

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ  
АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИРСАЛИЕВА ФАТИМА ХУСНУТДИНОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОНДА МАХСУС ИММУНОТЕРАПИЯНИ  
РЕСПИРАТОРЛИ АЛЛЕРГОЗЛАРДА ОПТИМАЛЛАШТИРИШНИНГ  
ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

|  |    |
|--|----|
| Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна<br>Ўзбекистонда махсус иммунотерапияни респираторли аллергияларда<br>оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатлари..... | 5  |
| Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна<br>Современные аспекты оптимизации специфической иммунотерапии<br>при респираторных аллергиях в Узбекистане.....  | 27 |
| Fatima Khusnutdinovna Irsalieva<br>Modern aspects of optimization of specific immunotherapy in respiratory<br>allergosis in Uzbekistan.....      | 51 |
| Эълон қилинган ишлар рўйхати<br>Список опубликованных работ<br>List of published works.....  | 73 |

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ  
АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИРСАЛИЕВА ФАТИМА ХУСНУТДИНОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОНДА МАХСУС ИММУНОТЕРАПИЯНИ  
РЕСПИРАТОРЛИ АЛЛЕРГОЗЛАРДА ОПТИМАЛЛАШТИРИШНИНГ  
ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тib527 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Назаров Азадбек Ахмедович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий  
оппонентлар:**

**Испаева Жаннат Бахытовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Қозоғистон)

**Бабаходжаев Сраджедин**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи  
ташқилот:**

Россия Федерацияси Федерал тиббий-биологик агентлиги  
«Иммунология институти» Давлат илмий маркази (Москва)

Диссертация ҳимояси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тib16.01 рақамли илмий кенгашнинг 2016 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).

Докторлик диссертацияси билан Иммунология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№04 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2016 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2016 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**З.С.Камалов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**А.А.Батирбеков**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси  
т.ф.д., профессор

## **КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Аллергик касалликлар бугунги кунда дунё миқёсида тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Бутун дунё бўйича аллергия касалликларга бўлган тенденция тобора ўсиб бормоқда ва касалланиш кўрсаткичлари ҳар ўн йилда икки бараварга кўпаймоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, аллергия патологияларнинг энг кўп ва оғир кўринишлари бронхиал астма (БА) ва аллергия ринит (АР) каби респиратор касалликлар шаклида учрайди. Дунё миқёсида, жумладан кўпгина индустриал ривожланган мамлакатлар аҳолисининг 20% да аллергиянинг асосий уч шакли – астма, ринит ва атопик экзема учрайди.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилди. Аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш бўйича салмоқли натижалар олинди. Бу борада аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва аллергия патологияларни кўпайишини олдини олиш, жумладан, бронхиал астма ва аллергия ринитни камайтиришда муайян ижобий натижаларга эришилди.

Таъкидлаш лозимки, жаҳон миқёсида, аллергия касалликлар, жумладан АР ва БАнинг йил сайин ортиши, кечишининг оғир даражада учраши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайиши муҳим тиббий ва социал муаммолардан бирига айланди. Поллинозлар келиб чиқиши ва ривожланишида турли экзоген ва эндоген омиллар, шу жумладан, ирсий омиллар, ноқулай экологик омиллар, дори воситалари ва аралаш омиллар иштироки кузатилган. Ушбу омилларнинг таъсир даражаси ва ролининг етарлича ўрганилмаганлиги поллинозлар муаммосининг долзарблигини белгилайди. БА касаллигида, унинг ўрта оғир ва оғир даражалари ортининг етакчи сабабларидан яна бири аллергия махсус иммунотерапия (АМИТ)нинг ўз вақтида ўтказилмаганлигидир. Илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналишларига иммун тизими ҳолати муаммолари ҳам киради. Бу муаммолар натижасида нафақат иммун тизим танқислиги, балки касалликнинг оғирлашуви натижасида ножўя оқибатлар келиб чиқишига сабаб бўлади. Поллинозларни эрта ташхислаш, замонавий гипосенсибилизация усулларни қўллаш, профилактика ва реабилитация чора-тадбирларини янада такомиллаштириш ва эрта ногиронликни олдини олиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва Вазирлар Маҳкамасининг 2012 йил 29 мартдаги 91-сон «Тиббиёт муассасаларинининг моддий-техника базасини янада мустаҳкамлаш ва фаолиятини ташкил этишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда

белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» мавзусида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.** Махсус иммунотерапияни усулларини респираторли аллергияларда оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатлари ва аллергия касалликларни профилактика қилишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations (EFA, Швеция), Division of Allergy, Department of Pulmonology, University Hospital of Montpellier (France), Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College (London, UK), University Allergy Center, University Hospital Carl Gustav Carus (Germany), Department of Medicine, IRCCS-A.O.U. San Martino di Genova (Italy), Department of Pediatrics - Allergy & Immunology, King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdulaziz Medical City (Kingdom of Saudi Arabia), ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА (Россия) ва Республика илмий ихтисослашган аллергия маркази (Ўзбекистон Республикаси) томонидан олиб борилмоқда.

Респиратор аллергияларни даволаш ва олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан жаҳонда қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: поллинозларнинг патогенези бўғинларининг асоси бўлган IgE - билвосита аллергия ва аллергия-махсус иммунотерапия (АМИТ)нинг назарий асослари такомиллаштирилган (University of California-Los Angeles David Geffen School of Medicine, USA; Allergy Division, Pulmonology Department, University Hospital of Montpellier, France; Allergy and Respiratory Diseases, IRCCS San Martino-IST, University of Genoa, Italy; Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London-NHLI, Royal Brompton Hospital, UK; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА Россия); АМИТ самарадорлиги ва самарасизлиги прогнозининг янги морфофункционал маркерлари ишлаб чиқилган (Clinique Spécialisée en Allergie de la Capitale, Québec, QC, Canada; Bernstein Clinical Research Center and Division of Immunology and Allergy, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; Allergy & Asthma Center Westend, Berlin, Germany).

Бугунги кунда гипосенсибилизация усулларини респираторли аллергияларда қўллашнинг замонавий жиҳатлари ва аллергия касалликларни профилактика самарадорлигини ошириш ва даволашнинг мос усулини танлаш бўйича жаҳон миқёсида қатор, жумладан, қуйидаги йўналишларда

устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: аллергия ҳолатларнинг ривожланишида турли аллергиялар этиопатогенетик ўрнини аниқлаш; атопияда иммуно-цитокин мақомини аниқлаш; янги патогенетик асосланган махсус иммунотерапия усуллари ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Аллергия ринит дунёнинг турли мамлакатларида аҳолига зарар етказадиган энг кўп учрайдиган касалликлардан биридир (Емельянов А.В.с соавт., 2003; Bousquet J., Khaltaev N. et al, 2008). Поллиноз бронхиал астма (БА) шаклланишига олиб келадиган хавф-хатар омили ҳисобланади ва 32–64% ҳолатларда унинг ривожланишини тезлатади (Leynaert B. et al., 2000; Boulay M.E.,2003; Cirillo, I., Pistotio A., Tosca M., Ciprandi G., 2009; Brozek J. et al., 2010).

Ҳозирги кунда поллинозларнинг патогенетик асоси масаласи етарли даражада чуқур ўрганилган, бунда етакчи ўринни IgE - билвосита аллергия реакциялар ташкил этади (Гуцин И.С. ҳаммуаллифлигида, 2010; Akdis C. A. et al., 2004; 2006; Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A., 2006; O'Brien R. M. et al., 2000; Rolland J., O'Hehir R.,2001; Francis J.N., Till S.J., Durham S.R.,2003). Аллергия-махсус иммунотерапиянинг назарий асослари аниқланган ва уларнинг поллинозларда самарадорлиги исботланган (Lockey R.F., Bukantz S.C., Bousquet J.,2004). АМИТ аллергия терапиясининг бошқа барча усуллари олдида принципиал устуворликка эга, организмнинг аллергияларга таъсири хусусиятини шаклан ўзгартириб, ўз навбатида касаллик патогенезига аралашиб кетади ва аллергия жараённинг барча патогенетик бўғинларини бошқариш билан бирга касаллик асоратларини бартараф этади (Гуцин И.С., Курбачева О.М. , 2010; Ревякина В. А. ҳаммуаллифликда, 2004; 2007).

Ўзбекистон шароитида ҳаво ҳарорати даражасининг юқорилиги, куруқлиги ва ҳавода чанг миқдорининг кўплиги, аэрополлютантларнинг аралаш қўзғатувчи таъсири (Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., 2005), вегетация ва гуллаш даврининг узоқ чўзилиши нафақат шиллик қаватлар ҳимояси ва ёки репарацияси (Убайдуллаева К.М., 2010) механизмларининг бузилиши учун қулай шароит яратиб, иккиламчи иммунодефицит аломатларини шакллантиради, балки АМИТнинг анъанавий усуллариға мурожаат қилувчи беморлар сонининг ортишиға ҳам олиб келади. Ўзбекистонда олдин ўтказилган тадқиқотлар атопик бронхиал астманинги клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш (Назаров Ж.А., 2006) ва ўсмирларда мазкур касалликни даволашда клиник-функционал самарадорликни баҳолаш билан чегараланган (Разиқова И.С., 2003). Аллергия-махсус терапия масалалариға тўхталмаган ҳолда, препаратларнинг фармакологик таъсири воситасида клиник-функционал характеристикасини баҳолаш ва аллергия ринитнинг йил бўйи давом этадиган формасини даволашнинг оқилона усуллари бўйича тадқиқот амалга оширилган (Алиева В.А., 2006).

Оғиз шиллик қавати ҳолатининг АМИТ самарадорлиги бўйича тадқиқоти амалга оширилмаган. Шу муносабат билан аллергия касалликларнинг қўшма аллергия-махсус иммунотерапияси ҳамда оғиз бўшлиғи яллиғланиш касалликлари фармакотерапиясидан фойдаланиш

мақсадга мувофиқлиги тўғрисида фикрлар билдирилмоқда. Мазкур муаммо доирасида АМИТ самарадорлигини ошириш мақсадида тизимли энзимотерапия (ТЭТ) ёрдамида бустер- ва сервистерапия тактикаси асосланган ва ўз вақтида амалга оширилган чора бўлиб қолмоқда. Аммо минтақавий ўзига хосликларни ҳисобга олган ҳолда АМИТга бўлган қараш ва ёндашувлар ранг-баранглиги кўзга ташланаяпти, сезувчанликнинг аралаш формаларида АМИТ ўтказиш ва АМИТ аралаш ҳолда ўтказилганда ҳар хил турдаги аллергенлардан фойдаланиш борасидаги масала очиклигича қолмоқда. Юқоридагиларни эътиборга олиб, АМИТни ўрганишни давом эттириш ҳамда унинг усулларини такомиллаштириш, аллергик ринитларни даволаш имкониятларини кенгайтириш масаласи долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, № 01.080090 (2010–2015 йй) «Ўзбекистонда астма ва аллергия. Замонавий ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** поллинозли беморларда аллерген-махсус иммунотерапия таъсирини асослаш ва Ўзбекистон ҳудудида респиратор аллергозли беморларни даволаш стратегиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Ўзбекистон аҳолисида чанг сезувчанлиги вазиятида поллинозлар ривожланишига олиб келувчи аллергенлар ва уни келтириб чиқарувчи шароитларни аниқлаш;

оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати микроциркуляцияси ҳолатини баҳолаш ва сублингал аллерген-махсус иммунотерапиясини оптималлаштириш йўллариини ишлаб чиқиш;

поллинозга чалинган беморларга турли усуллардаги аллерген-махсус иммунотерапияни қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш;

аллерген-махсус иммунотерапия самарадорлигини ошириш учун тизимли энзимотерапия воситасида бустер- ва сервистерапия усулларини асослаш;

аллерген-махсус иммунотерапиянинг поллинозларга чалинган беморлар иммунологик толерантлиги ҳолатига бўлган таъсирини аниқлаш;

чанг сезувчанлигида поллинозларни даволаш учун аллерген-махсус иммунотерапия самарасизлигини прогнозлаш предикторларини аниқлаш;

чанг сезувчанлигида поллинознинг патогенетик даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида чанг сезувчанлиги бўлган, респираторли поллинозга чалинган 240 нафар бемор ва 30 нафар соғлом волонтерлар танланган. АМИТ самарадорлиги натижаларига кўра АРга чалинган 62 нафар беморнинг касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** вена қони ва қон зардоби иммун тизим асосий кўрсаткичларини аниқлаш учун, чанг сезувчанлик характери ва даражаси,



АРнинг клиник кечиши, оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати микроциркуляцияси ҳолати, лазерли доплер флоуметрия (ЛДФ), оғиз бўшлиғи ахволининг цитологик ва морфометрик кўрсаткичлари ишлатилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Клиник, функционал, иммунологик, цитологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилди.

**Тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистон шароитида ҳудудий чанг аллергенларини ҳисобга олган ҳолда ноинвазив сублингвал АМИТ имкониятлари аниқланган ва АМИТдан сўнг номахсус ва аллерген-махсус тўқимавий сезувчанликнинг сезиларли равишда пасайиши кузатилган;

илк бор оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати клиник, иммунологик маълумотлари ҳамда кўрсаткичлари ўзаро боғлиқлигининг АМИТ самарадорлиги ва самарасизлиги прогнозига таъсири аниқланган;

Ўзбекистон ҳудудида чанг сезувчанлиги характериға қараб поллинозларнинг «мавсумий ҳуруж»лари тузилиши ишлаб чиқилган ва модификацияланган аралаш ва/ёки йил давомидаги АМИТни кенгайтириш учун беморларнинг потенциал контингенти белгиланган;

поллинозларни даволашда янги йўналиш – АМИТга бўлган комбинирланган ёндашув ва/ёки тизимли энзимотерапия билан бирга ўтказиладиган йил давомидаги АМИТ ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси.**

АМИТ самарасизлигини пргнози бўйича ишлаб чиқилган янги мезонлар беморларни саралаб олиш ва даволаш тактикасига олдиндан коррегирлаш имконини берган;

иммун тизим бошланғич ҳолати ва поллинозга чалинган беморлар оғиз бўшлиғининг морфофункционал ҳолати кўрсаткичларига қараб, тизимли энзимотерапиянинг модуляцияловчи таъсирига асосланган патогенетик давонинг дифференцирланган ёндашувлари таклиф этилган, бу эса АМИТ кўрсатмаларини кенгайтирган, комбинирланган иммундаво ёндашувлари ва йил давомида даволаш курси ўтказиш имкониятларини яратган;

касаллик ҳуружлари «мавсумий чўққиси», иммунтанқислик ҳолати ва аллергеннинг якуний дозаси беморни даволаш стратегиясини индивидуаллаштириш имконини берган;

иммункомпрометацияланган беморларда ТЭТ превентив курси (схема бўйича Вобэнзим)ни белгилаш йўлга қўйилган, АМИТ ўтказиш жараёнида РНУда 4000 дан кам аллергеннинг якуний дозасига эришган поллинозли беморларда АМИТни РНУда 9000 дан кам бўлмаган умумий якуний дозасига эришгунга қадар сублингвал терапия усули билан давом эттириш мақсадга мувофиқли асосланган;

баҳор/ёз/куз мавсумида касаллик кучайиши содир бўладиган поллинозларга чалинган беморларда иАМИТ ва слАМИТ режимларида ТЭТни узоқроқ вақт давомида қўллаш имконияти кўрсатилган;

поллинозга чалинган беморларда тизимли энзимотерапияни қўллашнинг патогенетик асосланганлиги оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати морфофункционал кўрсаткичларини яхшилаш, АМИТ зарарли таъсирларини камайтириш,

иммунжавобни йўналтириш ва иммунологик толерантликни шакллантириш, АМИТ самарадорлигини ошириш, номахсус ва аллерген-махсус тўқимавий сезувчанлигини пасайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, доплерографик, цитологик ва статистик усуллари ҳамда етарли даражадаги беморларнинг сони билан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистонда махсус иммунотерапияни респираторли аллергозларда оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатлари ҳақидаги назарий маълумотларни кенгайтирган. Илк бор оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида сўрилишни кучайтирувчи, қон микроциркуляциясини яхшиловчи, аллергенларни етказиб бериш шароитларини оптималлаштирувчи, муҳит кислоталилигини пасайтирувчи ва Пирогов-Вальдейер ҳалқаси NALT-тизимида аллергенларни тарқалишини таъминловчи механизмлар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, республикада махсус иммунотерапияни респираторли аллергозларда оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатлари юзасидан оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати клиник, иммунологик кўрсаткичлари ўзаро боғлиқлиги асосида АМИТ самарасизлиги прогнозининг клиник-иммунологик мезонлари ишлаб чиқилганидир. Худудий чанг аллергенларини ҳисобга олган ҳолда ноинвазив сублингвал АМИТ ўтказилиши, тизимли энзимотерапияни қўлланилиши оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати морфофункционал кўрсаткичларини яхшилашга, иммунологик толерантликни шакллантиришга ва АМИТ самарадорлигини оширишга имкон яратади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбекистонда респираторли аллергозларда махсус иммунотерапияни оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатлари бўйича тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика илмий ихтисослашган аллергология маркази, Тошкент тиббиёт академияси III клиникаси, Тошкент 1-сон клиник касалхонаси амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 11 мартдаги 8Н-3/50-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар сублингвал иммунотерапия ананавий услублардан самарадорлигини кўрсатган, даволаш самараси ва ҳаёт тарзи сифатини оширган, ремиссия даврини узайтирган, дори-дармонгаларга эҳтиёжини камайтирган ва уни қўллаш йил давомида мурожат қилган аллергик касаллар сони бўйича 23,9 млн сўм иқтисод қилиш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 11 та илмий-амалий анжуманларда, шу жумладан 5 та халқаро конференцияларда: МДХ иммунологлари ва аллергологларининг VII съезди, астма ва респираторли аллергия бўйича II Бутунжаҳон форуми (СПб, 2009); III World forum & COPD forum (Dubai, 2010); VI World Congress on immunopathology and respiratory allegology, VIII CIS Congress on Allegology and Immunology (Moscow, 2011); EAACI. European Academy of Allergy and Clinical

Immunology Congress (Geneva, 2012); VI World asthma, allergy & COPD form., тиббиётда реабилитация ва иммунореабилитация бўйича XVIII халқаро конгресси (London, 2013); 6 та республика конференцияларида: Ўзбекистон аллергологларининг IV, V, VI илмий-амалий конференциялари (Тошкент 2003, 2006, 2011), «Респираторли аллергозларга ташхис қўйиш ва доривор аллергиянинг замонавий методлари» илмий-амалий семинари (Тошкент, 2014); «Астма ва аллергия билан курашиш халқаро куни» илмий-амалий семинари (Тошкент, 2014); «Аллергик касалликларни даволашга бўлган замонавий қараш» конференциясида (Тошкент, 2014) мавзуларидаги республика ва халқаро илмий-амалий конференцияларда маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 44 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 15 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан 4 та мақола халқаро илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация кириш, 6 та боб, хулоса, амалий таклифлар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 43 та жадвал ва 45 та расмдан ташкил топган 188 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Поллинозлар: специфик иммунотерапиясининг патогенетик жиҳатлари ва уни такомиллаштириш йўллари**» деб номланган биринчи бобда адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб, поллинозлар муаммосининг тиббий-ижтимоий аҳамияти акс эттирилган, АМИТ ва унга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш учун иловаларнинг асосий ҳолатлари ҳақидаги манбалар таҳлил қилинган, шунингдек, оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати микроциркуляцияси ҳолати, аллергия ва иммунвоситали касалликларни даволашда тизимли энзимотерапиянинг роли ҳақидаги адабиётлар таҳлили тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Респиратор алергозли беморларни ташхислаш ва даволаш усуллари**» деб номланган иккинчи бобда тадқиқот объекти тавсифи, қўйилган муаммоларни ҳал қилишни таъминловчи усул ва методологик ёндашувлар келтирилган. Махсус алергологик тадқиқот алергоанамнезни ўрганиш ва умумқабул қилинган методика (Адо А.Д., Польшнер, 1963) га мувофиқ, Л.А. Горячкина (1989) қўшимчаларини эътиборга олиб тери алергологик пробаларини тартибга қўйишга асосланган. Махсус алергологик ташхис қўйиш учун ажриқбош, оқ сўхта, ўтлоқ бетагаси, райграс, тароқбош, шўра, шувок, амброзия, жавдар, қўнғирбош, тулки қуйруқ, кунгабоқар, макка чангларида олинган тижорат алергенлари, Ставрополь шаҳрида ФДУК ишлаб чиқарган «Алерген» дан фойдаланилган. Скарификацион пробаларни баҳолаш А.Д. Адо ва ҳаммуаллифлари (1963)нинг методикаси бўйича амалга оширилган.

Кузатиш динамикасида иммунологик текширувлар моноклонал антителалар (АО «Сорбент»)дан фойдаланган ҳолда иммунофенотиплаштириш йўли билан перферик қондаги лимфоцитларида мембранали антигенларни аниқлашни ўз ичига олган ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD23^+$ ,  $CD95^+$ ).

A,M,G синф зардоб иммуноглобулинлар одам иммуноглобулинларига қарши моноспецифик зардоблар (И.И. Мечников номидаги ВС ИТИ) ёрдамида G. Manchini (1965)нинг радиал иммунодиффузия усули ёрдамида аниқланган. Умумий IgE миқдорини аниқлаш учун Новосибирск шаҳри, «Вектор-Бест» ЁАЖда ишлаб чиқилган «IgE - ИФА-Бест-стрип» фойдаланган. ЦИК миқдори V.Naskova et al. (1978) методи, Ю.А.Гриневич ва А.И. Алферова (1981) модификациялари бўйича аниқланди. Цитокинлар - IL-

4, IL-5, IL-6, IL-8 ва ИФН- $\gamma$  концентрацияси иммунофермент таҳлил усули билан аниқланган (Цитокин” Санкт-Петербург Тоза Бтопрепаратлар илмий тадқиқот институти МЧЖ реактивлари).

Оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати цитологик тадқиқотлари Э.С.Каливградиян ва ҳаммуаллифлари (2006)нинг модификацияланган методикаси бўйича олиб борилиб, кейинчалик мазоклар Романовский-Гимза ва Лейшман бўйича бўялди. Эпителиоцитларнинг етилганлик даражаси А.А.Кунин (1973) методикаси бўйича ядро-цитоплазматик нисбатга кўра баҳоланди. А.С. Григорьян ва ҳаммуаллифлари (2004) методикаси бўйича цитологик индекслар: деструкция (ДИ), яллиғланиш-деструктив (ЯДИ) индекслари ва гигиена цитологик кўрсаткичи (ГЦК) аниқланган. Микрофотографиялаш 100x7 катталаштириш билан Canon 300D EOS рақамли фотокамера ёрдамида амалга оширилган (мой иммерсияси, BIOLAR-PI микроскопи).

Оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати микроциркуляциясини ўрганиш учун лазерли доплер флоуметрияси қўлланди.

Аллерген-маҳсус иммунотерапия гуллаш мавсуми бўлмаганда (декабрь-февраль ойларида) сув-туз чанг аллергиялари ёрдамида амалга оширилди. АМИТ форсификацияси учун Вобэнзим (Wobenzym, Германия) препарати ёрдамида тизимли энзимотерапия усулидан фойдаланилди. Рўйхатга олиш рақами 7.02.2005 йилги Б-250-95 №19999. Вобэнзим АМИТгача 2 ҳафта олдин кунига 3 маҳал 2 таблеткадан дозада белгиланди.

АМИТ самарадорлиги ва хавфсизлиги полинозга учраган 4 гуруҳ беморларни рандоминацияланган текшируви асосида белгиланди: схема бўйича инъекцион усул (иАМИТ) (30 нафар бемор); Вобэнзим препаратини кунига 3 маҳал 2 та таблеткадан қабул қилинадиган 2 ҳафталик ТЭТ дан сўнг схема бўйича инъекцион усул (иАМИТ) (30 нафар бемор); схема бўйича перорал сублингвал усули (слАМИТ) (30 нафар бемор); Вобэнзим препаратини кунига 3 маҳал 2 та таблеткадан қабул қилинадиган 2 ҳафталик ТЭТ дан сўнг схема бўйича перорал сублингвал усули (слАМИТ) (30 нафар бемор).

АМИТ курсидан сўнг аллергияларнинг жами микдори оқсил азотлари (PNU) бирлигида ҳисоб-китоб қилинди. АМИТни ўтказиш хавфсизлиги зарарли реакциялар частотаси ва характери бўйича баҳоланди, улар халқаро стандартларга мувофиқ таснифланди (Standarts for practical allergen-specific immunotherapy, 2006).

Тадқиқот натижалари «Excel» стандарт дастурлари пакети ёрдамида IBM туридаги замонавий ҳисоблаш тизимларини қўллаган ҳолда статистик жиҳатдан қайта ишланди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш мақсадида  $r$  корреляцияси коэффицентини қўллаб, шунингдек,  $t$  Стюдент ва Пирсон мезонлари ёрдамида унинг аҳамиятини текшириб корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг «Ўзбекистон аҳолисида учрайдиган полинозларнинг эпидемиологик ва клиник хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида полинозларнинг эпидемиологик, клиник кўриниши ҳақидаги маълумотлар, Ўзбекистон аҳолисида чанг сезувчанликнинг ўзига хос

хусусиятлари келтирилган. Статистик ҳисобот маълумотлари таҳлили нафас олиш органлари касалликлари структурасида поллинозлар Ўзбекистон Республикасида 0,95% ни ташкил этишини кўрсатди. 2007-2014 йиллар мобайнида республика миқёсида поллинозлар билан касалланиш 13,5% га ошганлиги кузатилди (1000 кишига 98,5 дан 111,83 гача).

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 37,5% беморларда поллинознинг “критик” авжи мавсумлардан бирида, 44,2% гача беморларда – икки мавсумда ва 18,3% гача беморларда – уч мавсумда «баҳор-ёз-куз»да кузатилади. Поллинозларнинг клиник кўринишлари баҳорда 13,4% беморларда, кузда - 20,8% беморларда ва ёзда - 3,3% беморларда намоён бўлган ва клиник ўзига хосликларга эга бўлган. Кузги поллиноз турига бошқа мавсумий кўринишлар билан қиёслаганда кескин даврнинг нисбатан қисқалиги (49,2±2,7 кун, “ёзги”да 82,5±5,8 кун, “баҳорги”да 60,0±3,2 кун), антиаллергия (30,0±1,5 ва 35,0±2,6 дней) ва топик терапия (26,8±1,3 ва 30,0±2,3 кун) муддатларининг қисқалиги, шунингдек, чанг сезувчанлиги аллергенларининг кам сонли миқдори (4,5±0,38 ва 5,9±0,42) хос эканлиги аниқланди. Баҳорги поллинозда бошоқли ўсимликлар: овсяница луговая (81,3%), ежа сборная (75,0%), тимофеевка (68,8%), костер (68,8%) ни сезувчанлик кўрсаткичининг юқорилиги кузатилдики, бу мазкур гуруҳда умумий IgE энг юқори кўрсаткичи билан ҳам характерланарди. 7 турдаги чанг аллергенлари: ажрикбош, оқ сўхта, ўтлоқ бетагаси, райграс, тароқбош, кўнғирбош, тулки қуйруқ сезиш бўйича кескин ижобий (++++) ва ўта кескин ижобий (++++) даража қайд этилган. Баҳорги поллинозга учраган 25% беморларда шўра ва амброзия (6,2%)га ўта кескин ижобий сезувчанлик (6,2%) ва кучсиз ижобий сезувчанлик қайд этилган. Поллинознинг ёзги клиник турида марево оиласига мансуб ўтлар: шўра (100%) ва бошоқли ўсимликлар: ўтлоқ бетагаси (75,0%), оқ сўхта (75,0%), тулки қуйруқ (75,0%) га бўлган юқори сезувчанлик кузатилади. Ёзги поллиноз чанг аллергенлари (ажрикбош, оқ сўхта, ўтлоқ бетагаси, райграс, жавдар, тулки қуйруқ, шувоқ, амброзия, шўра)га кескин ижобий (++++) ва ижобий (++) чанг сезувчанлиги билан характерланиши кузатилган. Кузги поллинозда мураккабгуллилар оиласига мансуб ўтлар – шувоқ (88,0%) ва бошоқли ўсимликлар – ажрикбош (60,0%)га бўлган сезувчанликнинг юқорилиги кузатилади. Кузги давр учун хос поллинознинг клиник кўринишларида аксарият беморларда мазкур мавсум учун хос бўлмаган чанг аллергенларига ижобий (++) ва кучсиз ижобий (+) сезувчанлик қайд этилган.

44,2% беморларда клиник кўриниш «авж»лари иккита мавсумда намоён бўлган: 30,8% беморларда – «баҳор-куз», 7,5% беморларда - «баҳор-ёз» ва 5,8% беморларда - «ёз-куз». Авжи «баҳор-куз»га тўғри келадиган поллинознинг клиник кўринишлари белгилар интенсивлигининг кескин намоёиш бўлиши, касаллик кучайиш ҳолатларининг ортиши (5,8±0,12), кучайиш даврининг узунлиги (115,5±3,7 кун), IgE даражасининг нисбатан юқорилиги (161,6±11,4), антиаллергик (54,2±1,3 кун) ва топик (51,6±2,2 кун) терапиянинг узоқ кечиши, чанг сезувчанлик аллергенлар миқдорининг ошиши (6 ва ундан кўпроқ аллергенлар) билан характерланади. Авжи «баҳор-

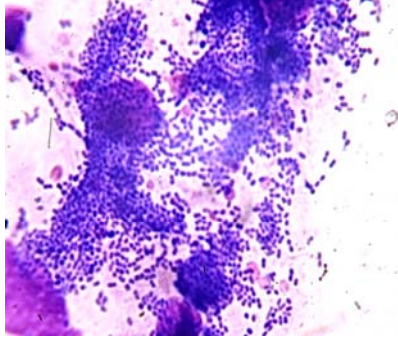
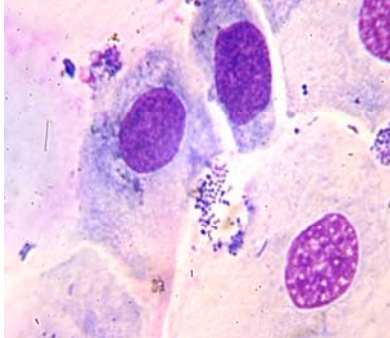
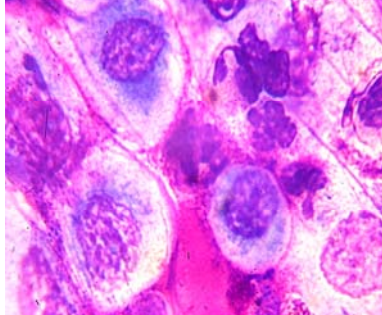
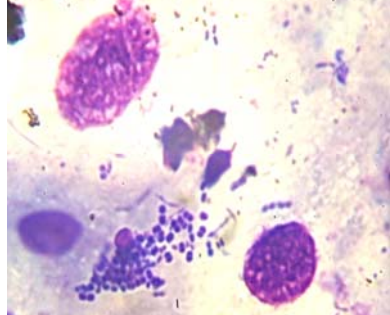
ёз» даврига тўғри келадиган поллинозларда бошоқли ўсимликлар: ажриқбош (77,8%), ўтлоқ бетагаси (77,8%), райграсс (77,8%) оқ сўхта (66,7%), тароқбош (66,7%)га нисбатан сезувчанликнинг юқори кўрсаткичи: авжи «ёз-куз» даврига тўғри келадиган поллинозда – мураккабгуллилар оиласига мансуб ёввойи ўтлар: шувок (100%) ва марево оиласига мансуб шўра (57,1%)га нисбатан сезувчанлик кузатилади. Авжи «баҳор-куз» даврига тўғри келадиган поллинозда мураккабгуллилар оиласига мансуб шувок (81,1%) ва бошоқли ўсимлик ажриқбош (81,1%), ўтлоқ бетага (67,6%), райграсс (67,6%) ва оқ сўхта (64,9%) га нисбатан сезувчанлик қайд этилади.

18,3% беморларда (44 нафар) поллиноз клиник кўринишларининг «авж»лари «баҳор-ёз-куз»га тўғри келади. Мазкур мавсумий даврда поллиноз кечишининг клиник кўринишлари қуйидагилар ҳисобланган: бурун битиши, аксириш ва конъюнктивит ( $2,9 \pm 0,04$  баллгача) кўринишидаги кескин риноконъюнктивал синдром, улар 38,1% беморларда йўтал ва 23,8% беморларда бўғилиш хуружлари билан кечади. Мазкур гуруҳда клиник симптомлар фоизи  $72,4 \pm 2,6\%$  га етди. Мавсум давомида кучайишлар миқдори  $8,6 \pm 0,4$  га етди, уларнинг умумий давом этиши ўртача  $165,0 \pm 8,8$  кунни ташкил этди. Умумий IgE юқори кўрсаткичи ( $147,2 \pm 12,2$ ) ва чанг сезувчанлик аллергенларининг юқори миқдори ( $7,5 \pm 0,4$ ) қайд этилди. Аниқланган чанг поливалентли сезувчанлик «баҳор-ёз-куз» мавсумида поллинозга чалинган беморларда чанг аллергенларининг турли аралашуви билан характерланди. Бошоқли ўсимликлардан: ажриқбош (71,4%), ўтлоқ бедагаси (76,2%), райграсс (85,7%) оқ сўхта (66,7%), тароқбош (52,4%); мураккабгуллилар оиласига мансуб ёввойи ўтлардан шувок (95,2%) ва марево оиласига мансуб шўра (85,7%)га бўлган сезувчанликнинг юқори кўрсаткичлари кузатилди. Мазкур беморлар гуруҳида антиаллерген ва топик терапия давомийлиги мос равишда  $67,6 \pm 4,2$  ва  $65,7 \pm 4,2$  кунни ташкил этди. Поллинознинг клиник кўринишлари хусусиятларини баҳолаш мавсумга қараб чанг сезувчанлик частотаси ва турига боғлиқ қонуниятларини аниқладики, бу АМИТ ўтказиш заруриятини асослаб беради.

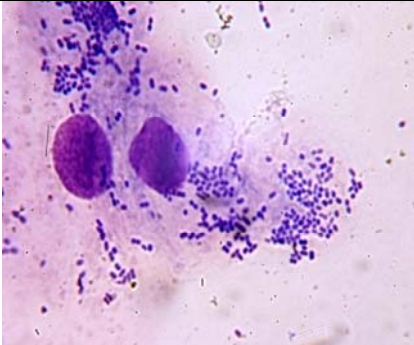
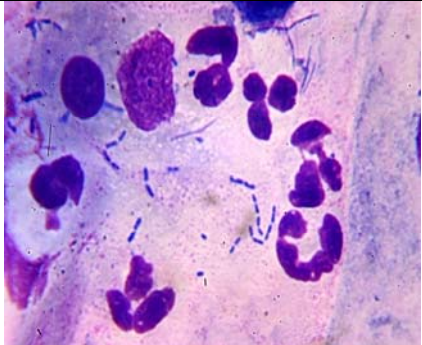
**Диссертациянинг «Поллинозли беморлар оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг цитологик ва микроциркулятор хусусиятлари»** деб номланган тўртинчи бобида Вобэнзимнинг фармокотерапевтик таъсири динамикасида поллиноз билан касалланган беморларда цитологик характеристикалари ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати микроциркуляторлик оқимининг хусусиятлари бўйича ўтказилган маълумотлар келтирилган.

Оғиз бўшлиғи шиллик қаватидан олинган цитологик суртма-намуналарда поллинозларда кескин кўринишдаги патологик ўзгаришлар кузатилади (1-4-расмлар). Поллинозларда жиддий фарқлар деструкция индекси кўрсаткичлари - 730 дан 120 тагача ва эозинофил индекс кўрсаткичлари - 24,3 дан 7,2 тагача бўйича кузатилди.

Вобэнзим билан даволаш курсидан сўнг цитологик суртмаларда патологик формадаги ҳужайралар сонининг анча камайганлиги кузатилиб, морфологик манзара соғлом одамлар назорат гуруҳи билан деярли бир хил эди (5-6-расм).

|   |   |
|---|---|
|    |   |
| <p><b>1-расм. Бактериялар тўпланган худудларда эпителиоцитлар деструкцияси. Поллиноз даволашгача. Романовский-Гимза бўйича бўялиш, МИ, 100x7.</b></p>                               | <p><b>2-расм. Етилишнинг 5 ва 4 босқичидаги эпителиоцитлар. Микроорганизмлар тўпланган худудидаги ЯЦК сурилиши, ядролар гипер-хромияси ва вакуолизацияси, цитоплазманинг меъёрий деструкцияси. Поллиноз. Романовский-Гимза бўйича бўялиш. МИ, 100x 7.</b></p> |
|   |    |
| <p><b>3-расм. Эпителиоцитлар дифференцировкаси бузилишининг 3 босқичига бўлган кескин ифодаси, нейтрофиллар, шиллик. Поллиноз. Романовский-Гимза бўйича бўялиш. МИ, 100x 7.</b></p> | <p><b>4-расм. Эпителиоцитларнинг вакуолашган, гиперхром яланғоя ядроли шакллари, полиморфли микрофлора ва детрит. Поллиноз. Романовский-Гимза бўйича бўялиш. МИ, 100x 7</b></p>   |

Цитограммалардаги жиддий фарқланишлар эозинофиллар томонидан кузатилди, уларнинг кўрсаткичлари даволашдан сўнг 2 мартадан кўпроққа пасайди, ва 2,3 % ни ташкил этди. Бунда бактериоскопик жиҳатдан кокка флораси камайиши кузатилмоқда, аммо кандидоз индекси ўзгармаган.

|  |  |
|--|--|
|   |    |
| <p><b>5-расм. Эпителиоцитлардаги бир жинсли кокка флорасининг меъёрий миқдори. Вобэнзим. Романовский-Гимза бўйича бўялиш, МИ, 100x7.</b></p> | <p><b>6-расм. Эпителиоцитлар, нейтрофиллар ва бўлинадиган таёқчалар. Вобэнзим. Романовский-Гимза бўйича бўялиш. МИ, 100x7.</b></p> |



Вобэнзим билан даволаш жараёнида деструкция индекс (ДИ) ва яллиғланиш-деструктив индекс (ЯДИ) (1-жадвал) каби кўрсаткичлар динамикаси, шунингдек, эпителиоцитла дифференцировкаси даражаси кўрсаткичларига ижобий таъсирини кўрсатди.

1-жадвал.

**Деструкция индекси (ДИ), яллиғланиш деструктив индекси кўрсаткичлари (ЯДИ), гигиенанинг цитологик кўрсаткичлари (ГЦК) ва эозинофил индекси (ЭИ)**

| Гуруҳлар               | ДИ        | ЯДИ       | ГЦК      | ЭИ        |
|------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Назорат (соғлом), n=20 | 118±7,6   | 16,1±0,7  | 1,9±0,2  | 6,9±0,2   |
| даволашгача, n=22      | 730±55,0* | 22,1±1,4* | 2,45±0,3 | 24,3±1,3* |
| Даволашдан сўнг, n=22  | 120±12,0# | 17,4±1,1  | 2,04±0,4 | 7,2±0,9#  |

\* P<0,05 - назорат-поллиноз даволашгача, назорат- поллиноз даволашдан сўнг

# P<0,05 – поллиноз даволашгача ва даволашдан сўнг

Мазкур кўрсаткичлар динамикаси диспластик жараёнлар микдорининг пасайиши ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати регенерация жараёнларининг нормаллашувини кўрсатади, бу эса бактериял контаминация ва гигиенанинг цитологик кўрсаткичи (ГЦК) каби муҳим кўрсаткичларнинг нормаллашувига олиб келади. Мазкур ижобий ўзгаришларни, мазкур бузилишларни коррекциялаш бўйича биз таклиф этаётган ёндашувлар фойдасига хал қилиш лозим.

ЛДФ-метрия маълумотларига кўра поллинозларга чалинган беморларда назорат гуруҳига нисбатан микроциркуляция кўрсаткичлари ўзгаришида бир типли тенденция қайд этилади. Зарарланган ҳудудда параметралрнинг пасайиши кузатилди: перфузия (М) микдори 24,3% га (7,8±0,25 бир. соғлом одамлардаги 10,3±0,25 бир.га қиёсан), перфузия интенсивлиги (σ) 45,8% га (1,41±0,01 бир. соғлом одамлардаги 2,6±0,05 бир.га қарши), микротомирлар (Kv) вазомотор фаоллиги 28,2% га (18,1±1,1 соғлом одамлардаги 25,2±1,42 бир.га қиёсан) ва микроциркуляция венуляр бўғинидаги турғун ҳодисалар ҳисобига микроциркуляция компоненти самарадорлиги индекси (МСИ)нинг 1,3 марта ошиши (0,87±0,03 дан 1,15±0,01 гача), бунда микроциркуляция веноз компоненти кўрсаткичи 23% гача пасайди (0,74±0,01 дан 0,57±0,03 гача) ва қон тўқималари перфузиясининг ёмонлашди.

Микроциркуляция кўрсаткичларнинг график таҳлили поллинозга чалинган беморларда ремиссия босқичида барча частотали диапазонлар перфузияси ва амплитуда кўрсаткичлари сезиларли равишда пасайишини аниқлади. Вариация коэффиценти ва нисбий амплитуда-перфузион каби кўрсаткичларнинг сезиларли равишда ошиши кузатилди. Улар силлиқ мускул аппарати ўзгаришлари, қон томири деворлари ва артериолалари ва венуалари ўртасидаги босим градиенти ўзгаришининг якуний кўрсаткичлари,

шунингдек, қон томири вена бўлимидаги босим ўзгариш характерини ифодалайди. Фонли 3 ойлик Вобэнзим курси назорат ва даволаш ўртасидаги энг ишончли инверс фарқланишлар амплитуда коэффициенти (артерия/вазомотор) ва артериал компонент модуляцияси кўрсаткичарида қайд этилганлигини, энг ишончли реверс фарқланишлар эса қон томири оқимининг веноз бўлимидаги босим ўзгариши ва қон томирларнинг ички қаршилиги характерини белгиовчи артериал компонентни тавсифловчи веноз компонент кўрсаткичлари учун кузатилишини кўрсатди.

Барча қиёслаш гуруҳларида базал қон оқимининг ўрганилаётган кўрсаткичлари бўйича ижобий динамика ва ТЭТ фонида поллинозга чалинган беморларда мазур параметрларга максимал таъсир эффекти қайд этилди, бунда микроциркуляция кўрсаткичининг ўзгариши фоизи АМИТдан кейинги беморлар гуруҳида мазкур кўрсаткич 1,2 марта юқори эди ( $10,68 \pm 1,0$   $8,8 \pm 0,52$  бирликка қарши,  $p < 0,05$ ), тўқималар перфузияси жадаллиги АМИТдан кейинги беморлар гуруҳига қиёслаганда 1,3 баробар ошди ( $2,42 \pm 0,04$   $1,9 \pm 0,39$  бирликка қарши,  $p < 0,05$ ) ва АМИТ олган беморларга қиёслаганда иАМИТ+ТЭТ олган беморларда микротомирлар (Kv) вазомотор фаоллигининг 1,2 баробар ошиши кузатилди ( $21,1 \pm 0,42$   $18,1 \pm 0,33\%$ га қарши). Қон оқими модуляциясининг фаол ва пассив механизмлари нисбатини тенглаштириш микроциркуляция самарадорлиги индекси (МСИ)нинг ортиши билан биргаликда кечдики, у турли терапия усуллари фонида ҳар хил кўрсаткичларга эга бўлди, АМИТдан сўнг мазкур ўзгаришлар фоизи 26,4%, слАМИТ+ТЭТ ( $p < 0,05$ ) дан сўнг 52,3% ни ташкил этди. Таъкидлаш жоизки, гуруҳлардан биронтасида ҳам базал қон оқими кўрсаткичлари соғлом одамларда бўладиган кўрсаткичларга етмаган, слАМИТ+ТЭТ дан сўнгги параметрлар бундан мустасно.

Даволаш реологик бузилишларни камайтириш қон оқими модуляцияси фаол механизмлари тавсифларининг кучайиши ҳисобига зарарланган ўчоқда микроциркуляциянинг яхшиланишига олиб келган, АМИТ+ТЭТ да микротомирлар миоген тонусининг 73,23% га ( $19,8$  дан  $34,3\%$  гача,  $p < 0,05$ ) ва слАМИТ+ТЭТ да 99,5% ( $19,2$  дан  $38,3\%$  гача,  $p < 0,05$ )га ошиши билан тавсифланади. Ўтазилаётган даво фонида қон оқими модуляцияси пассив механизмлари тавсифлари сезиларли равишда пасаяди. Нафас олиш компонентининг ритмик ташкил этувчиси (HF) АМИТ+ТЭТ да 49,30% га ( $28,6$  дан  $34,3\%$  гача,  $p < 0,01$ ), слАМИТ+ТЭТ да эса 65,80% га ( $30,4$  дан  $10,4\%$  гача,  $p < 0,05$ ) пасаяди. Юрак ташкил этувчиси (CF) учун пасайиш АМИТ+ТЭТ да 57,58% ( $6,60$  дан  $2,80\%$ ,  $p < 0,01$ ) ва слАМИТ+ТЭТ да 67,70% ( $6,50$  дан  $2,10\%$  гача ( $p < 0,01$ )) микдорида қайд этилди. Таъкидлаш жоизки, слАМИТ+ТЭТ да поллиноз билан касалланган беморларда қон оқими тўқимаий тебранишлари амплитуда-частотали спектри интакт оғиз бўшлиғининг шундай кўрсаткичига яқинлашган.

Ўрганилаётган кўрсаткичлар динамикасининг қиёсий таҳлили форсифиацияланган ТЭТ давонинг барча курслари ўтказилгандан сўнг микроциркуляция кўрсаткичларининг сезиларли раишда яхшиланганлиги тўғрисида хулоса қилиш имконини беради.

Диссертациянинг «**Поллинозли беморларда АМИТга турли ёндошувлар самарадорлиги ва хавфсизлиги**» деб номланган бешинчи бобида поллинозга чалинган беморларда аллерген-махсус иммунотерапия самарадорлиги ва хавфсизлиги натижалари келтирилган.

Поллинозга чалинган беморларда махсус иммунотерапияга бўлган турли ёндашувлар қиёсий хавфсизлигини баҳолаш турли аралашмадаги аллергенларни киритишга бўлган систем реакцияларнинг нафақат киритилаётган аллерген дозаси ва усулига, балки иммунотерапияни форсификациялаш чора-тадбирларига ҳам боғлиқлигини аниқлади. слАМИТга қараганда иАМИТ курсини ўтган беморларда энг юқори тизимли реакциялар кўрсаткичлари (50,0%) қайд этилган, слАМИТ ўтган беморларда бу 27,6% ҳолатдагина кузатилган. Тизимли энзимотерапия препарати (Вобэнзим) билан форсификациялаш тизимли реакцияларни иАМИТ га қараганда 1,4 баробар (50% дан 36,7% гача,  $p < 0,05$ ) га, слАМИТ га қараганда и 1,6 баробар (26,7% дан 16,7% гача,  $p < 0,05$ ) пасайтириш имконини берди.

Вобэнзимли иммунотерапияни форсификациялаш  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  эритишларида иАМИТ+ТЭТ да тизимли реакциялар частотасини 3 баробар (20,0% дан 6,7% гача),  $10^{-2}$ -  $10^{-1}$  – эритишда эса слАМИТ+ТЭТ ( $p < 0,05$ ) да 39,5% га камайтириш имконини берди.

3 тадан кам аллергенга эга беморлар орасида зарарли тизимли реакциялар иАМИТ олган беморларнинг 50,0% ида, иАМИТ+ТЭТ да 20,0% беморларда, слАМИТ ва слАМИТ+ТЭТ ( $p < 0,05$ ) да 14,3% беморларда қайд этилган. 3 ва ундан ортиқ сабаб аҳамиятли аллергенлари бор беморлар орасида тизим реакциялар частотаси юқорироқ бўлиб, тегишли равишда 50,0%, 45,0%, 31,8% ва 17,4% ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этди. Олинган натижалар Вобэнзим билан форсификацияланган слАМИТ кўпсезувчанлиги бўлган беморларда АМИТ ўтказишнинг муқобил варианты бўлиши мумкин.

иАМИТ курсини ўтган беморларда маҳаллий реакциялар частотаси (66,7%) слАМИТга қараганда юқори бўлди, слАМИТда улар 37,9% ҳолатдагина қайд этилган. Тизимли энзимотерапия препарати (Вобэнзим) билан иммунотерапияни форсификация қилиш маҳаллий реакциялар частотасини иАМИТ га қараганда 45,0% га, слАМИТга қараганда 55,9% га пасайтириш имконини берди. АМИТ олиб бориш усулини ўзгартириш  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  аллергенларини жорий қилишда маҳаллий реакцияларни бартараф этиш, шунингдек,  $10^{-2}$ - $10^{-1}$  ни жорий қилишда маҳаллий реакцияларни 28,8% га камайтириш имкони туғилди. Вобэнзим билан иммунотерапияни форсификациялаш  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  аллергенларини жорий қилишда маҳаллий реакциялар частотасини 4 баробарга, иАМИТ+ТЭТ да с 13,3% дан 3,3% га, слАМИТ+ТЭТ ( $p < 0,05$ ) да  $10^{-2}$ - $10^{-1}$  жорий этишда на 55,9% га камайтириш имконини берди.

АМИТга турлича ёндашишда сабаб аҳамиятли аллергенлар миқдорига қараб маҳаллий реакциялар ривожланишини баҳолаш натижасида 3 тадан кам аллергенларга эга бўлган беморлар орасида маҳаллий реакциялар иАМИТ олганда 66,7% ҳолатда, иАМИТ+ТЭТ олганда 20,0% ҳолатда,

слАМИТ ва слАМИТ+ТЭТ олганда 14,3% ҳолатда қайд этилиши аниқланди. Сабаб аҳамиятли аллергенлар миқдори 3 ва ундан ортиқ бўлган беморларда тизимли реакциялар частотаси юқори бўлиб, мос равишда 66,7%, 45,0%, 45,5% ва 17,4% ( $p < 0,05$ )ни ташкил этди. Олинган натижалар Вобэнзим билан форсификацияланган слАМИТ кўпсезувчанлиги юқори бўлган беморларда АМИТ ўзтказишнинг муқобил варианты вазифасини ўташи мумкин.

Поллинозларга чалинган беморларни даволаш самарадорлигини баҳолаш АМИТдан кейинги кучайиш даврида клиник симптоматика иАМИТдан кейин 66,7% беморларда, Вобэнзим билан форсификацияланган иАМИТ дан сўнг 70,0% беморларда, слАМИТ дан сўнг 72,4% беморларда, Вобэнзим билан форсификацияланган слАМИТ дан сўнг 63,3% беморларда пасайганлигини, клиник кўринишлар частотаси 1,5-1,9 баробар пасайганлигини кўрсатди (мос равишда  $43,0 \pm 4,1\%$ ,  $41,8 \pm 3,9\%$ ,  $38,1 \pm 2,6\%$  ва  $36,8 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). Махсус иммунотерапиянинг турли режимларида иАМИТдан сўнг кучайишлар сони 46,9% га (4,8 дан 2,6 мартагача;  $p < 0,05$ ), иАМИТ+ТЭТ дан сўнг 59,8% га (4,5 дан 1,8 мартагача;  $p < 0,05$ ), слАМИТ дан сўнг 65,5% га (5,4 дан 1,9 мартагача;  $p < 0,05$ ), слАМИТ+ТЭТ дан сўнг 67,7% га (5,6 дан 1,8 мартагача;  $p < 0,05$ ) кучайиш даврининг давом этиши мос равишда 73,2%, 74,5%, 81,8% ва 82,9% ( $p < 0,05$ ) га камайганлиги қайд этилган. Бу фактлар медикаментоз даво ҳажмларининг қисқаришига олиб келди: иАМИТ дан кейинги беморларнинг 44%, иАМИТ+ТЭТ дан сўнг 33%, слАМИТ дан сўнг 33% ва слАМИТ+ТЭТ дан 36,7% антигистамин дори воситаларни қабул қилишга эҳтиёж сезмадилар. АМИТдан кейинги мавсумда антигистамин препаратларни қабул қилишга мажбур бўлган беморлар орасида уларни қабул қилиш даври мос равишда 56,6%, 62,3%, 69,5% ва 74,4% га камайди. иАМИТ дан кейин беморларнинг 33,3%и, иАМИТ+ТЭТ дан кейин 40,0% и, слАМИТ+ТЭТ дан сўнг 41,4%, слАМИТ+ТЭТ дан сўнг 50,0% топик стероид препаратлардаг воз кечдилар. Топик стероид препаратларни қабул қиладиган беморлар орасида уларни қабул қилиш муддати мос равишда 37,0%, 65,9%, 69,3% ва 77,2% га камайганлиги кузатилди. Медикаментоз даво ҳажмининг жадал қисқариши Вобэнзим билан форсификацияланган терапия олган беморларда қайд этилган. Ҳам иАМИТ, ҳам слАМИТда сабаб аҳамиятли аллергенлар ўртача ҳажмининг миқдори мос равишда 30,2% (6,3 дан 4,4 аллергенгача) ва 22,6% га (6,2 дан 4,8 аллергенгача) камайишига олиб келган. Вобэнзим билан форсификацияланган АМИТ сабаб аҳамиятли аллергенларларнинг иАМИТда 32,1% га (5,6 дан 3,8 аллергенгача) ва слАМИТ да 38,6% (5,7 дан 3,5 аллергенгача) пасайишига олиб келган. Тадқиқот натижалари Вобэнзим билан форсификацияланган слАМИТ сезувчанлик даражасининг пасайишишига кўра иАМИТда олинган натижалар кўрсаткичларидан анча юқори бўлганлигини кўрсатди. Ўтлоқ бетагаси ( $63,7 \pm 5,8$   $53,4 \pm 5,8$  га қарши,  $p < 0,05$ ), тароқбош ( $61,1 \pm 6,4$   $51,1 \pm 6,4$  га қарши,  $p < 0,05$ ), жавдар ( $87,2 \pm 2,6$   $65,3 \pm 6,8$  га қарши,  $p < 0,05$ ), кунгабоқар ( $96,1 \pm 1,9$   $71,6 \pm 6,5$ га қарши,  $p < 0,05$ ) ва амброзия ( $100$   $87,4 \pm 3,0$  га қарши,  $p < 0,05$ ) кабиларга индивидуал сезувчанлик кўрсаткичлари пасайиши аниқ кўриниб турибди.

АМИТ ни олиб бориш усули ҳамда терапия режимининг ўзгариши классик схема бўйича иАМИТ олган беморларга қиёслаганда нисбатан қисқа вақт оралиғида аллерген курс дозасининг нисбатан юқорироқ миқдорини киритиш имконини берди, Вобэнзим билан форсификацияланган иАМИТда 15,2% га кўпроқ якуний дозага эришилди (PNUда) (мос равишда 3416,6±118,8 ва 3936,1±106,0,  $p<0,05$ ). иАМИТга қиёслаганда слАМИТни қабул қилиш 2,2 баробар кўпроқ катта якуний доза (PNUда) (7468,2±102,1)га эриши имконини берди, Вобэнзим билан форсификацияланган слАМИТ да аллергеннинг якуний курс дозаси 7582,2±73,8 га етган, PNU да ( $p<0,05$ ). 1,5 марта кичик ҳажмда киритиш мобайнида слАМИТ ва слАМИТ+ТЭТда аллергеннинг катта якуний дозасига эришилган. слАМИТ+ТЭТ да иАМИТ га қараганда даволаш клиник самарадорлигининг баҳоси анча юқорироқ бўлган ва 4,43±0,10 ( $p<0,05$ ) ни ташкил этган, бу иАМИТ ва иАМИТ+ТЭТ да деярли бир хил эди (3,97±0,12).

Duchaine нинг беш балли шкаласига кўра АМИТ клиник самарадорлигини баҳолашни ҳисобга олиб иАМИТ олган, поллинозга учраган беморларнинг 33,3% гача, иАМИТ+ТЭТ олган беморларнинг 20%, слАМИТ олган беморларнинг 31,0%и ва слАМИТ+ТЭТ олган беморларнинг 46,7% даво самарадорлигини “аъло” (5 балл); мос равишда 33,3%, 56,7%, 51,7% ва 50,0% “яхши”(4 балл); иАМИТ да 30%, иАМИТ+ТЭТда 23,3%, слАМИТда 16,7% ва слАМИТ+ТЭТ да 3,3% «қониқарли» (3 балл) ва иАМИТда беморларнинг 3,3% гина “қониқарсиз” (2 балл) деб баҳоландилар.

Диссертациянинг «**Поллинозли беморларда АМИТнинг иммунологик кўрсаткичлар динамикасига таъсирини баҳолаш**» деб номланган олтинчи бобида аллерген-махсус иммунотерапиянинг поллинозли беморлар иммунологик кўрсаткичлари динамикасига бўлган таъсирини баҳолаш натижалари келтирилган, аллерген-махсус терапия самарасизлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик параллеллари кўриб чиқилади ва тизимли энзимотерапия билан билан форсификацияланган аллерген-махсус иммунотерапияда поллинозга чалинган беморлар иммунологик кўрсаткичлари динамикаси натижалари тақдим этилди.

Аллергенлар тери ости ва сублингвал усуллар билан киритилган АМИТ курсини ўтказишда иммунологик кўрсаткичлар динамикаси ТЭТ жараёнидаги таҳлил этилаётган ҳужайравий бўғинлар орасида нисбий ва мутлақ миқдорнинг ошишига бўлган статистик ишончли динамика фақат CD<sup>3+</sup>-лимфоцитлардагина кузатилди (иАМИТ да 48,7±1,1 дан 55,1±1,8гача,  $p<0,05$  ва слАМИТда 47,9±1,8 дан 55,9±2,0 гача,  $p<0,05$ ). АМИТ курсидан сўнг лимфоцитлар субпопуляцияси кўрсаткичлари фон кўрсаткичларидан фарқланмаган, шунингдек, ИРИ кўрсаткичининг статистик ишончли динамикаси ҳам кузатилмаган. CD16-антигенларини экспресслайдиган лимфоцитлар миқдорида ҳам жиддий ўзгаришлар кузатилмаган. CD95-рецепторни экспресслайдиган лимфоцитлар миқдорини таҳлил қилишда АМИТ жараёнида поллинозга чалинган беморларда ҳам нисбий, ҳам мутлақ кўрсаткичларида жиддий фарқланишлар аниқланмаган, бу эса иммунокомпетент ҳужайраларнинг апоптозга тайёрлигининг пасайиши

хақида гувоҳлик беради. АМИТ ўтказилгандан сўнг иммун тизими гуморал бўғинлари кўрсаткичларини таҳлил қилиш CD20<sup>+</sup>-хужайраларнинг нисбий ва мутлақ миқдори, IgG миқдорининг ошишига бўлган мойилликни кўрсатди. Аммо бу ўзгаришлар статистик жиҳатдан ишончли эмас эди. Умумий IgE миқдори дастлабки кўрсаткичларга қиёслаганда иАМИТ да 619,3±66,5 нг/мл гача (p<0,05), слАМИТ да эса 620,4±56,4 (p<0,05) нг/мл гача ошди, шу билан бирга иАМИТ да CD23-рецептор экспрессияси миқдорининг сезиларли равишда 20,6%га (3,4±0,30 дан 4,1±0,20% гача, p<0,05), слАМИТда эса 35,4% га (с 3,1±0,34 до 4,2±0,21%, p<0,05) кўтарилди. IgA ва IgM миқдори фон кўрсаткичларидан деярли фарқланмади.

Самарали ва самарасиз АМИТ ни ўтказган беморларда клиник-аллергологик кўрсаткичлари таҳлили даволаш натижаларига салбий таъсир кўрсатувчи бир қатор омилларни аниқлади. АМИТ самарасизлигининг аҳамиятли предикторлари эркак жинсига мансуб одамлардир, улар АМИТ самарасизлиги шаклланиши хавф-хатари 1,42 марта ошади; 30 ёшдан юқориларда - 1,16 марта, баҳор-ёз-куз мавсумида - 1,69 марта, баҳор-кузда – 1,4 марта, баҳорда- 1,3 марта; 5 дан юқори сабаб аҳамиятли аллергиялар миқдори – в 2,01 марта; 4000 PNU дан кам аллергия-махсус терапиянинг якуний дозаси 2,4 марта; 45%дан кам CD3<sup>+</sup> - в 2,0 марта; 25% дан кам CD4<sup>+</sup> - 2,67 марта; 20%дан кам CD8<sup>+</sup> - 4,0 марта ва 10,г/л дан кам IgG 4,4 марта камайган.

Оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг кўрсаткичлари: деструкция индекси (ДИ), яллиғланиш-деструктив индекси (ЯДИ), гигиенанинг цитологик кўрсаткичи (ГЦК) ва эозинофил индекси (ЭИ) – сублингвал АМИТ самарадорлигини прогноз қилишнинг муҳим параметрлари ҳисобланади. 1000 бирликдан юқори деструкция индексида АМИТ самарасизлиги хавф-хатари 3,7 марта: 20 бирликдан юқори яллиғланиш-деструктив индексида 4,4 марта; 7 дан юқори эозинофил индексида – 2 марта, 4 дан юқори гигиенанинг цитологик кўрсаткичида – 5,2 марта.

Самарали АМИТ курсида тери сезувчанлигининг махсус аллергияларга бўлган сезувчанлигининг пасайиши қуйидагича бўлди: ажриқбошга 50,2%, оқсўхта 54,5%га, ўтлоқ бетагаси 53,4%га, райграсга 49,3%га, тароқбошга 50,0%га, олабутага 59,4%га, шувоқга 61,3%га, жавдарга 71,9%га, қўнғирбошга 60,0%га, тулки қуйруқга 48,2%га, кунгабоқарга 83,6%га, маккага 83,4%га.

АМИТ самарадорлиги натижаларига мувофиқ цитокинлар тизими динамикаси ўрганилган. IL-6 миқдори динамикаси даволанишнинг биринчи кунларида унинг экспрессияси кучайишини акс эттиради, 30-кунга келиб яхши/аъло натижали гуруҳда бу кўрсаткич 1,6 дан 0,6 пг/мл (p=0,01)гача пасайган. Нисбатан кам самарали АМИТ бутун кузатиш даврида IL-6 миқдорининг секин пасайиши билан характерланган, терапиянинг 90-кунига келибгина у 2,0 дан 0,54 пг/мл (p<0,05)га пасайган. Даволаш натижаси яхши бўлган гуруҳда IL-8 миқдорининг 1,48 дан 3,9 пг/мл (p<0,05)га ошиши кузатилган, бу терапиянинг 30-кунига келиб кузатилган ва бу ҳолат келгуси икки ой мобайнида 3,8 пг/мл (p<0,05)гача сақланиб қолади. Паст самарали

даволаш IL-8 зардоб таркибининг 5,0 пг/мл гача нисбатан секин ва узок муддатли ошиши (90-кунга келиб) билан ассоциацияланади. АМИТ терапиясининг яхши/аъло эффекти даволаш жараёнида IL-4 миқдорининг 4,5 дан 2,0 пг/мл ( $p=0,017$ )га ишонарли даражада пасайиши билан кузатилган, бу АМИТ механизмлари ҳақидаги мавжуд тасаввурларга мос келади, ва номақбул даволаш гуруҳида ўзгаришсиз қолди. IL-4 миқдорини аниқлаб бўлмайдиган ҳолатлар частотасининг аксарият қисми даволаш эффекти етарли бўлмаган беморлар гуруҳида қайд этилган (64,6% 20,4%га қарши). Яхши натижалари гуруҳида аллергеннинг максимал даволаш дозасига эришиш вақтига келиб IL-5 ишлаб чиқариш анча кучайди ( $p=0,02$ ). Етарли бўлмаган даволаш самарадорлиги кўрсаткичларнинг ишонарли ўзгаришлари мавжуд эмаслиги билан ассоциацияланса-да, мазкур вақтга келиб, IL-5 нинг аниқланадиган катталиклари 73,9% (23 дан 17) беморга эга эди.

Иккинчи АМИТ курси CD3<sup>+</sup>-лимфоцитлар миқдорининг 61,4±2,0%гача ошишини кўрсатдики, бу биринчи АМИТ курсидан сўнг CD3<sup>+</sup>-лимфоцитлар миқдоридан 1,2 баробар ва АМИТгача эса 1,4 баробар юқоридир. Мана шу ўзгаришларга параллел равишда супрессор-токсик хусусиятларга эга ( $p<0,05$ ) Т-лимфоцитлар CD8<sup>+</sup> субпопуляцияларининг қайта тақсимланиши кузатилди. Хелпер-индукторлик хусусиятларига эга хужайралар миқдори биринчи ва иккинчи АМИТ курсидан сўнг деярли ўзгаришсиз қолди. Иккинчи АМИТ курсидан сўнг CD95-антигенларни экспрессияловчи хужайралар миқдори жиддий равишда ўзгармаган, олдинги кўрсаткичга қараганда унинг 1,2 баробар ошганлиги қайд этилган (1,98±0,4%гача), DR-антигенларни экспрессияловчи хужайралар миқдори эса ҳам нисбий, ҳам мутлак кўрсаткичлари бўйича биринчи АМИТ курсидаги кўрсаткичдан 20%га, АМИТгача бўлган кўрсаткичдан 29,5%га пасайиб, физиологик жиҳатдан аҳамиятли кўрсаткичга етди. Биринчи АМИТ курси давомида умумий IgE миқдорининг 619,3±66,5 нг/мл гача ишончли ўсиши ва иккинчи АМИТ курси жараёнида унинг ишлаб чиқарилишида кескин динамиканинг йўқлиги (508,4±56,4 нг/мл) поллинозга чалинган беморлар иммунотерапияси механизмларидан бири умумий IgE индукцияси ва унинг as IgE билан Fc – аллергия хужайра-нишонлари учун курашишидир деган хулосага келиш имконини беради. CD23-рецепторлар экспрессияси миқдори биринчи АМИТ курсига қараганда 52,6%га пасайган (2,11±0,26%), аммо ушбу кўрсаткич қиймати донорларга қараганда юқори эди. Иккинчи АМИТ курсидан кейин Т-хужайравий тури бўйича иммунологик етишмовчилик, иммунитетни тартибга солувчи субпопуляциялар дисбаланси сақланиб турдики, хужайралараро коопреация жараёнларининг бузилишига олиб келади, унинг базасида IgE ишлаб чиқарилиши ортиб кетди, IgG кескин динамикаси эса кузатилмаган. Иккинчи АМИТ курси таъсирида назал нафас олиш йўллариининг сезувчанлиги янада пасайиб борди, поллинознинг тизимли хуружлари частотаси камайган ҳолда кучайиш даври давомийлигининг пасайиши билан коррегирланган, унинг натижасида АМИТ клиник самарадорлиги ошди (3,97±0,12 балл биринчи курс; 4,45±0,10 балл – иккинчи курс). Иккинчи курсдан сўнг эффекторли тўқималар сезувчанлигининг

пасайиши натижаларига кўра махсус аллергенларга тери сезувчанлиги бўлмаган беморлар улуши қуйидагича бўлди: ажриқбошга 47,7%, оқсўхтага 44,4%, бетагага 47,6%, шўрага 52,9%, жавдарга 53,8%, тулки қуйруқга 50%, кунгабоқарга 61,5%.

АМИТ билан бирга превентив равишда ҳам лимфоцит рецепторлари экспрессияси интенсификацияси, ҳам Т-лимфоцитлар фарқланиш жараёнининг кучайишида ҳам жиддий силжишлар қайд этилган, уларнинг этилган шакллари устуворлик қилди (2-жадвал).

АМИТ+ТЭТ биринчи курси жараёнида CD95-рецепторлар лимфоцитларидаги экспрессиянинг қуйи миқдори ишончли равишда ошганлиги аниқланган, HLA-DR<sup>+</sup>-антигенлар экспрессияловчи хужайралар миқдори эса пасайган, аммо унинг миқдори донорлик катталиклари даражасига етмаган.

**2-жадвал.**

**Вобэнзим препарати билан иммунокоррекция превентив курсини олган АМИТ га бўлган турли ёндашувлардан сўнг иммунитет хужайравий бўғини кўрсаткичлари.**

| Кўрсаткичлар | иАМИТ/вобэнзим |           | слаМИТ/вобэнзим |           |
|--------------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
|              | гача           | кейин     | гача            | кейин     |
| CD3+, %      | 48,0±2,2       | 65,3±1,4* | 47,9±1,8        | 66,9±2,0* |
| CD4+, %      | 32,4±1,9       | 38,3±1,3* | 31,9±1,8        | 39,2±1,4* |
| CD8+, %      | 16,1±1,2       | 22,3±2,0* | 15,9±1,3        | 22,9±2,0* |
| CD16+, %     | 8,1±0,5        | 9,5±1,2   | 8,3±0,9         | 10,2±1,1  |
| ИРИ, у.е     | 1,97±0,4       | 1,72±0,2  | 1,97±0,4        | 1,70±0,3  |

Изох: \* гача ва кейин кўрсаткичлари орасидаги фарқланишлар ишончилиги ( $p < 0,05$ )

Вобэнзим ёрдамидаги АМИТнинг ижобий таъсири умумий IgE – антителаларнинг пасайишида намоён бўлган, бу эса лимфоцитларда CD23-рецептор экспрессияси юқори даражасининг пасайиши, IgG – антителалар титрларининг ошиши ва аллергия органлари-нишонлари аллерген-махсус тўқима реактивлигининг пасайиши билан бирга кечди. ЦИКнинг фон даражадан 30%га ошганлигини, эҳтимол, тизимли энзимотерапия препаратларининг бирикиб олган иммун комплексларни хужайранишонлардан тозалаш қобиляти билан боғлаш мумкин, бу уларнинг қон оқимида чиқишини таъминлайди.

Мазкур далил махсус аллергенга бўлган тери сезувчанлигининг кам намоён бўлганлиги билан бирга келади ва АМИТ ва АМИТ+вобэнзим курсларидан сўнг махсус аллергенларга тери сезувчанлиги йўқолган беморлар қуйидагича кўриниш олди: ажриқбошга 46,5%, оқ сўхтага 37,8%, бетагага 30,8%, шўрага 42,9%, жавдарга 54,2%, тулки қуйруқга 41%, кунгабоқарга 73,9%. Вобэнзим олган полинозли беморларда ижобий клиник-иммунологик силжишлар кузатилган, улар аллергеннинг етарли даражада юқори дозаси (5759,1±247,4 в PNU) ва иммун тизим кўрсаткичларининг ижобий ўзгаришлари ҳамда аллергия органишонларининг аллерген-махсус тўқимавий реактивлигининг кучсизланиши билан АМИТ юқори клиник эффекти (4,2±0,08 балл) қайд этилган.



## ХУЛОСА

1. Поллинозлар – Ўзбекистонда тез-тез қайд этиладиган аллергопатология (100000 одамга 185,95 нафар) бўлиб, 2007-2014 йилларда динамикада 10,4% ортиши билан тавсифланди. Респиратор аллергозларли беморларда минтақавий шароитларга хос 6 ва ундан кўп чангли аллергенларга сенсбилизацияси икки ва уч мавсумли клиник кўринишли “хуруж” бўлганлиги сабабли йил давомида кенг модификациялашган комбинациялашган аллерген-махсус иммун терапия (АМИТ) тавсия этилади.

2. Респиратор аллергозли беморлар оғиз бўшлиғининг шиллик қаватида оғир дисплазия холати учраб, ушбу жараёнда етилмаган эпителиоцитларни сони кўпайиши, гиперхромия белгилари, ядроларни вакуолизацияга учраши, цитоплазмани деструкцияси ва ядро-цитоплазматик кофициентини силжиши энгил яллиғланиш фонида кузатилди, ва деструкция индекси, яллиғланиш-деструктив ва эозинофил индекслари ортиши ҳамда кўпроқ коккли флора билан биргаликда намоён бўлиши билан тавсифланди. Қайд қилинган ўзгаришлар оғиз бўшлиғида аллергенларни кўлланилишида АМИТни самарасизлик предикторлари хисобланади.

3. Тавсия қилинган Вобензим билан коррегирлаш, “патогенетик” даво бўлиб, диспластик жараёнларни пасайиши ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати регенерациясининг меъерлашуви натижасида деструкция индекси, яллиғланиш-деструкция индекси ва эозинофил индексининг камайиши, паст дифференцирланган эпителиоцитлар миқдори ва юқори дифференцирланган эпителиоцитлар миқдорининг кўпайиши, ҳамда зичлик даражаси камайиши билан кечиб, 3 ойлик даволаш курсида якқол намоён бўладиган гигиенанинг мухим контаминация ва цитология кўрсаткичлари меъерлашувидан дарак беради.

4. Респиратор аллергозли беморларда аниқланган перфузия даражасининг сезиларли равишдаги ўзгариши ва амплитуда-перфузия кўрсаткичларининг кўтарилиши, артериолалар билан венулалар ўртасидаги босим ўзгариши ва веноз бўлимдаги босим қон-томир оқимидаги микроциркулятор бузилишлардан дарак беради, Вобензим билан даволаганда қайтадан тикланиши билан тавсифланади, ўпка экскурсияси ортиши оқибати артериал компонентнинг меъерлашувида қон томир қаршилиги ўзгаради, яъни қондаги реологик ўзгаришлар камаяди, қон томирлар вазамотор механизми фаоллашади, қон томир миоген тонусининг кўтарилиши, веноз бўлимдаги босимнинг ўзгариши билан намоён бўлади.

5. слАМИТ юқори даражадаги хавсиз услуб бўлиб, махаллий ва умумий салбий реакцияларни камлиги билан белгиланади. Клиник самарадорлиги анъанавий АМИТдан кам эмас, шу билан бирга, чангли аллергенларга сенсбилизация даражаси пастлиги билан ва PNU да аллергенларни умумий дозаси хисобида ундан 2,2 баробар устун туради. Аллергенларни  $10^{-4}$  ва  $10^{-3}$  даражагача суюлтирилган дозаси уларни юқори хавфсизлигини таъминлайди ва узок муддатли даво сифатида ишлатиш мумкинлигини кўрсатади.

6. АМИТни самарадорлигини пасайтирувчи прогностик кўрсаткичлар ишлаб чиқилди, булар: эркак жинс, 1,4 баробар (КР-1,42) хавфни кўпайтириши, 30 ёшдан ошган ҳолат (КР-1,16) марта, хуружларни кўпайиши мавсуми: “бахор- ёз- куз” (КР-1,69), “бахор- куз” (КР-1,4), “бахор” (КР-1,3), сабабли – сезиларли аллергенлар 5 дан ортиқ бўлган ҳоллар (КР-2,01), аллерген – махсус терапия умумий дозаси 4000 PNU дан кам (КР-2,48), CD3<sup>+</sup> 45% кам (КР-2,0) марта, CD4<sup>+</sup> 25% кам (КР-2,67), CD8<sup>+</sup> 20% кам (КР-4,0), IgG 10 г/л кам, (КР-4,4), цитоморфологик маркерлар: диструкция индекси 1000 ед дан кўп (КР-3,7), яллиғланиш – деструктив индекси 20 ед дан кўп (КР-4,4), эозинофиллик индекс 7 ед кўп (КР-2,0), гигиена цитологик кўрсаткичи 4 ед кўп (КР-5,2) – биргаликда АМИТни самарасизлик даражасини белгилайди, минимал (-6,12 дан – 3,85 гача)дан, максимал (+3,06 дан +5,35 гача) хавф даражаси, бу АМИТ даволаш режасини бошланғич даврида, уни самарадорлигини олдиндан белгилаш ва шахсий АМИТ режасини тузишга ёрдам беради.

7. Поллинозли беморларда Т-хужайравий бўғин иммунологик танқислиги қайд этилиб, CD3-лимфоцитларнинг ҳам мутлақ, ҳам нисбий миқдорининг пасайиши ва хужайра мембранасида CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> антигенларини экспрессияловчи субпопуляциялар редукцияси билан тавсифланади. АМИТ курси ўтказилгач, Т-хужайравий бўғин иммунологик етишмовчилиги сақланиши ва умумий IgE миқдорининг статистик ишонарли ортиши билан тавсифланади.

8. Иммуни тизими фаолияти эффекторли бўғинидаги ўзгаришлар сабаби пролиферация ва апоптоз дисбаланси бўлиб, у иммунокомпетент хужайраларнинг апоптозга бўлган паст даражадаги тайёргарлиги фонидан лимфоцитларнинг аллерген-махсус пролиферацияси юқорилиги билан намоён бўлади.

9. Вобэнзим олган поллинозли беморларда ижобий клиник-иммунологик силжишлар АМИТ юқори клиник самарадорлигида ( $4,2 \pm 0,08$  балл) кечиб, аллерген якуний дозасининг етарли юқорилиги ( $5759,1 \pm 247,4$  PNU да) ва иммуни тизим кўрсаткичларининг ижобий ўзгаришлари Т-лимфоцитлар дифференцироқаси жараёнининг тезлашуви, етилган шаклининг кўпайиши, супрессор механзимининг ўзгариши, хужайравий ва гуморал тизим функционал активлигининг ортиши, CD95<sup>+</sup> экспрессиясининг ортиши ва аллергияга орган-нишонларнинг аллерген махсус тўқима реактивлигининг сусайиши билан намоён бўлади, бу эса иммуни жавобни Th2- типдан Th1- типга ўтишидан дарак беради.

10. Ишлаб чиқилган АМИТ эффективлигининг башоратлаш стратегияси, АМИТ учун индивидуал равишда пациентлар танлашга ёндашишни ўз ичига олган бўлиб, хавф даражаси ва форсификация тартибига боғлиқ ҳолда тизимли энзимотерпия препаратлари билан даволаш АМИТ самарасизлигини камайтириб, беморларни ҳаёт сифатини кўтаради ва касаллик авж олишини олдини олади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тib.16.01 при ИНСТИТУТЕ  
ИММУНОЛОГИИ и ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ИРСАЛИЕВА ФАТИМА ХУСНУТДИНОВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗАХ  
В УЗБЕКИСТАНЕ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ – 2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.5Тib527**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net))

**Научный консультант:**

**Назаров Азадбек Ахмедович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Испаева Жаннат Бахытовна**  
доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

**Бабаходжаев Сраджеддин**  
доктор медицинских наук, профессор

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации (Москва)

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.16.01 при Институте иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: +99871 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru).)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии (зарегистрирована за № 04) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я.Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.  
(протокол рассылки № \_\_ от \_\_\_\_\_ 2016 года).

**Т.У. Арипова**

Председатель научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**З.С.Камалов**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**А.А.Батирбеков**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Аллергические заболевания во всем мире являются проблемой общественного здравоохранения. Во всем мире наблюдается неуклонная тенденция к росту числа аллергических заболеваний и показатели их заболеваемости в каждое десятилетие удваиваются. По данным ВОЗ, самыми частыми и тяжелыми проявлениями этой патологии являются такие респираторные болезни как бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР). В мировом масштабе общепризнанно, что в большинстве индустриально развитых стран три основные формы аллергических заболеваний – астма, ринит и атопическая экзема – по отдельности или в различных сочетаниях поражают до 20% населения.

В годы независимости, в республике для преобразования системы здравоохранения осуществлена целенаправленная широкомасштабная работа. Достигнуты весомые успехи по оказанию высококачественной медицинской помощи населению. В вопросе охраны здоровья населения, предупреждения прогрессирования аллергической патологии, в частности, бронхиальной астмы и аллергических ринитов получены определенные результаты.

Можно утверждать, что на мировом уровне, аллергические патологии, в частности, АР и БА ежегодно увеличиваются, с преобладанием их тяжелых форм течения, снижением качества жизни больных, что преобразилось в одно из значимых медико-социальных проблем. В возникновении и развитии поллинозов участвуют различные экзо и эндогенные факторы: наследственные, экологические, лекарственные средства или сочетанное действие нескольких факторов. На сегодняшний день повышенная степень воздействия этих факторов, их роль в развитии поллинозов определяет актуальность проблемы. Ведущей причиной роста заболеваемости БА и преобладания ее среднетяжелых и тяжелых форм является несвоевременное применение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). К наиболее актуальным направлениям научных исследований относится также исследование состояния иммунной системы. Эти факторы способствуют не только иммунодефициту, но также могут привести к ряду осложнений. Своевременная диагностика поллинозов, применение современных гипосенсибилизирующих методов, совершенствование реабилитации, профилактики и раннее предотвращение инвалидности остаются ведущим направлением научных исследований.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и постановление №91 Кабинета Министров Республики Узбекистан от 29 марта 2012 года «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и совершенствованию организации

деятельности медицинских учреждений», 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 VI. «Медицина и фармакология» ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** Научные исследования по изучению современных аспектов оптимизации специфической иммунотерапии при респираторных аллергиях и меры направленные на профилактику аллергических заболеваний проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations (EFA, Швеция), Division of Allergy, Department of Pulmonology, University Hospital of Montpellier (France), Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College (London, UK), University Allergy Center, University Hospital Carl Gustav Carus (Germany), Department of Medicine, IRCCS-A.O.U. San Martino di Genova (Italy), Department of Pediatrics - Allergy & Immunology, King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdulaziz Medical City (Kingdom of Saudi Arabia), ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА (Россия) и Республиканском научно-специализированном аллергологическом центре (Республика Узбекистан).

В мире по изучению лечения респираторных аллергозов и мерам направленным на предупреждение развития аллергических состояний получены следующие научные результаты, в том числе раскрыта проблема IgE-опосредованных аллергических реакций и определены теоретические предпосылки к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), указывающие на патогенетические звенья аллергического процесса (University of California-Los Angeles David Geffen School of Medicine, USA; Allergy Division, Pulmonology Department, University Hospital of Montpellier, France; Allergy and Respiratory Diseases, IRCCS San Martino-IST, University of Genoa, Italy; Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London-NHLI, Royal Brompton Hospital, UK; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России); разработаны новые морфофункциональные маркеры прогноза эффективности и неэффективности АСИТ (Clinique Spécialisée en Allergie de la Capitale, Québec, QC, Canada; Bernstein Clinical Research Center and Division of Immunology and Allergy, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; Allergy & Asthma Center Westend, Berlin, Germany).

В настоящее время на мировом уровне, по изучению респираторных аллергозов и мер направленных на профилактику аллергических заболеваний

и аспектов оптимизации гипосенсибилизации ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям, в том числе: изучение этиопатогенетической роли различных аллергенов в развитии аллергических состояний; изучение иммуно-цитокинового статуса при атопии; определение новых генетических маркеров аллергических заболеваний; разработка новых патогенетически обоснованных методов аллерген специфических методов терапии.

**Степень изученности проблемы.** Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в различных странах мира (Емельянов А.В.с соавт., 2003; Bousquet J., Khaltaev N. et al,2008). Поллиноз является фактором риска формирования бронхиальной астмы (БА) и предшествует ее развитию в 32-64% случаев (Leynaert B. et al., 2000; Boulay M.E.,2003; Cirillo, I., PistOТio A., Tosca M., Ciprandi G., 2009; Brozek J. et al., 2010).

В настоящее время достаточно глубоко вскрыта проблема патогенетической основы поллинозов, где ведущую роль составляют IgE-опосредованные аллергические реакции (Гущин И.С. с соавт., 2010; Akdis C. A. et al., 2004; 2006; Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A., 2006; O'Brien R. M. et al., 2000; Rolland J., O'Hehir R.,2001; Francis J.N., Till S.J., Durham S.R.,2003). Определены теоретические предпосылки к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и доказана ее эффективность при поллинозах (Lockey R.F., Bukantz S.C., Bousquet J.,2004). АСИТ имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии аллергии, видоизменяя характер реагирования организма на аллерген, вмешивается, собственно, в патогенез заболевания и регулирует все патогенетические звенья аллергического процесса, устраняя симптомы заболевания (Гущин И.С., Курбачева О.М. , 2010; Ревякина В. А. с соавт., 2004; 2007).

В Узбекистане, где имеет место, высокая температура воздуха, значительная его сухость и запыленность, комбинированное персистирующее воздействие аэрополлютантов (Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., 2005), длительный период вегетации и цветения, создаются благоприятные условия не только для нарушения механизмов защиты и/или репарации слизистых оболочек (Убайдуллаева К.М., 2010) с формированием проявлений вторичного иммунодефицита, но возрастает удельный вес пациентов торпидных к традиционным методам АСИТ. Ранее проведенные в Узбекистане исследования ограничены изучением особенностей клинического течения атопической бронхиальной астмы (Назаров Ж.А., 2006) и оценкой клинико-функциональной эффективности при лечении этого заболевания у подростков (Разикова И.С., 2003). Выполнена работа по оценке клинико-функциональной характеристики и рациональным методам терапии аллергического ринита круглогодичной формы посредством фармакологического воздействия препаратов, не касаясь вопросов аллерген-специфической терапии (Алиева В.А., 2006).

Работы по изучению состояния слизистой полости рта на эффективность слАСИТ не проводились. В этой связи поднимаются вопросы о рацио-

нальности использования сочетанной аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний и фармакотерапии воспалительных заболеваний полости рта. В рамках данной проблемы представляется обоснованной и своевременной тактика бустер и сервис-терапии посредством системной энзимотерапии (СЭТ) в целях повышения эффективности АСИТ. Однако до сих пор имеют место различные взгляды и подходы в отношении АСИТ с учетом региональных особенностей, не решенным остается вопрос о проведении АСИТ при сочетанных формах сенсibilизации и использовании для проведения АСИТ различных форм аллергенов при комбинированном применении АСИТ. Учитывая вышесказанное, дальнейшее изучение и усовершенствование методов АСИТ с расширением её лечебных возможностей в терапии аллергических ринитов является актуальным и практически важным.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами выполненной высшего образовательного учреждения.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии по теме: «Астма и аллергия в Узбекистане. Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики», № регистрации: 01.080090 (2010-2015гг).

**Цель исследования** является обоснование влияния аллерген-специфической иммунотерапии у больных поллинозами и разработка стратегии терапии респираторных аллергозов в регионах Узбекистана.

**Задачи исследования:**

определить причинно-значимые аллергены и условия развития поллинозов при пылевой сенсibilизации у жителей Узбекистана;

оценить состояние микроциркуляции слизистой полости рта и разработать подходы оптимизации сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии;

оценить эффективность и безопасность аллерген-специфической иммунотерапии различными методами больных поллинозами;

обосновать подходы бустер- и сервис-терапии посредством системной энзимотерапии для повышения эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

определить влияние аллерген-специфической иммунотерапии на состояние иммунологической толерантности у пациентов поллинозами.

определить предикторы прогноза неэффективности аллерген-специфической иммунотерапии поллинозами при пылевой сенсibilизации.

разработать стратегию патогенетической терапии поллиноза при пылевой сенсibilизации.

**Объект исследования** являются 240 больных респираторным поллинозом, имевшие пылевую сенсibilизацию и 30 практически здоровых волонтеров. Проведен ретроспективный анализ 62 историй болезни больных поллинозами по исходам эффективности АСИТ.



**Предмет исследования** составляет венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных показателей иммунного и цитокинового статуса, характер и уровень пыльцевой сенсибилизации, клиническое течение АР, состояние микроциркуляции слизистой полости рта, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), цитологические и морфометрические исследования состояния полости рта.

**Методы исследования.** В диссертации применены такие исследовательские методы, как клинические, функциональные, иммунологические, цитологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые выявлена возможность использования неинвазивной сублингвальной АСИТ в условиях Узбекистана с учетом региональных пыльцевых аллергенов и отмечено более выраженное снижение неспецифической и аллерген-специфической тканевой чувствительности после АСИТ;

впервые определена взаимосвязь клинических, иммунологических данных и параметров состояния слизистой полости рта на прогноз эффективности и неэффективности АСИТ;

разработана структура «сезонных пиков» поллинозов от характера пыльцевой сенсибилизации в регионах Узбекистана и выделен потенциальный контингент больных для расширения модифицированной комбинированной и/или круглосезонной АСИТ;

разработано новое направление в лечении поллинозов – комбинированный подход АСИТ и/или круглогодичная АСИТ в сочетании системной энзимотерапией.

**Практические результаты исследования:**

разработаны новые критерии прогноза неэффективности АСИТ позволяющие заблаговременно вносить коррекцию в тактику отбора, ведения и лечения больных;

предложены дифференцированные подходы к патогенетической терапии поллинозов в зависимости от исходного состояния иммунных показателей и параметров морфофункционального состояния полости рта у больных, включающие в основу модулирующее действие системной энзимотерапии, которая позволяет расширить показания к АСИТ, комбинировать подходы иммунотерапии и проводить круглосезонный курс;

индивидуализированна стратегия лечения больного посредством «пиков сезонности» заболевания, состояние иммунологической недостаточности и суммарная доза аллергена;

у иммунокомпрометированных больных показано назначение превентивного курса СЭТ (вобэнзима по схеме); - у больных поллинозами, достигших в процессе проведения АСИТ суммарной дозы аллергена менее 4000 в PNU, целесообразно продолжение АСИТ методом сублингвальной терапии до достижения общей суммарной дозы не менее 9000 в PNU;

у пациентов с поллинозами, имеющих сезоны обострений-весна/лето/осень- возможно применение СИТ более длительный период в режимах иАСИТ и слАСИТ;

патогенетически обоснованно применение системной энзимотерапии у больных поллинозом в комплексе с АСИТ, приводящее к улучшению морфофункциональных параметров слизистой полости рта, снижает выраженность побочных эффектов, модулирует иммунный ответ и формирует иммунологическую толерантность, снижает неспецифическую и аллерген-специфическую тканевую чувствительность, повышая тем самым эффективность АСИТ.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования обоснована достаточным числом обследованных больных, адекватными, современными клиническими, иммунологическими, доплерографическими, цитологическими и статистическими методами исследований.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов работы, заключается в том, что изучение современных аспектов оптимизации специфической иммунотерапии респираторных аллергозов в Узбекистане расширили уровень теоретических представлений. Впервые установлены механизмы усиливающие всасываемость в слизистой полости рта, улучшения микроциркуляции крови, оптимизации условий доставки аллергенов, снижения кислотности среды и распределения аллергена в NALT-системе кольца Пирогова-Вальдейера.

Практическая значимость исследования заключается в том, что при изучение современных аспектов оптимизации специфической иммунотерапии респираторных аллергозов в республике, разработаны клинико-иммунологические критерии прогноза неэффективности АСИТ на основе взаимосвязи клинических, иммунологических данных и параметров состояния слизистой полости рта. Использование неинвазивной сублингвальной АСИТ в условиях Узбекистана с учетом региональных пыльцевых аллергенов, в сочетании с системной энзимотерапией позволяет восстановить иммунологическую толерантность и повысить эффективность АСИТ.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты по исследованию современных аспектов оптимизации специфической иммунотерапии при респираторных аллергозах в Узбекистане внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность Республиканского научно-специализированного аллергологического центра, III клиники Ташкентской медицинской академии и 1-й городской клинической больницы Ташкента (заключение Министерства здравоохранения 8Н-3/50 от 11 марта 2016 года). Внедренные результаты показали, что метод сублингвальной иммунотерапии эффективен, чем традиционный, способствует повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни, удлинению периода ремиссии, снижению потребности в медикаментах, с экономической выгодой государственных

бюджетных средств 23,9 млн. сум. от общего количества аллергологических больных за год.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы доложены на 11 научно-практических конференциях, из них на 5 международных конференциях: на VII Съезде иммунологов и аллергологов СНГ, II Всемирном форуме по астме и респираторной аллергии (СПб, 2009); на III World forum & COPD forum (Dubai, 2010); на VI World Congress on immunopathology and respiratory allegology, VIII CIS Congress on Allegology and Immunology (Moscov, 2011); на EAACI. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress (Geneva, 2012); на VI World asthma, allergy & COPD form. XVIII международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (London, 2013); и на 6 республиканских конференциях: на IV, V, VI научно-практических конференциях аллергологов Узбекистана (Ташкент 2003, 2006, 2011) на научно-практическом семинаре «Современные методы диагностики респираторных аллергозов и лекарственной аллергии» (Ташкент, 2014); на научно – практическом семинаре «Международного дня борьбы с астмой и аллергией» (Ташкент, 2014); конференции «Современный взгляд на лечение аллергических заболеваний» (Ташкент, 2014).

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 44 печатных работ, из них 15 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 - в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация в 188 страницах, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, иллюстрирована 43 таблицами и 45 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы 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 диссертации **«Поллинозы: патогенетические аспекты специфической иммунотерапии и пути ее совершенствования»** изложен обзор литературы, в котором отражены медико-социальная значимость проблемы поллинозов, проанализированы источники об основных точках приложения для АСИТ и совершенствования ее подходов, а также представлен анализ литературы о состоянии микроциркуляции слизистой оболочки ротовой полости, роли системной энзимотерапии при лечении аллергических и иммуноопосредованных заболеваниях.

Во второй главе диссертации **«Методы диагностики и лечения больных респираторными аллергозами»** представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Специфическое аллергологическое исследование основывалось на изучение аллергоанамнеза и постановке кожных аллергологических проб в соответствие с общепринятой методикой (Адо А.Д., Польшнер, 1963), с учетом дополнений Л.А. Горячкиной (1989). Для специфической аллергологической диагностики использовались коммерческие аллергены из пыльцы тимopheевки, ежи сборной, овсяницы луговой, райграса, костра, лебеды, полыни, амброзии, ржи, мятлика, лисохвоста, подсолнечника, кукурузы, производства ФГУП «Аллерген», г. Ставрополь. Оценку скарификационных проб производили по методике А.Д. Адо с соавт. (1963).

Иммунологическое обследование в динамике наблюдения включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD23^+$ ,  $CD95^+$ ) с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент»).

Определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G проводили методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965) с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (НИИВС им. И.И. Мечникова). Для количественного определения общего IgE использовали «IgE- ИФА-Бест-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Уровень ЦИК определяли по методу V. Haskova et al. (1978), в модификации Ю.А. Гриневича и А.И. Алферовой (1981). Концентрацию цитокинов - IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 и ИФН- $\gamma$  - определяли методом иммуноферментного анализа (реактивы ООО

«Цитокин» Санкт-Петербургского Научно - Исследовательского Института Особо Чистых Биопрепаратов).

Цитологические исследования слизистой полости рта проводили по модифицированной методике Э.С. Каливрадзян с соавт. (2006) с дальнейшим окрашиванием мазков по Романовскому-Гимза и по Лейшману. Степень зрелости эпителиоцитов оценивали по ядерно-цитоплазматическому соотношению по методике А.А. Кунина (1973). По методике А.С. Григорьяна с соавт. (2004) проводили определение цитологических индексов: деструкции (ИД), воспалительно-деструктивного (ВДИ) и цитологического показателя гигиены (ЦПГ). Микрофотографирование проводили при увеличении 100x7 при помощи цифровой фотокамеры Canon 300D EOS (масляная иммерсия, микроскоп BIOLAR-PI).

Для изучения микроциркуляции слизистой полости рта была применена лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

Аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) проводили вне сезона цветения (в период декабрь-февраль) водно-солевыми пыльцевыми аллергенами. Для форсификации АСИТ использовали метод системной энзимотерапии (СЭТ) с помощью препарата Вобэнзим (Wobenzym, Германия; регистрационный номер Б-250-95 №19999 от 7.02.2005 г). Вобэнзим назначался в дозе по 2 таблетке 3 раза в день за 2 недели до АСИТ.

Эффективность и безопасность АСИТ определяли на основании рандомизированных исследований 4 групп больных поллинозом: инъекционный метод (иАСИТ) по схеме (30 пациентов); инъекционный метод (иАСИТ) по схеме, которому предшествовала 2-х недельная СЭТ препаратом Вобэнзим (30 пациентов); пероральный сублингвальный метод (слАСИТ) по схеме (30 пациентов); пероральный сублингвальный метод (слАСИТ) по схеме, которому предшествовала 2-х недельная СЭТ препаратом Вобэнзим (30 пациентов).

После курса АСИТ проводили подсчет суммарной дозы аллергена в единицах белкового азота (PNU). Безопасность проведения АСИТ оценивали по частоте и характеру побочных реакций, которые классифицировали в соответствии с международными стандартами (Standarts for practical allergen-specific immunotherapy, 2006).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ – «Excel». Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции  $r$  и проверкой его значимости с помощью критериев  $t$  Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона.

В третьей главе диссертации **«Эпидемиологические и клинические особенности поллинозов у жителей Узбекистана»** приводятся данные об эпидемиологических, клинических проявлениях поллинозов и особенностях пыльцевой сенсibilизации жителей Узбекистана. Анализ данных статистической отчетности показал, что в структуре болезней органов

дыхания поллинозы в Республике Узбекистан составляют 0,95%. В республике за период 2007-2014 гