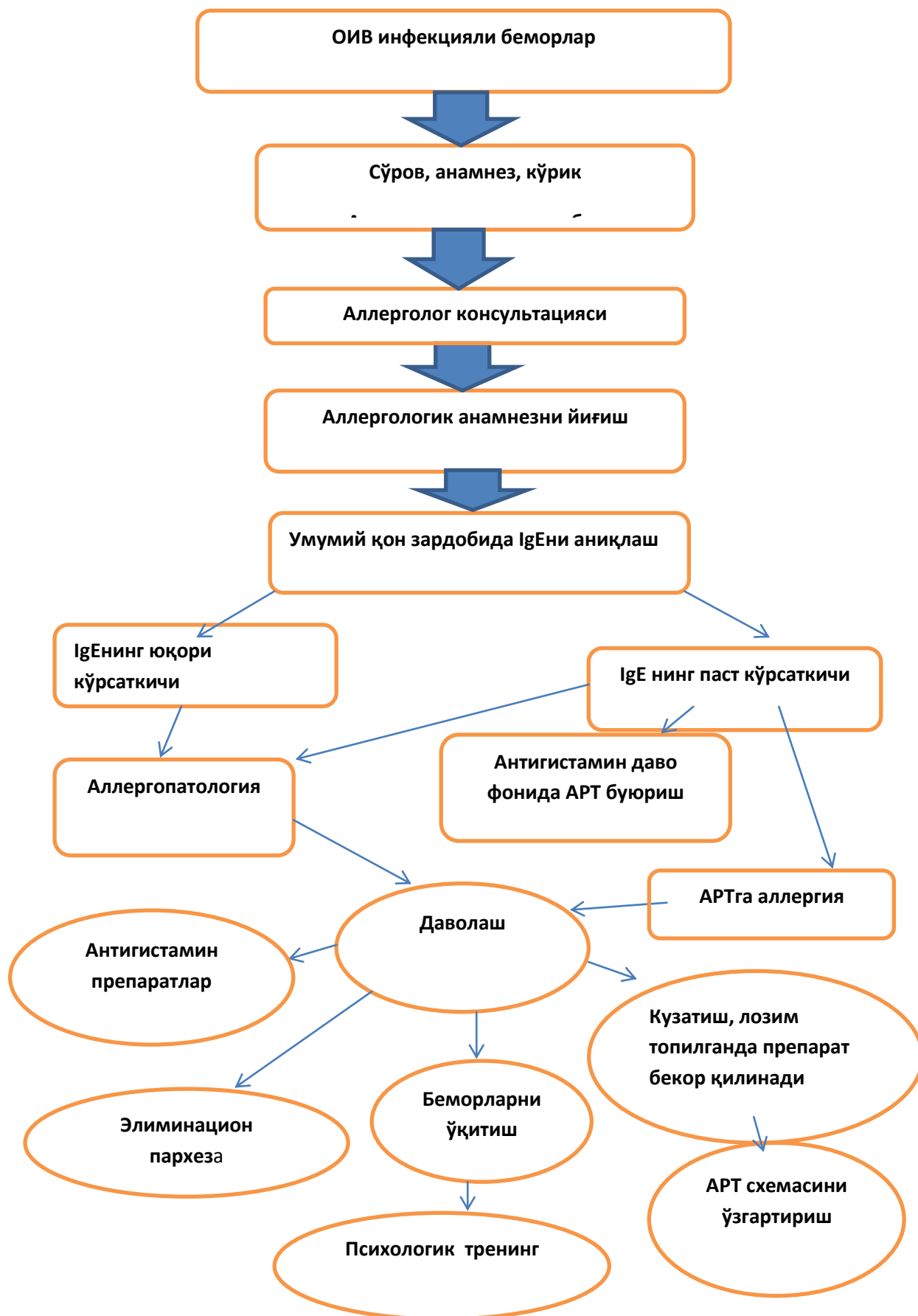
10. ОИВ инфекцияли беморларда сув-туз баланси ва антиоксидант системасининг бузилишлари макроэлементлар (Cl, Ca, K, Na), эссенциал (Fe, Cu, Se, Zn, Cr, Co), ҳамда токсик микроэлементлар (Sc, Rb, Sb, Cd, Hb, As) танқислигида намоён бўлди.

11. ОИВ инфекцияли беморларда касалликнинг ривожланиш жараёнида микроэлементлар ва СД 4 лимфоцитлари орасида корреляцион боғлиқлик 3 марта камайиши (бошланғиш даврда 41 ва ОИТС даврида 13 кучли боғлиқлик) организмнинг адаптационимконияти узилиб бораётганлигидан далолат беради.

ОИВ инфекцияли беморларни кандидозга текшириш ва даволаш алгоритми



Аллергопатологияли ОИВ инфекцияли беморларни текшириш ва даволаш алгоритми



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.27.06.2017.Tib.50.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ
ЦЕНТРЕ ИММУНОЛОГИИ И ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ

АХМЕДЖАНОВА ЗУЛЬФИЯ ИСМАИЛОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ИММУНИТЕТА И АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ
ВИЧ/СПИД**

14.00.36. – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № В 2017/7.1DSc/Tib.

Диссертация выполнена в Республиканском научном Центре иммунологии.

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

Научный консультант: **Заляalieва Марьям Валиахмедовна**
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Нуралиев Неккадам Абдуллаевич**
доктор медицинских наук, профессор
Юлдашев Кахрамон Холдарович
доктор медицинских наук, доцент
Гулямов Нарман Гулямович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Кубанский государственный медицинский университет

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.50.01 при Республиканском научном центре иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100070, г.Ташкент, ул. Я. Гулямова,74. Тел/факс.: (99871) 233-08-55; e-mail: immunology@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского научного центра иммунологии (зарегистрирована за №) (Адрес: 100070, г. Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74).Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2017 года).

Т.У. Арипова

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

З.С. Камалов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

А.А.Исмаилова

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время пандемия ВИЧ/СПИД, несмотря на предпринимаемые меры противодействия, продолжает активно развиваться. В 1999-2005 годы развитие эпидемии ВИЧ поддерживалось за счет потребителей инъекционных наркотиков, однако с 2005 года произошла активация полового пути передачи, увеличился удельный вес женщин и детей среди ВИЧ-инфицированных. ВИЧ/СПИД заболевание представляет собой важную социально-экономическую проблему, поскольку охватывает наиболее активное трудоспособное население. На сегодняшний день в мире не менее 36,7 млн человек ВИЧ инфицированы.

Оппортунистические инфекции и сопутствующие заболевания, присоединяющиеся к ВИЧ-инфекции по мере прогрессирования заболевания ведут к потере трудоспособности и инвалидизации. Антигены вируса иммунодефицита человека, грибов, микобактерий туберкулеза являются средствами для развития аллергических реакций. В развитых странах 1/3 населения страдает аллергическими болезнями, что представляет большую социальную и экономическую проблему. Внедренная антиретровирусная терапия оказалась недостаточно эффективной на первых этапах применения, однако последующее применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) повысило действенность лечения ВИЧ-инфицированных лиц, увеличило продолжительность и повысило качество их жизни. Однако АРВТ имеет большое количество побочных эффектов, в том числе аллергических. С каждым годом становится все более очевидным связь распространения ВИЧ-инфекции, эффективностью применения ВААРТ, побочными эффектами, в частности аллергическими и индивидуальными особенностями определенных индивидуумов.

В годы независимости в республике проведены коренные изменения системы здравоохранения, осуществлена широкомасштабная работа по оказанию качественной медицинской помощи. В результате проводимых мероприятий, достигнуты значительные результаты по профилактики ВИЧ-инфекции. Наряду с этим, имелись проблемы в системе здравоохранения. Среди них актуальны изучение клинико-эпидемиологической ситуации, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы определены задачи «обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения». Исходя из этого, особое внимание уделяется укреплению здоровья населения и профилактики распространения, снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в Законе Республики Узбекистан № ЗРУ-353 от 23.09.2013 г. «О противодействии распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита

человека (ВИЧ-инфекция)», Постановление Президента Республики Узбекистан от 26 декабря 2008 года № ПП-1023 «О дополнительных мерах по повышению эффективности противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан» и приказ от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования по изучению взаимосвязей показателей иммунитета и аллергореактивности при ВИЧ-инфекции проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе Centers for Disease Control and Prevention (США), Division of Clinical Immunology and Allergy, University of Naples Federico II (Италия), Department of Molecular Virology, Faculty of Medicine, The Hebrew University (Jerusalem), Institut Curie and Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Франция), Laboratory of Immunology, University Clinic for Infectious Disease M, Rigshospitalet (Дания), Department of Medical Microbiology and University of Liverpool (Англия), Initiative for Vaccine Research (Швейцария), Институт иммунологии (Россия), НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Пастера (Россия), Институт цитологии и генетики (Россия), Республиканский Центр по борьбе со СПИДом (Республика Узбекистан), НИИ вирусологии (Республика Узбекистан), Республиканский научный центр иммунологии (Республика Узбекистан).

В мире по изучению развития, лечения и мерам направленным на предупреждение развития ВИЧ/СПИД заболевания получены следующие научные результаты: у ВИЧ - инфицированных чаще, чем у ВИЧ-негативных лиц встречаются аллергии, в частности, они чаще дают аллергические реакции на лекарства (Division of Clinical Immunology and Allergy, University of Naples Federico II, Italy); определен дисбаланс между Th1- и Th2-цитокинами у ВИЧ-инфицированных и способность HIV-1 gp120 стимулировать высвобождение гистамина, ИЛ-4 и ИЛ-13 из базофилов (Department of Molecular Virology, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem); доказано, что Th2-иммунный ответ, опосредованный секрецией ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, является ключевыми звеньями в патогенезе atopических заболеваний (Department of Molecular Virology, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem); определено, что иммунологическое воспаление по Th2-типу, опосредованное цитокинами, является сигналом для образования IgE (Laboratory of Immunology, University Clinic for Infectious Disease, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark).

В настоящее время на мировом уровне изучению ВИЧ-инфекции, ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям: раннее выявление ВИЧ у лиц и, следовательно, раннее начало лечения, а также совершенствование подходов к выбору тактики АРВТ, направленных на снижение риска формирования резистентности к АРВ-препаратам, повышению продолжительности и качества жизни ВИЧ-инфицированных, исследовать изменения работы иммунной системы, повысить уровень профилактических мероприятий, изыскать новые патогенетически обоснованные методы диагностики и лечения.

Степень изученности проблемы. Глобально, по крайней мере 60 миллионов человек были заражены вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ 1), большинство которых разовьет приобретенный синдром иммунной недостаточности (СПИД), приводящий к огромной заболеваемости и смертности (Ostrowskietal., 2006). ВИЧ инфекция характеризуется постоянным виремией и прогрессивным снижением числа и в функции CD4 лимфоцитов (Kaufmannetal., 2003). Прогрессия ВИЧ-инфекции вызывает хронические изменения в иммунной системе, постепенное увеличение антител IgE. Th1 производят цитокины, которые стимулируют быстрое увеличение CTLs. Одним из основных компонентов оценки В-системы иммунитета при ВИЧ-инфекции является определение иммуноглобулинов G, M, A, E в сыворотке крови (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

В настоящее время выявлено, что одними из первых проявлений ВИЧ-инфекции могут быть аллергические реакции, высыпания на вирус иммунодефицита на бессимптомной стадии заболевания (70%)(Хаитов Р.М. с соавт., 2000). Возможно, что индукция Th2 синтеза цитокина (Th2) и постепенное увеличение интерлейкина 4 (IL-4) и IgE при ВИЧ 1 инфекции является аллергическим ответом на ВИЧ 1 белок. Предлагают, что ВИЧ 1 участвует в двухаспектном нападении на человеческую иммунную систему: это заражение Th2, макрофагов и gp120 вируса вызывает аллергию (Beckeretal., 2004). При длительной персистенции вируса происходит критически быстрое укорочение теломер в обоих субпопуляциях лимфоцитов, как в CD4+, так и в CD8+, что сказывается на неспособности адекватно отвечать на вирусные антигены и приводит к резкому ухудшению течения заболевания (Институт цитологии и генетики СО РАН, Россия). По мере прогрессирующего снижения CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются поражения кожи и слизистых, вызванное представителями условно-патогенной микрофлоры. Антигены ВИЧ, а также сопутствующие инфекции и маннопротеины дрожжевых грибов способны вызывать индукцию IgE-антител, способствуя тем самым развитию гиперчувствительности немедленного типа к аллергенам из них. Важнейшим механизмом влияния грибов рода кандиды является воздействие на показатели иммунологической реактивности (КГМУ, Россия).

В Узбекистане, как и в других странах проведены исследования определяющие кандидоз одним из первых оппортунистических микозов,

наиболее часто встречающихся при ВИЧ-инфекции, появление и прогрессирование симптомов кандидоза может указывать на переход в следующую стадию (Покровский В.И., 2000; Залялиева М.В., 2005; Даминов Т.А., 2010; Саидалиев С.С. и соавт. 2014). Многие виды грибов могут вызвать микогенную аллергию, под которой понимают клинические проявления аллергических реакций, которые развиваются вследствие контакта с определенными аллергенами грибов (Новиков П.Д. и соавт., 2004). Инфекции ВИЧ сопутствует эпидемия туберкулеза, при этом изменяет клиническое течение туберкулеза. ВИЧ-позитивные больные туберкулезом часто страдают и умирают от других ВИЧ-ассоциированных заболеваний (Покровский В.В., 2003; Атабеков Н.С., 2010; Хазова Е.Ю., 2012).

При ВИЧ инфекции наиболее изучены изменения в иммунной системе и инфекционный синдром. Аллергологические аспекты иммунобиологических особенностей патогенеза ВИЧ-инфекции малоизученны, особенно на фоне АРВТ. Вопросы сопутствующих заболеваний, аллергологической реактивности, с учетом микроэлементного статуса ВИЧ-инфицированного, единичны. Все это явилось основанием для проведения данной работы.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высших образовательных и научно-исследовательских учреждений, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнялось в рамках научно-исследовательских работ Республиканского научного центра иммунологии МЗ РУз: ФА-ФЗ-Т 159 «Биологические эффекты, возникающие на разных стадиях ВИЧ-инфекции при аллергиях, СПИД - индикаторных заболеваниях и их роль в прогрессировании болезни».

Цель исследования провести комплексную оценку некоторых иммунологических параметров аллергической реактивности, микроэлементного состава на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания.

Задачи исследования:

изучить распространенность и частоту встречаемости оппортунистических инфекций, сопутствующих заболеваний по мере прогрессирования ВИЧ/ СПИД заболевания;

изучить клинические проявления аллергии у ВИЧ - инфицированных пациентов и структуру гиперчувствительности на бытовые, пыльцевые, грибковые и другие аллергены на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания;

определить сенсibilизацию и уровень антител к Candidaalb. на разных стадиях ВИЧ-инфекции;

выявить особенности гиперчувствительности замедленного типа к туберкулину на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания;

изучить динамику уровня IgE у ВИЧ-инфицированных в зависимости от содержания CD4 лимфоцитов при сопутствующих заболеваниях;

исследовать содержание гистамина на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания;

оценить концентрацию макро- и микроэлементов в волосах у ВИЧ-инфицированных;

провести корреляционный анализ между абсолютным содержанием CD4 лимфоцитов и показателями макро- и микроэлементов.

Объект исследования - 628 ВИЧ-инфицированных пациентов и 60 практически здоровых лиц.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка ВИЧ-инфицированных пациентов для иммунологических исследований, волосы для определения макро- и микроэлементного состава.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, иммунологические, аллергологические, микробиологические нейтронно-активационные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в Узбекистане изучена структура аллерго-заболеваний у ВИЧ-инфицированных на разных стадиях заболевания;

проведена оценка гиперчувствительности немедленного и замедленного типа и показана роль сенсибилизации к грибам рода *Candida albicans*, туберкулину в прогрессировании ВИЧ-инфекции;

выявлено повышение содержания гистамина на разных стадиях ВИЧ/СПИД-заболевания;

проведена комплексная оценка содержания макро- и микроэлементов у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от абсолютного содержания CD4-лимфоцитов;

выявлен дефицит IgE при лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных;

проведен корреляционный анализ между макро-микроэлементами, CD4-лимфоцитами, выявил динамику взаимосвязей по мере прогрессирования ВИЧ/СПИД-заболевания.

Практические результаты исследования:

полученные результаты позволяют своевременно дифференцировать клинические проявления аллергозов при ВИЧ-инфекции и проведение своевременной коррекции;

сенсибилизация к грибам рода *Candida albicans* является прогностическим маркером перехода ВИЧ/СПИД – заболевания из одной стадии в другую, дает возможность ранней адекватной коррекции кандидоза;

выявленная анергия к туберкулину показала, что по результатам пробы Манту нельзя диагностировать туберкулез у ВИЧ-инфицированных;

установлено, что иммунодефицит по IgE может служить критерием аллергической реакции на лекарственные препараты, включая АРВТ;

нарушения макро- и микроэлементного баланса с начальных стадий заболевания обосновывают необходимость коррекции водно-солевого обмена и антиоксидантной системы.

Достоверность научных результатов обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных

результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования позволяют по новому взглянуть на роль оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний в развитии аллергозов при ВИЧ-инфекции, механизм развития лекарственной аллергии на фоне дефицита IgE при ВИЧ инфекции может служить обоснованием для теоретических исследований в этом направлении в будущем. Сенсибилизация к *Candida albicans* и анергия на туберкулин имеют важное значение в раскрытии механизмов грибов и микобактерий туберкулеза в сенсибилизации организма на фоне прогрессирования иммунодефицита.

Выявление особенностей клинического течения ВИЧ/СПИД-инфекции и проявления аллергической реактивности создают условия для выбора оптимальных вариантов диагностики и лечения. Проведение соответствующих терапевтических мер путем использования антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции, своевременного прогнозирования оппортунистических заболеваний и выявления предрасположенности к аллергическим реакциям к лекарственным средствам создают условия для повышения качества жизни пациентов. Разработанный диагностический алгоритм раннего выявления и выбора методов лечения пациентов с ВИЧ/СПИД будет способствовать увеличению их продолжительности жизни и снижению инвалидизации, обеспечив тем самым социальные и экономические выгоды для общества.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационного исследования взаимосвязи определенных параметров иммунитета и аллергореактивности при ВИЧ/СПИД:

Полученные результаты по исследованию различных параметров иммунитета в зависимости от клинического состояния на разных стадиях заболевания оформлены и утверждены методические рекомендации «Показатели иммунного статуса на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания» (заключение Министерства здравоохранения № ВН-д/39 от 31 декабря 2014 года). Выше названные методические рекомендации дают возможность ранней диагностики, клинического течения, выбора оптимального варианта лечения при ВИЧ/СПИД заболевании;

по созданному алгоритму диагностики и тактики ведения больных с ВИЧ/СПИД заболеванием позволяющему проводить догоспитальную диагностику ВИЧ-инфекции, оптимизировать ведение больных научные результаты внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Республиканского и Городского Центров по борьбе со СПИДом, Республиканского научного центра иммунологии (заключение Министерства здравоохранения № ВН-д/39 от 31 декабря 2014 года). Внедренные результаты широко применяются при оптимизации

проблем диагностики, лечении, ухода и при поддержке ОИВ/ОИТС инфицированных больных

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на научно-практических конференциях, конгрессах и симпозиумах: на 15 международных и 9 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в 41 научная работа, из них-1 монография, 13 журнальных статей, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций в том числе 10 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 164 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

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

В первой главе **«ВИЧ-инфекция, её взаимосвязь с аллерго-реактивностью и микроэлементами»** диссертации представлены анализ современной литературы по ВИЧ/СПИД заболеванию, проблемы аллергозов, роли реактивных антител (IgE), гистамина, микроэлементозов.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования, использованные у ВИЧ-инфицированных пациентов»** диссертации дана общая характеристика 628 ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на учете в Республиканском и Городском Центрах по борьбе со СПИДом МЗ РУз за период 2007-2014 гг. Диагноз ВИЧ-заболевания был установлен лабораторно методами ИФА, иммуноблота, ПЦР. Исследования CD4-лимфоцитов проводили в лаборатории РЦ по борьбе со СПИДом на проточном спектрофлюориметре (зав. лаб. Исаева Г.Н., дир. д.м.н., проф. Атабеков Н.С.) Обследованные пациенты были разделены в зависимости от абсолютного числа CD4 лимфоцитов на три группы (1 группа - CD4>500 кл/мкл, 2 группа - CD4-200-499 кл/мкл, 3 группа - CD4<200 кл/мкл).

В работе использовали иммунологические методы: определение IgA, M, G(Манчини), антител к кандиде набором ИФА (ф-ма « Вектор Вест»). Аллергологические методы включали скарификационные пробы на набор аллергенов, состоящих из пылевых, грибковых, бытовых и пищевых аллергенов (ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (Москва) и НИК МикроВита, туберкулин («СПб НИИ вакцин и сывороток»), определение IgE

методом ИФА (ООО «Хема-Медика»), гистамина (метод С.А. Мещяриковой) на спектрофлуориметре - F96(LTD Китай) (ЦНИЛ ТМА с.н.с. Комарин А.С.). Микробиологические исследования на *Candida alb.* проводили в (НИИЭМИЗ, лаборатория иммунология паразитозов д.м.н. Осипова С.О.). Микроэлементы в волосах определяли нейтронно-активационным методом (Институт Ядерной Физики, с.н.с. Данилова Е.А.) Статистическую обработку проводили на РС IBM с помощью пакетов прикладных программ [MSExcel. 2002, Statistica 6.0].

В третьей главе **«Исследование некоторых оппортунистических, сопутствующих заболеваний на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов»** диссертации показан результат проведенного изучения распространенности и частоты встречаемости оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний на разных стадиях ВИЧ/СПИД заболевания. По нашим данным наиболее часто при ВИЧ/СПИД заболевании встречались: ХГ (16,7% на второй стадии, 63,2% на третьей стадии, 69,7% на четвертой стадии), ХБ (25% на второй стадии, 28,9% на третьей стадии, 28,9% на четвертой стадии заболевания), ТВС (8,3% на второй стадии, 10,5% на третьей стадии, 39,5% на четвертой стадии), кандидоз (25%, 60,5%, 55,3%), аллергические проявления (18,8%, 40,6%, 40,6%), неврологические (7,9%; 44,7%), повышение как реактивной, так и личностной тревожности в 1,5 и 1,2 раза по сравнению с практически здоровыми людьми, низкая стрессоустойчивость в 86% случаев.

Таким образом, учитывая высокую предрасположенность к заражению оппортунистическими инфекциями, постоянную антигенную стимуляцию вирусами, бактериями и грибами можно говорить о том, что у пациентов развивается инфекционно – аллергический фон. Одним из важных факторов развития аллергозов, являются поражения кожи и слизистых, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Исследования, в которых бы изучалась симптоматика аллергозов при ВИЧ-инфекции и влияние бактериальных, грибковых патогенов, АРВТ на аллергическую реактивность малочисленны и не описаны по стадиям заболевания.

В четвертой главе **«Аллергологические исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов»** диссертации освещены исследования реакции гиперчувствительности немедленного типа у 100 ВИЧ-инфицированных пациентов (64 женщины и 36 мужчин). В результате опроса и осмотра установлено, что у ВИЧ-инфицированных в 22,9% выявляются аллергозаболевания, начиная с начальных стадий. В структуре аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных выявлено: в 29% – крапивница, в 17%- аллергический бронхит, в 15%-аллергический ринит, у 13%-лекарственная аллергия, у 11%- аллергодерматит, в 7%- пищевая аллергия, в 8%- поллиноз, 1%- БА.С начала применения АРВ терапии, возросло количество случаев лекарственной аллергии.

Всем пациентам были проведены скарификационные аллергопробы на набор аллергенов, состоящих из пылевых, бытовых, пищевых, грибковых

аллергенов (пыльца сорных трав и подсолнечника; одуванчик; говядина; коровье молоко; целые куриные яйца; пшеничная мука; рисовая крупа; лимон; библиотечная пыль; домашняя пыль; перо подушки; волос человека; собака; кошка; таракан). На 1 и 2 клинических стадиях интенсивность ГНТ не отличалась от общей популяции. На третьей клинической стадии на разнотравье был выявлен довольно значительный размах индивидуальных значений от отсутствия реакции ГНТ до резко положительной. У 33,3% пробы были отрицательны. У 44,4%-умеренные и у 22,2%-ярко выраженные. Наиболее высокие реакции выявлены на грибы рода кандиды, у 33,3% реакция была ярко выраженная, у 22,2% слабо положительная, и в одном случае умеренная. Учитывая, что кандиды являются фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции у этих пациентов, можно ожидать, более быструю прогрессию заболевания.

В четвертой стадии заболевания несмотря на довольно высокий уровень IgE реакция ГНТ регистрировалась ниже, что связано со снижением CD4 лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Анализ результатов на бытовые аллергены показал довольно низкую чувствительность почти на все бытовые аллергены, слабо положительная реакция наблюдалась на шерсть собаки, в 2 случаях на шерсть кошки, в 2-на библиотечную пыль только в одном случае была положительная реакция на домашнюю пыль, на перо подушки и волосы.

Среди СПИД-индикаторных заболеваний наиболее часто встречается туберкулез, который является одной из основных причин смертности среди ВИЧ-инфицированных. (Dreen R.A. et al., 2004; Губкин М.Ф. и др., 2007). Пробы на туберкулин проведены у 100 ВИЧ-инфицированных пациентов (мужчин 27%, женщин 63%, контроль- 20 практически здоровых лиц, группа сравнения - 25 больных туберкулезом). Пробы на туберкулин были положительными у 8 практически здоровых лиц (40%), у 3 была анергичная реакция (15%), у 9-слабоположительная (45%). В группе сравнения положительная реакция была у всех больных туберкулезом. Отсутствие реакции на туберкулин отмечалось у 92,5% ВИЧ-инфицированных пациентов, положительная реакция была у 7,5%. Два пациента с положительной реакцией перенесли ранее туберкулез. Положительная реакция на туберкулин в I клинической стадии была у 2%, во II – у 1%, в III-IV стадиях у всех пациентов выявлялась анергичная реакция. У 2 пациентов в II и III клинических стадиях с положительной реакцией уровень CD4 составлял 263 и 364, а у 2 пациентов в I клинической стадии с более выраженной реакцией – 933 и 663. В настоящее время внутрикожные пробы на туберкулин, представляют собой единственный тест *in vivo*, который дает информацию для последующего решения диагностической оценки состояния пациента. Оценка роли ГЗТ при ВИЧ - инфекции имеет свои особенности. По результатам пробы Манту нельзя оценивать состояние ВИЧ-инфицированных в отношении диагностики туберкулеза, так как снижение показателей CD4-лимфоцитов положительно коррелирует с анергичной

реакцией на туберкулин, что согласуется с литературными данными (Becker Y, 2004).

Клинические формы кандидоза у ВИЧ - инфицированных разнообразны, наиболее часто встречаются кандидозы полости рта. ГЧНТ на аллерген Кандиды показало положительный результат в 18,5% на второй стадии, в 25,6% на третьей стадии, и в 28,5% на четвертой стадии, что свидетельствовало о развитии кандидоаллергии 1 типа. Т. е. у ВИЧ-инфицированных пациентов на бессимптомной стадии, когда еще не проявлялись клинические признаки кандидоза, реакция была положительной. Внутрикожное тестирование аллергеном *Candida* может служить показателем начала развития, прогрессирования различных форм кандидоза при ВИЧ-инфекции, а значит и может служить прогностическим маркером перехода ВИЧ/СПИД заболевания из одной стадии в другую.

Миграция патогенов *Candida albicans* через слизистую оболочку кишечника в кровь рассматривается как основной механизм распространения для кандидозов при иммунодепрессивных состояниях (Залялиева М.В., Агзамова Л.С., Осипова С.О., 2005)). Исследование микробиоты кишечника на разных стадиях заболевания выявило наличие грибов рода Кандида в бессимптомной стадии заболевания у 30,0% ВИЧ-инфицированных, в стадии вторичных проявлений – у 70,8%, и в стадии СПИДа – у 90% больных. С большой частотой у всех больных высевались *C. albicans*. Присутствие антител кандиды является хорошим индикатором иммунной реакции хозяина на инфицирование *C. albicans*. Исследование наличия антител к грибам рода Кандида у ВИЧ-инфицированных выявило антитела класса IgG на всех стадиях ВИЧ-инфекции с разной частотой. В бессимптомной стадии заболевания специфические IgG антитела к грибам рода Кандида в диагностическом титре выявлялись у 34,1% ВИЧ-инфицированных. В низких титрах выявлялись у 13,6% и были отрицательными у 52,3% обследованных. В стадии вторичных проявлений антитела в диагностическом титре выявлялись у 54,1% обследованных, в низких титрах у 10,8% лиц и были отрицательными у 35,1% ВИЧ-инфицированных. В стадии СПИДа антитела в диагностических титрах выявлялись у 80,0% больных, в низких титрах у -1 (10,0%) больного и были отрицательными у одного (10,0%) больного. На всех стадиях ВИЧ-инфекции по мере прогрессирования заболевания наблюдается нарастание титра IgG-антител к грибам рода Кандида на фоне гиперпродукции IgG и IgE, сопровождающееся развитием различных форм кандидоза.

Таким образом у ВИЧ-инфицированных выявляются нарушения аллергореактивности, выражающееся в проявлении аллергозаболеваний, с начальных стадий заболевания. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции изменяется частота и выраженность сенсибилизации на аллергены различной природы. Отмечено нарастание поливалентной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам с одновременным снижением интенсивности кожных проб и числа гиперэргических реакций, повышение процента положительных

кожных проб на кандиду. По результатам пробы Манту нельзя оценивать состояния ВИЧ-инфицированных в отношении диагностики туберкулеза.

В пятой главе **«Содержание иммуноглобулина Е при ВИЧ/СПИД заболевании в ассоциации с различными сопутствующими патологиями»** диссертации представлены результаты изучения содержания IgE у 118 ВИЧ - инфицированных пациентов. Анализ показателей IgE в общей группе ВИЧ-инфицированных выявил, что в среднем содержание IgE было достоверно повышено и составило в среднем $161,97 \pm 22,4$ МЕ/мл, что достоверно превышало данные контрольной группы. Необходимо отметить широкий разброс индивидуальных значений содержания общего IgE у ВИЧ-инфицированных от 0 до 999 МЕ/мл. Сравнение средних показателей IgE в различных группах ВИЧ-инфицированных больных показало, что наибольшая концентрация IgE наблюдалась в группе больных с содержанием CD4 лимфоцитов меньше 200 кл/мл, а в 1 и 2 группах IgE был повышен в равной степени, но в связи с широким размахом индивидуальных значений, достоверных различий в содержании IgE на разных стадиях ВИЧ-инфекции нами не обнаружено. Высокий уровень общего IgE, является следствием сенсibilизирующего влияния антигенов ВИЧ на развитие инфекции, патогенез которой в таких случаях, приобретает черты аллергического (аутоаллергического) процесса.

Анализ показателей IgE по группам показал, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4 в 1 группе, IgE был ниже контроля в 46,2%, выше в 53,8%. В 2 группе ВИЧ-инфицированных ниже контроля в 35%, выше - в 65%. В 3 группе ВИЧ-инфицированных пациентов ниже контроля в 46,7%, выше - в 53,3%.

Таким образом, повышенное содержание общего IgE, свойственное всем клиническим стадиям болезни может быть критерием, характеризующим сенсibilизацию к антигенам ВИЧ у большей части ВИЧ-инфицированных пациентов, что совпадает с литературными данными (Залялиева М.В., 2004, 2005 гг.; Becker Y, 2004).

В ходе развития ВИЧ-инфекции происходят закономерные изменения гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Сравнительный анализ показателей IgE у ВИЧ-инфицированных с аллергозаболеваниями в различных группах на разных стадиях заболевания показал, что наибольшее повышение IgE наблюдалось в группе больных при содержании CD4 лимфоцитов больше 500 кл/мл и наименьшее в конечной стадии заболевания. Проведенные нами ранее исследования ГНТ и ГЗТ у ВИЧ - инфицированных с различными проявлениями аллергии выявили, что ГНТ сохраняется даже в 4 стадии ВИЧ-инфекции на грибковые антигены, а ГЗТ, начиная с бессимптомной стадии, угнетается. Нами обнаружено, что среди пациентов с низким содержанием IgE, большинство составили пациенты с аллергореакциями на АРВТ препараты (невирапин, эфаверенз) в виде карпивницы и отека Квинке.

Известно, что по мере прогрессирования болезни у ВИЧ-инфицированных идет поляризация Т-хелперов в сторону Th2-типа. Уровень цитокинов Th1-типа начинает снижаться уже в бессимптомную стадию, а уровень Th2-цитокинов повышается. Избыточная пролиферация Th2-клеток приводит к активации гуморального иммунитета и подавлению цитотоксического клеточного ответа на вирус. При аллергозах индуцируется синтез и секреция ИЛ-4 и ИЛ-13 базофилами, сопровождаемое ростом IgE.

В сложном механизме иммунологической перестройки организма ВИЧ-инфицированного определенная роль принадлежит аллергическим реакциям на бактериальные и вирусные антигены. В связи с чем, было изучено изменение IgE у ВИЧ-инфицированных при сочетании с гепатитами. У ВИЧ-инфицированных с хроническим гепатитом IgE составил в среднем $165,8 \pm 36,3$ МЕ/мл ($p < 0,001$), с широким разбросом индивидуальных значений от 1 до 999 МЕ/мл. Наибольшая концентрация общего IgE выявлена на бессимптомной стадии (77,3%), со снижением в стадии вторичных проявлений и в стадии СПИД (42,8%).

Исследование влияния бактериальных инфекций на динамику содержания общего IgE проведено у пациентов с ХБ и ТВС. В группе ВИЧ-инфицированных с хроническим бронхитом IgE составил в среднем $158,3 \pm 59,2$ МЕ/мл ($p < 0,001$). У ВИЧ-инфицированных с туберкулезом IgE составил в среднем $141,3 \pm 53,9$ МЕ/мл ($p < 0,001$). Содержание IgE в группе без проявлений данных заболеваний составило $124,3 \pm 26,7$ МЕ/мл, что было достоверно выше контрольной группы ($55,7 \pm 9,0$, $p < 0,001$), но ниже, чем в других группах с различными сопутствующими заболеваниями. Сравнительный анализ содержания IgE между обследованными группами выявил, что наибольшее повышение IgE определяется в группе ВИЧ-инфицированных с аллергозаболеваниями, затем с хроническим гепатитом, хроническим бронхитом, затем с туберкулезом (рис.1).

Анализ полученных данных показал, что наибольшее повышение содержания IgE наблюдалось в группе больных с аллергопроявлениями. Это указывает на преобладание IgE-зависимого механизма аллергических реакций при аллергопроявлениях, и в тоже время повышение содержания общего IgE при других сопутствующих заболеваниях (ХГ, ХБ, ТВС) и в группе ВИЧ-инфицированных без данных заболеваний, свидетельствует о том, что при всех данных патологических состояниях имеются IgE-зависимые процессы.

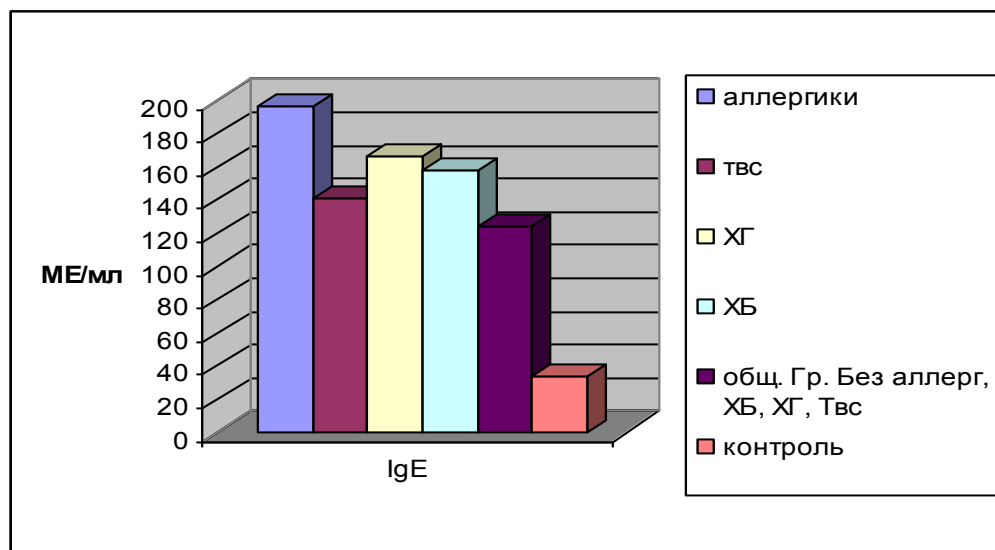


Рис.1. Содержание IgE у ВИЧ - инфицированных при различных сопутствующих заболеваниях.

Это предполагает единый механизм нарушения регуляции синтеза IgE при ВИЧ-инфекции, в результате дисбаланса Th1- Th2 лимфоцитов, что ведет к нарушению продукции цитокинов и других биологически активных веществ, и соответственно биологических эффектов, возникающих при различных заболеваниях и имеет многофакторный характер, который складывается из генетического, гормонального, цитокинового и многих других факторов. Проведение мониторинга пациентов через год, показало более выраженные снижения абсолютного содержания CD4 лимфоцитов в группе ВИЧ-инфицированных с более высокими показателями IgE, чем в группе пациентов с низкими показателями IgE. Это свидетельствует о корреляции IgE с тяжестью состояния ВИЧ - инфицированного.

Т. о., результаты наших исследований показали рост IgE у большей части ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом наблюдалась высокая концентрация IgE при наличии сопутствующих заболеваний (аллергозов, ХГ,ХБ, ТВС) бактериальной и вирусной. Необходимо отметить, что у части больных IgE наблюдался ниже контрольных значений, несмотря на вторичные проявления ВИЧ-инфекции и сопутствующие заболевания. Вероятно, что этот биологический эффект наблюдался за счет генетической предрасположенности к низкой продукции IgE. Выявленный дефицит IgE при аллергической реакции на АРВТ препараты может служить критерием при назначения АРВТ на фоне антигистаминной терапии.

В шестой главе «Исследование содержания гистамина у ВИЧ-инфицированных пациентов» диссертации описаны исследования содержания гистамина у ВИЧ-инфицированных. Нами проведено исследование гистамина у 64 ВИЧ-инфицированных пациентов. Уровень гистамина в общей группе ВИЧ - инфицированных пациентов, независимо от содержания CD 4 лимфоцитов, был выше значений контроля($0,33 \pm 0,001$ мкмоль/л) и в среднем составил $1,29 \pm 0,04$ мкмоль/л, с размахом

индивидуальных значений от 0,78 до 2,215 мкмоль/л. Сравнение показателей гистамина в зависимости от содержания CD4 лимфоцитов выявило его значимое повышение во всех группах. Интересно отметить, что большее содержание гистамина наблюдалось в группе больных, где содержание CD4 лимфоцитов было больше 500 кл/мкл.

В сложном механизме иммунологической перестройки организма при ВИЧ-инфекции определенная роль принадлежит аллергическим реакциям гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Возможно, именно эти реакции могут объяснить многие, пока еще недостаточно ясные патологические проявления иммунодефицита. У ВИЧ-инфицированных с аллергозаболеваниями не зависимо от стадии заболевания показатели гистамина были достоверно выше контроля и составили в среднем $1,22 \pm 0,01$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Наибольшее повышение гистамина определялось в группе пациентов с содержанием CD4 больше 500 кл/мл, но достоверных различий в зависимости от стадии заболевания нами не выявлено, ввиду широкого разброса индивидуальных значений от 0,78 мкмоль/л до 1,675 мкмоль/л.

Для сравнения был изучен гистамин у ВИЧ – инфицированных с сопутствующими бактериальными (ХБ) и вирусными (ХГ) заболеваниями. В группе ВИЧ - инфицированных с ХБ гистамин составил $1,17 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,001$), с ХГ $1,27 \pm 0,07$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Сравнение содержания гистамина у ВИЧ - инфицированных с хроническим гепатитом в зависимости от содержания CD4 лимфоцитов, выявило его почти 4-х кратное повышение во всех группах, но наибольшее повышение гистамина у ВИЧ – инфицированных с хроническим гепатитом при содержании CD4 меньше 200 кл/мкл. Обнаруженное нами наибольшее повышение гистамина при ВИЧ – инфекции с ХГ, показывает, что на рост гистамина влияет как сам вирус иммунодефицита человека, так и вирусы гепатита. Наличие рецепторов для гистамина на различных типах клеток, участвующих в иммунном ответе, многогранные эффекты, опосредуемые этим медиатором, дают основание рассматривать гистамин как фактор, имеющий свое значение в развитии различных патологических процессов не только при ВИЧ-инфекции, но и при хроническом гепатите.

При рассмотрении содержания гистамина в зависимости от содержания CD4 лимфоцитов при ВИЧ-инфекции в сочетании с различными заболеваниями было обнаружено, что во всех группах вне зависимости от содержания CD4 лимфоцитов содержание гистамина повышено, не зависимо от сочетания с различными заболеваниями (табл. 1).

Наибольшее повышение гистамина определялось при сочетании ВИЧ-инфекции с хроническим гепатитом.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают возможность предположить, что активация гистамина связана в первую очередь с сенсibilизацией организма ВИЧ - инфицированных пациентов

Таблица 1.

Сравнительное содержание гистамина при ВИЧ-инфекции в сочетании с различными заболеваниями.

Группы ВИЧ-инф-х	Общ.гр. ВИЧ-инф-х	Аллерго заболевания	ХБ	ХГ	контроль
гистамин	1,29± 0,04*** мкмоль/л	1,22±0,01*** мкмоль/л	1,17 ± 0,06*** мкмоль/л	1,27 ±0,07*** мкмоль/л	0,33± 0,001 мкмоль/л

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,01$.

самим вирусом иммунодефицита человека (поскольку рост гистамина выявляется уже на бессимптомной стадии), так и сенсibilизацией к возбудителям других оппортунистических инфекций. По видимости высвобождение гистамина является универсальной общебиологической функцией организма, необходимой для поддержания гомеостаза, передачи нервного импульса и регуляции микроциркуляции при ВИЧ-инфекции. Работа гистаминергической системы организма зависит от индивидуального генетического набора и средовых факторов, запускающих её работу.

В седьмой главе **«Нарушение концентрации некоторых макро и микроэлементов при ВИЧ/СПИД заболеваниях»** диссертации представлены результаты содержания отдельных макро и микроэлементов в волосах ВИЧ-инфицированных.

Определяли 26 элементов. Содержание Cl, Ca, K было достоверно снижено во всех трех группах вне зависимости от содержания CD4 лимфоцитов. Причем если достоверное снижение K ($138,1 \pm 14,8$ мкг/г) ($P < 0,01$) в 2,7 раза отмечается в общей группе ВИЧ-инфицированных, а в 1 группе больных калий снижен в 6 раз. Cl снижен во всех трех группах, но наибольшее снижение в 2 раза отмечено в стадии СПИДа. Ca снижался в 2 раза в первой и третьей группах и повышался во второй группе больных, Na был достоверно снижен у 76% ВИЧ-инфицированных, наибольшее снижение отмечалось в третьей группе ($264,6 \pm 80,4$) ($P < 0,01$).

Анализ соотношений калия к натрию у ВИЧ-инфицированных пациентов превышает в 2 раза контроль. Наиболее выраженное нарушение соотношения в четыре раза наблюдается при CD4 лимфоцитах больше 500, что предполагает об уже имеющихся выраженных нарушениях метаболизма на уровне клетки в начальной стадии заболевания. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции соотношение K/Na повышается во 2 группе и в 3 группе. Соотношение K/Ca и K/Cl в волосах ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружило их снижение в два раза, с более выраженным снижением в начальной стадии заболевания и повышением в конечной стадии.

Соотношение Na/Cl и Na/Ca выявило повышение в конечной стадии до 0,6, а соотношения Ca/Cl в волосах ВИЧ-инфицированных снижено в 5 раз в

стадии вторичных проявлений, при присоединении оппортунистических инфекций, что показывает сложный механизм регуляции системы организма, нарушение водно-солевого баланса при присоединении диареи, нарушение работы желудочно-кишечного тракта. Соотношения Ca/Cl показало его повышение в группе, получающих АРВТ, и снижение - в группе не получающих АРВ терапию. Почти аналогичная картина наблюдалась и в отношении Na/Cl, что связано с повышением кальция и натрия у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВТ. Получение АРВТ повышает концентрацию структурных элементов (Ca и Na) и улучшает общее состояние организма ВИЧ инфицированных пациентов.

Известно, что микроэлементы входят в состав ферментов, белков, гормонов и таким образом влияют на кроветворную, антиоксидантную, иммунную системы организма. Анализ эссенциальных микроэлементов (Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr), выявил следующие изменения: наибольшее снижение Zn отмечалось во второй группе ВИЧ-инфицированных пациентов ($157,0 \pm 6,90$). Достоверное снижение Fe ($23,4 \pm 0,90$) во всех группах ($p < 0,05$) ВИЧ-инфицированных, с наибольшим снижением на конечной стадии, коррелирует с увеличением количества сопутствующих заболеваний, при которых наблюдается дисбаланс цитокинов. Известно, что избирательным действием цитокинов служит изменение ионного состава плазмы крови при развитии системной воспалительной реакции. При этом происходит снижение уровня ионов железа, но повышение уровня ионов цинка, а лишение бактериальной клетки ионов железа снижает ее пролиферативный потенциал (на этом основано действие лактоферрина). С другой стороны, увеличение уровня цинка нужно для нормальной работы иммунной системы, в частности, это необходимо для образования биологически активного сывороточного фактора тимуса — одного из основных тимических гормонов, обеспечивающих дифференцировку лимфоцитов (Симбирцев А.С., 2002.). У ВИЧ-инфицированных не наблюдалось роста цинка, что свидетельствует о поражении Т-клеточного звена иммунитета. Cu был достоверно значительно (в 5 раз) снижен ($5,6 \pm 2,4$ мкг/г) во всех трех группах ($p < 0,001$). I был повышен в 1 группе больных в 6 раз ($P < 0,01$). Выявлен достоверный дефицит селена ($0,35 \pm 0,01$). Cr достоверно снижен $0,43 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) у ВИЧ инфицированных во всех группах.

Исследование условно-эссенциальных микроэлементов (Ag, Au, Br, Co, Ni) выявило, что Ag, Co, Au, Ni были достоверно снижены во всех трех группах. Br был достоверно повышен в 1-й группе больных и снижен в два раза во 2 и 3 группах $1,80 \pm 0,55$ ($p < 0,01$). Повышенное количество брома в начальной стадии имеет положительную взаимосвязь с CD4 лимфоцитами ($r = 0,5$), и теряет эту связь во второй и третьей стадиях, при снижении брома. Известно, что супероксиддисмутаза (СОД) имеют большое значение для детоксикации свободных радикалов, она содержит в структуре активного центра ионы Cu, Zn, Mn, Co. Снижение Cu в 5 раз, Co в 3 раза, оказывают

свое влияние на снижение антиоксидантной защиты организма и иммунной системы.

Анализ условно-токсичных микроэлементов (Sr, Ba, Hg, Sb, Cd, Rb, As, La, Sc, U) обнаружил, что Sr был повышен во всех группах ($12,76 \pm 1,6$) ($p < 0,05$). Содержание Ba было снижено у 63% обследованных. Hg, Sb, As, Cd, Rb были достоверно снижены во всех трех группах. В крови более 90% ртути, кадмия связано с эритроцитами (гемоглобином). Сурьма в малых количествах, как и мышьяк, может действовать как стимулятор физиологических процессов, способствует снижению противоопухолевого иммунитета.

Аллергические нарушения, проявляющиеся у ВИЧ-инфицированных уже на начальных стадиях являются актуальной проблемой, возникающей при лечении данных пациентов. Исследование макро и микроэлементов волос у ВИЧ-инфицированных пациентов с аллергозаболеваниями (1 группа пациентов), и у не ВИЧ-инфицированных с аллергозаболеваниями (2 группа пациентов) показали, что Cl, Ca, Fe, Cu, Ni, Se, Cr были достоверно ниже контроля в обеих группах. Cl, Cr, Rb более выраженно снижены во второй группе пациентов. Cu более выраженно снижен в группе ВИЧ-инфицированных пациентов. Согласно литературным данным инактивация свободного, биологически активного гистамина происходит под действием диаминооксидазы (ДО), в активном центре которого содержится медь. Полученные результаты показывают, что снижение Cu, влияет на инактивацию повышенного гистамина, выявленного нами у ВИЧ-инфицированных пациентов. Br был достоверно снижен в первой группе пациентов ($P < 0,05$). I был достоверно повышен в первой группе пациентов ($P < 0,05$) и в пределах нормы во второй группе.

Возникновение многочисленных аллергических реакций на АРВ препараты, возникновение лекарственной устойчивости вируса требует поиска наиболее оптимальных путей терапии, с возможной дополнительной коррекцией. Исследование показало повышение структурных макроэлементов Ca, Na, K на фоне АРВТ терапии, по видимости АРВ терапия оказывает свое положительное влияние на нормализацию работы мембранного потенциала клеток организма. Снижение содержания Cl, может быть, связано с нарушением работы желудочно-кишечного тракта. Тенденцию к повышению проявили лишь Fe, Mn, Co, Br, а концентрация Cu, Se, Zn снизилась. Йод на фоне АРВТ повышался еще больше (3,2). Ag повышалось в два раза ($P < 0,05$). Оставались сниженными Au и Ni. Анализ условно-токсичных микроэлементов показал, что на фоне приема АРВТ обнаружили незначительное повышение Hg, As, Ba, Rb.

Проведение корреляционного анализа между изученными макро и микроэлементами в группе ВИЧ-инфицированных пациентов выявило следующее: в 1 группе пациентов выявлено всего 81 положительная связь: сильных-41 и средних-16, 68 отрицательных: сильных- 7, средних-23 между макро и микроэлементами. Выявлены сильные связи с Cu(-0,7), U(-0,7) и

средние связи с CD4-лимфоцитами у Cl(+0,5), Br(+0,6), Hb(-0,6), As(-0,6) и слабые с K(+0,3), Na(+0,4), Se(-0,4), Zn(-0,3), Fe(-0,4), Ag(-0,4), Rb(+0,4).

Во 2 группе выявлено снижение количества взаимосвязей в сравнении с первой группой. Всего выявлено положительных связей 23 сильных и 11 средних. 1 положительная связь Hb (+0,5) с показателями CD4-лимфоцитов и 8 отрицательных связей с Na (-0,3), Cl(-0,5), K(-0,5), Br(-0,3), Rb (-0,5), Sb(-0,4), I (-0,5), la (-0,3), As(-0,5). В два раза уменьшилось количество сильных и средних взаимосвязей, по сравнению с первой группой. Увеличилось количество отрицательных связей с CD4 лимфоцитами и уменьшилось количество положительных.

В 3 группе выявлено 9 сильных связей и 15 средних положительных связей между макро и микроэлементами. Уменьшилось количество положительных связей до одной (+0,5) с U, и увеличилось количество отрицательных связей с CD4 лимфоцитами до 9, 8 из которых слабые отрицательные с Sc, Mn, Fe, Co, Se, Br, I и по 1 средней положительной с Cu (+0,5) и отрицательной Hb (-0,6). При сравнении взаимосвязей в различных группах обнаруживается уменьшение количества связей в 4,5 раза в группах с бессимптомным течением по сравнению с группой в стадии СПИДа, причем в третьей группе идет снижение силы связей, за счет уменьшения сильных и увеличения средних и слабых связей.

Т.о. проведенные нами исследования показали сдвиги в содержании макро и микроэлементов у ВИЧ-инфицированных в сторону снижения, ведущие к изменению водно-солевого баланса и антиоксидантной системы, что ведет к развитию иммунодефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено, что по мере прогрессирования ВИЧ/СПИД заболевания наблюдается рост пациентов аллергозаболеваниями (18,8% на второй стадии, по 40,6% на третьей и четвертой стадиях), с ХГ(16,7% на второй стадии, 63,2% на третьей стадии, 69,7% на четвертой стадии), с ТВС (8,3% на второй стадии, 10,5% на третьей стадии, 39,5% на четвертой стадии), с кандидозом (25%, 60,5%, 55,3%), с бронхолегочной патологией (в 58,3% на второй стадии, в 49,9% на третьей стадии, в 60,3% на четвертой стадии заболевания), с поражениями ЦНС, низкая стрессоустойчивость в 86%.

2. В структуре аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных выявлены: крапивница в 29%, бронхолегочная патология с аллергопроявлениями в 18%, аллергический ринит в 15%, лекарственная аллергия в 13%-, аллергодерматит в 11%, пищевая аллергия в 7% , поллиноз в 8% .

3. Установлено, что интенсивность ГЧНТ по результатам кожных проб на пыльцевые, бытовые и пищевые аллергены снижается по мере уменьшения абсолютного содержания CD4 лимфоцитов.

4. По данным ГЧЗТ выявлена анергия к туберкулину на 2,3 и 4 стадиях, что отражает дефицит Т-клеточного звена иммунитета.

5. Установлен рост антител к *Candida albicans* с бессимптомной стадии ВИЧ/СПИД заболевания, нарастающей до 4 стадии, что может служить прогностическим маркером развития кандидоза.

6. У ВИЧ-инфицированных пациентов в среднем выявлен рост IgE на всех стадиях заболевания: на бессимптомной стадии у 53,8%, в стадии вторичных проявлений у 60%, в стадии СПИД у 53,3%.

7. Рост IgE наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов с аллергиями (83%, 66%, 54%), с ХГ (62,5%, 77,3%, 42,8%), с ХБ (62,5%, 77,3%, 42,8%), с туберкулезом (66,7%, 75%, 0%) соответственно по стадиям.

8. Впервые установлен дефицит IgE при лекарственной аллергии на АРВТ препараты, что нужно учитывать при назначении терапии.

9. Установлено, что содержание гистамина у всех ВИЧ-инфицированных пациентов повышается, независимо от сопутствующих заболеваний, оппортунистических инфекций и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов.

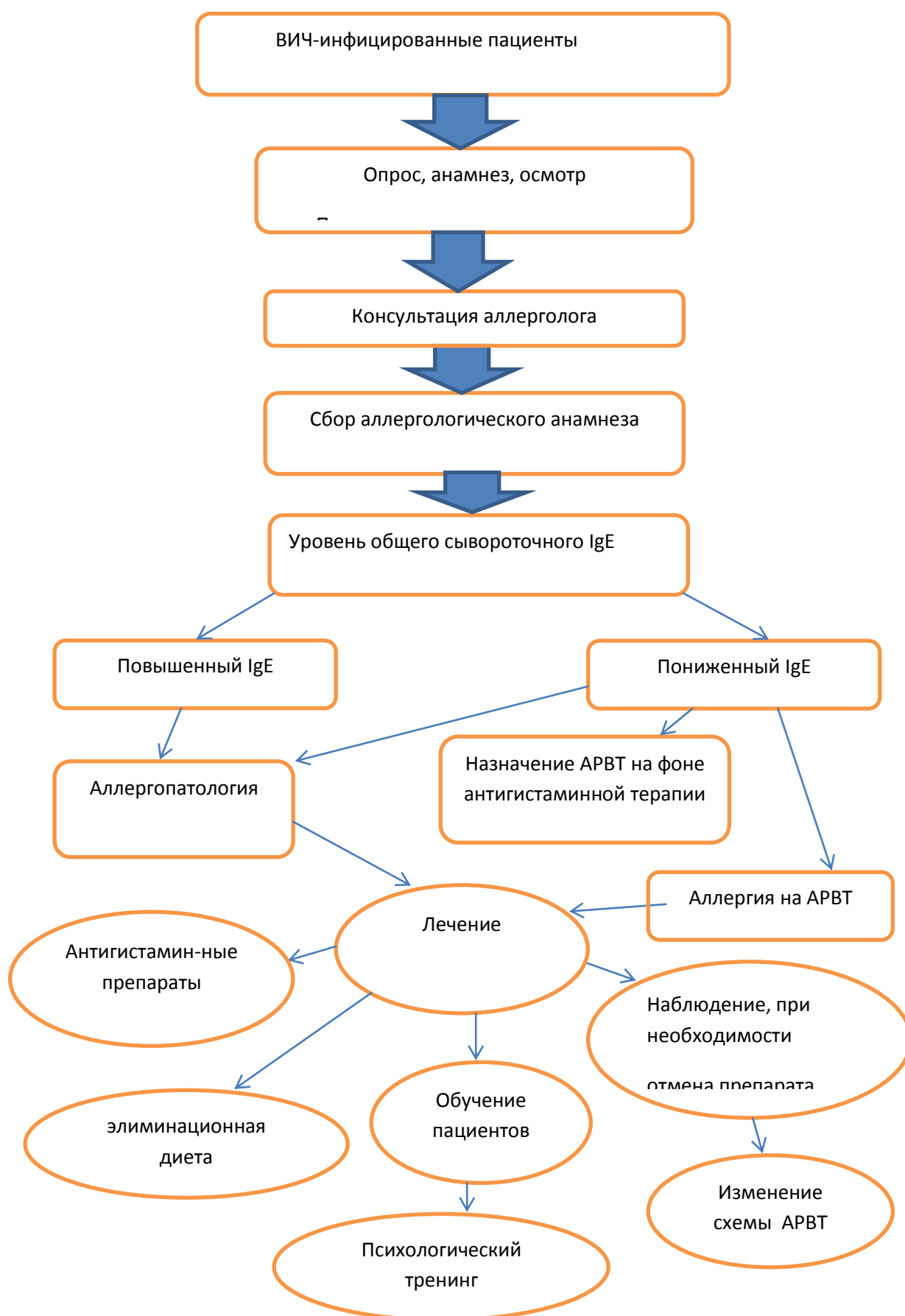
10. Выявлено нарушение водно-солевого баланса и антиоксидантной системы у ВИЧ – инфицированных пациентов, выражающихся в дефиците структурных макроэлементов (Cl, Ca, K, Na), эссенциальных микроэлементов (Fe, Cu, Se, Zn, Cr, Co), а также токсичных (Sc, Rb, Sb, Cd, Hb, As).

11. Выявлено, что у ВИЧ-инфицированных снижается количество корреляционных связей между микроэлементами и содержания CD4 по мере прогрессирования заболевания в 3 раза (41 сильная связь на начальной стадии и 13 сильных связей в стадии СПИДа), что свидетельствует о срыве адаптационных возможностей организма.

Алгоритм обследования на кандидоз и лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.



Алгоритм обследования и лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с аллергопатологией.



**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC
DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.50.01 AT REPUBLICAN SCIENTIFIC
CENTER OF IMMUNOLOGY and TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER OF IMMUNOLOGY

AKHMEDJANOVA ZULFIYA ISMAILOVNA

**RELATIONS BETWEEN SOME PARAMETERS OF IMMUNITY
AND ALLERGIC REACTIVITY IN HIV/AIDS**

14.00.36 - Allergy and immunology

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

TASHKENT-2017

The subject of doctoral dissertation is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in №30.09.2017/B2014.5.Tib490.

Doctoral dissertation has been carried out in Republican scientific center of immunology
Abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English) on web page to address (www.immunology.uz) and information-educational portal “ZiyoNet” to address (www.ziynet.uz)

**Scientific
consultant:**

Zalalieva Mariyam Valievna
Doctor of Medical Science, professor

**Official
opponents:**

Nuraliev Nekkadam Abdulaevich
Doctor of Medical Science, professor

Yldashev Kaxramon Kholdarovich
Doctor of Medical Science

Gulamov Nariman Gulamovich
Doctor of Medical Science, professor

**Leading
organization:**

Kuban State Medical University

Defense will take place «__» _____ 2017 at _____ at the meeting of scientific council number 14.07.2016.Tib.16.01. at the Republican Scientific Center of Immunology and Tashkent Medical Academy to address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax : (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.

Doctoral dissertation is registered in the Information-resource Centre at the Republican Scientific Center of Immunology № , it is possible to review it in IRC (100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax : (99871) 233-08-55).

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2017
(mailing report № _____ on _____ 2017)

Aripova T.U.

Chairman of scientific council on award
scientific degrees, doctor of medical sciences, MD, professor

Kamalov Z.S.

Scientific secretary of scientific council on award
scientific degrees, doctor of medical sciences, MD, professor

Ismailova A. A.

Chairman of scientific seminar under scientific council
award of scientific degrees, doctor of medical sciences, MD

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The urgency and relevance of the dissertation topic. In Uzbekistan, pandemic of HIV/AIDS continues to develop actively, despite of the undertaken counteraction measures. In 1999-2005, the development of HIV epidemics was supported by consumers of injectable drugs. However, since 2005, the disease began to actively spread through sexual transmission, causing an increase of women and children with HIV.

The aim of researchwork is to estimate the of allergic reactivity and several immunological parameters during different stages of HIV/AIDS, in relation to microelement structure.

The tasks of researchwork: to research prevalence and frequency of opportunistic infections and accompanying diseases, during progressing of HIV/AIDS diseases; to study clinical features of allergy in HIV-infected patients and structure of hypersensitivity to domestic, pollen, mycotic and other allergens at different stages of HIV-AIDS disease; to define sensibilization and level of antibodies to *Candida alb.* at different stages of HIV infection; to reveal features of hypersensitivity of delayed type (HDT) to tuberculin at different stages of HIV/AIDS disease; to study dynamics of IgE level in HIV-infected patients depending on the amount of CD4 lymphocytes in allergosis, CH, CB, and TBC; to determine the amount of histamine at different stages of HIV/AIDS disease; to evaluate concentration of macro and microelements in hair of HIV-infected persons during progressing of immunodeficit; to perform correlational analysis between the absolute amount of CD4 lymphocytes and parameters of macro and microelements.

The object of the research work were 628 HIV-infected patients at different stages of HIV, who are under observation in the Republican Center of AIDS Control in the Urban Centre of AIDS.

Scientific novelty of the research work is as follows: for the first time in Uzbekistan, the structure of allergo-diseases in HIV-infected patients, at different stages of the disease progression, has been studied; Estimation of HIT and HDT in HIV-infected patients was carried out. The role of sensibilization to fungi (a sort of *Candida alb.*), to tuberculin, and to the progression of HIV infection has been shown; the estimation of the histamine amount at different stages of HIV/AIDS disease has revealed the increase in histamine; the complex estimation of the contents of basic structural macroelements and some essential microelements in HIV-infected patients depending on CD4-lymphocytes revealed disbalance during the progression of the disease; deficiency of IgE, for the first time, has been revealed at a medicinal allergy in HIV infected persons; the correlation analysis between certain parameters has been performed, which allowed to reveal dynamics of interrelations in the progression of HIV/AIDS disease.

Implementation of research results:

The obtained results allow timely prediction of clinical events of allergosis in HIV-infection and to perform proper interventions.

Sensibilization to fungi (type of *Candida alb.*) is a predictive marker of transmission of HIV/AIDS disease from one stage to another. This enables early and adequate treatment of candidosis.

Revealed anergy to tuberculin has shown that it is impossible to use the Mantoux test to diagnose tuberculosis in HIV-infected patients.

Immunodeficiency by IgE can serve as a criterion for the appearance of drug allergy to ARVT.

The disturbance of macro and microelement balance indicated the necessity of correction of water-salt metabolism and antioxidant system from early stages of the disease.

The outline of thesis:

1. It has been revealed that during progressing of HIV/AIDS disease the growth of the patients with allergic diseases (18,8 % at the second stage, 40,6% at the third and four stages), with CH(16,7 at the second stage, 63,2 % at the third stage, 69,7 % at the fourth stage), with TBC (8,3 % at the second stage, 10,5 % at the third stage, 39,5 % at the fourth stage), with candidiasis (25 %, 60,5 %, 55.3 %), with bronchopulmonary pathology (58,3 % at the second stage, 49,9 % at the third stage, 60,3 % at the fourth stage of disease), with disorders of CNS, attenuated stress resistance is observed.
2. In structure of allergic signs in HIV-infected patients there were revealed: urticaria in 29 %, broncho-pulmonary pathology with allergy signs in 18 %, allergic rhinitis in 15 %, drug allergy in 13 %, atopic dermatitis in 11 %, food allergy in 7 %, pollinosisin 8 %.
3. It is established, that the intensity HSIT by results of skin tests to pollen, domestic and food allergens is reduced in process of reduction of the absolute contents CD4 lymphocytes.
4. According to the findings of HSDT there is revealed anergy to tuberculin at the 2, 3, and 4 stages, that reflects deficit of T-cellular chain of immunity.
5. There is evaluated the growth of antibodies to *Candida albicans* at the asymptomatic stage of HIV-AIDS disease arising to 4 stage, that may serve as prognostic marker of the candidiasis development.
6. There is defined, on the average, growth of IgE at all stages of disease: at the asymptomatic stage in 53,8%, at the stage of secondary signs in 60%, at the stage of AIDS in 53,3%.
7. The growth IgE is observed at HIV- infected patients with allergy diseases (83 %, 66 %, 54 %), with CH (62,5 %, 77,3 %, 42,8 %), with CB (62,5 %, 77,3 %, 42,8 %), with tuberculosis (66,7. %, 75 %, 0 %) accordingly to stages.
8. Deficiency of Ig E, for the first time, is established at a medicinal allergy to ARVT preparations, that is necessary to be taken into account at the choice of therapy.

9. It is established, that the contents of histamine in all HIV- infected patients raises, irrespective of accompanying diseases, opportunistic infections and absolute contents of CD4-lymphocytes.

10. The disturbance of the fluid-and-electrolyte balance and antioxidant system was revealed in HIV-infected patients expressing in deficiency of structural macroelements (Cl, Ca, K, Na), essential microelements (Fe, Cu, Se, Zn, Cr, With), and also toxic (Sc, Rb, Sb, Cd, Hb, As).

11. It is revealed, that at HIV-infected patients the quantity of correlation communications decreased between microelements and CD4 contents during disease progressing more than 3 times (41 strong communication at the initial stage and 13 strong communications at the stage of AIDS) is indicates about failure of body adaptation ability.

Publication of results. Up to date, 41 works were published on the topic of this dissertation, eight of them in the foreign journals.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, five chapters of performed research, conclusion, list of used literature, and two applications. The length of dissertation paper is 192 pages

.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1.Макро- микроэлементы в жизнедеятельности ВИЧ-инфицированного организма. // З.И. Ахмеджанова, Е.А. Данилова. Изд-во "LAMBERT Academic Publishing. Германия, 2015, 87 с.

2.Залялиева М.В., Агзамова Л.С., Осипова С.О., Давидян М.И., Ахмеджанова З.И. Иммуноглобулины классов А, М, G, Е и антител к грибам Кандида при ВИЧ-инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины.Ташкент, 2005.-№ 2.-С. 111-113. (14.00.00, № 3)

3. Ахмеджанова З.И., Залялиева М.В., Аскарлова Л.И., Прохорова Р.С., Ахмеджанов Р.И Изучение аллергологических аспектов патогенеза ВИЧ-инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2009.-№ 1.-С. 84-86.(14.00.00, № 3)

4.Залялиева М.В, Ахмеджанова З.И, Макшаева Э.Т., Мирахмедова Н.Н., Аскарлова Л.И., Атабеков Н.С., Гиясова Г.М. Значение иммунологических и генетических факторов в развитии ВИЧ-инфекции в Узбекистане // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент,2010.-№ 5.-С. 18-20. (14.00.00, № 3)

5.Ахмеджанова З.И., Аскарлова Л.И., Залялиева М.В., Исаева Г.Н. Зависимость реакции гиперчувствительности замедленного типа от показателей СД4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных// Журнал теоретической и клинической медицины.Ташкент,2010.-№ 5.-С. 113-115.

6.Ахмеджанова З.И., Залялиева М.В., Давис Н., Аскарлова Л.И. IgE у ВИЧ- инфицированных с аллергозами // Журнал теоретической и клинической медициныТашкент, 2011-№5.-С.96-98. (14.00.00, № 3)

7. Ахмеджанова З.И., Залялиева М.В., Исаева Г.Н. Изучение содержания гистамина у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом// Инфекция, иммунитет и фармакология. Такент,2011.-№4-5.-С.166-169. (14.00.00, № 15)

8. Ахмеджанова З.И., Аскарлова Л.И.. Мирахмедова Н.Н.. Бегишева Р.Р., Залялиева М.В. Личностно-психологические особенности у ВИЧ-инфицированных и здоровых лиц // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент,2012.-№ 3.-С.116-118 (14.00.00, № 3)

9.AkhmejanovaZ.I. Zalyalieva M.V., Brgisheva R.R. Influence of histamine on immunoregulation of HIV infected patients// International jornal of collaborative research on internal medicine and Public health Vol.4,N6,2012,P.1084-1091, (№ 40,Research Gate)

10. Akhmejanova Z.I. Allergoreactivity as a eredictor of the severity of HIV infection// International jornal of collaborative research on internal medicine and Public health. Vol.4,N7, 2012, P.1337-1345. (№ 40, Research Gate)

11. Ахмеджанова З.И., Данилова Е.А., Урунова Д.М., Исаева Г.Н., Ишмакова Р.Р. Нарушение концентрации некоторых макроэлементов при ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015.-№ 6.-С.13-15. (14.00.00, № 15)

12. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Исаева Г.Н., Ишмакова Р.Р., Мирахмедова Н.Н., Аскарова Л.И., Сафиуллин А.И. Распространенность и частота сопутствующих и оппортунистических заболеваний на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2015.- №4.- С. 166-168. (14.00.00, № 3)

13. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М. Нарушения микроэлементной системы у ВИЧ – инфицированных пациентов с аллергиями // Российский Аллергологический журнал. Москва, 2016.-№ 3, т.2.-С.120-121(14.00.00, № 120)

II булим (II часть, II part)

14. Залялиева М.В., Давидян М.И., Ахмеджанова З.И., Агзамова Л.С., Якубова Ш.Х. Анализ иммунных нарушений у ВИЧ-инфицированных с поражением дыхательных путей// «Конференция по болезням органов дыхания». Материалы научно-практической конференции. Центрально-Азиатский медицинский журнал. Бишкек.- Т. IX, 2003. -С. 14.

15. Агзамова Л.С., Ахмеджанова З.И., Залялиева М.В., Давидян М.М. Частота обнаружения антител к грибам рода Кандида на разных стадиях ВИЧ-инфекции. // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2005.-№ 4.- С. 69-70. (14.00.00, № 3)

16. Ахмеджанова З.Т., Агзамова Л.С., Залялиева М.В., Ахмеджанов Р.И. Исследование IgE и гиперчувствительности немедленного типа к грибам рода Candida при ВИЧ-инфекции//«Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии». Материалы конференции. Санкт Петербург. Медицинская иммунология 2006, Т.8, № 2-3.-С.195-196.

17. Иммунный ответ на Candida albicans при ВИЧ/СПИД //Залялиева М.В., Ахмеджанова З.И., Ярулина Г.Д., Осипова С.О., Гиясова Г.М. // Материалы международного Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням. Витебск.- 2008, Т.1.-С.88-89.

18. Залялиева М.В., Аскарова Л.И., Турбанова У.В., Ахмеджанова З.И. Особенности гуморального иммунитета у ВИЧ-инфицированных// «Инфекционные болезни современные проблемы диагностики и лечения». Материалы Российской научно-практической конференции. Санкт Петербург.- 2008 г.-С. 88.

19. Залялиева М.В., Яруллина Г.Л., Ахмеджанова З.И. Оценка сенсibilизации к грибам рода кандиды в прогнозе течения ВИЧ/СПИД заболевания// «Вторая конференция по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии». Материалы международной конференции. Москва.- 2008.- С.19

20.Исаева Г.Н., Абдуллаева М.А., Ишмакова Р.Н, Залялиева М.В.,Ахмеджанова З.И., Лабораторные показатели эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных // «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Материалы II съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент.- 2009 .-С.33.

21. Ахмеджанова З.И «Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных»// Российская научно-практическая конференция Санкт-Петербург. Медицинская иммунология. Т.11, №4-5, 2009 .-С.380 (14.00.00, № 80)

22.Ахмеджанова З.И.«Аллергоисследования у ВИЧ- инфицированных» //«Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний». Материалы V Международной научно-практической конференция. Ташкент.- 2009.-С.54-55.

23. Ахмеджанова З.И «Показатели иммунитета и аллергической реактивности у ВИЧ-инфицированных»// «Третья конференция по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии». Материалы V Международной научно-практической конференции. РФ Москва, 2009, т.1.- С.46-47

24. Ахмеджанова З.И, Давидян М.И., Ташланова У.А «Распространенность оппортунистических инфекций при ВИЧ/СПИД заболевании»//«Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний»: Материалы V Международной научно-практической конференции.Ташкент.- 2009.-С.59-60.

25. AkhmedjanovaZ. «Antigen Candidates tasindicator of HIV infection» International Confereceon Prison Health Protection. Madrid, Spain, 2009.-P.91

26. Ахмеджанова З.И «Показатели гиперчувствительности немедленного и замедленного типа у ВИЧ-инфицированных» //«Вызовы и уроки двойной эпидемии». Материалы Центрально-азиатской научно-практической конференции ВИЧ/ТБ. Киргизия, Иссык-куль,2009.-С.77-80.

27. Ахмеджанова З.И «Изучение кожной реактивности немедленного типа на внутрикожное введение аллергена Candida у пациентов на разных стадиях ВИЧ – инфекции»// Вестник врача, 2009.-№ 3.-С.356-357.

28. Ахмеджанова З.И., Данилова Е.А., Ахмеджанов Р.И Особенности микроэлементного состава волос у ВИЧ – инфицированных женщин. Материалы научно-практической конференции «Соглом она, соглом бола – соглом авлод гарови». 2010.-С. 101.

29. Ахмеджанова З.И., Данилова Е.А., Ахмеджанов Р.И Изменение отдельных макро-микроэлементов у ВИЧ – инфицированных с аллергией Материалы научно практической конференция «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». 2010.-С. 89.

30. Ахмеджанова З.И., Залялиева М.В., Исаева Г.Н., Ишмакова Р.Н., Абдуллаева М.А.Соотношение показателей вирусной нагрузки и гистамина у ВИЧ-инфицированных.//«Современные подходы в диагностике,

профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». Материалы научно практической конференции. Ташкент, 2010.-С. 89-90.

31. Akhmedjanova Z.I. «Histamin elevelelsin HIV infected patients» 14th International Congress of immunology Kobe, Japon.2010.-P. 64

32. Akhmejanova Z.I. Disbalance of some of the macro and micro elements in HIV infected patients. 4th International Online Medical Conference, March 5, 6, 7, Review of Global Medicine and Healthcare Research. Volume 2 number 1 (2011) P.7-16.

33. Akhmedjanova Z. Changing the Levels of IG E in HIV Infected Patients according to CD4 Cell , 11th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2011), Washington,-P.106.

34. Ахмеджанова З.И., Залялиева М.В., Мирахмедова Н.Н., Аскарлова Л.И. Сравнительная оценка содержания гистамина у ВИЧ - инфицированных с различными заболеваниями//«Инфекционные болезни и проблемы их решения» Материалы научно-практической конференции. Ташкент, 2011.- С.46.

35. Ахмеджанова З.И., Данилова Е.А. Изучение некоторых структурных эссенциальных у ВИЧ-инфицированных женщин.//Материалы 4-й всероссийской конференции «Иммунология репродукции». Российский иммунологический журнал. 2012.Т.6(14), № 2(1).-С.24-25.

36. Ахмеджанова З.И., Данилова Е.А., Ахмеджанова Р.И. Нарушение незаменимых микроэлементов в составе волос у ВИЧ-инфицированных женщин. «Olima Aёллар фан ва таълим тизимда» Материалы Республиканского научно-практической конференции. Ташкент.- 2013.-С. 164-165.

37. Взаимосвязь психоэмоционального состояния с CD4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных. Ахмеджанова З.И., Баратова В.Д. Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013.-№4.-С. 226. (14.00.00, № 7)

38. Психологические аспекты при лечении ВИЧ-инфицированных в практике врача. Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013.-№4.- С. 227-228. (14.00.00, № 7)

39. Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И. Изменение состояния ВИЧ – инфицированных в зависимости от питания, с учетом нарушения микроэлементного состава // Материалы III международной интернет - конференции «Актуальные проблемы биохимии и биотехнологии». Казань, 2012.-С.50-61.

40. Z. Akhmedjanova, Z. Akhmedova, E. Danilova, D. Akhmedjanov. Changing the content of Cl, Ca, K, Na in the hair of HIV-infected patients depending on the concentration of CD4 lymphocytes. //17th International Congress on Infectious Diseases. Satellite Symposia Program and Abstracts. Hyderabad, India. -2016.-С. 377.

41. Ахмеджанова З.И. Что объединяет патологии? Материалы научно-практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность», Ташкент.-2017. -С.46-47.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди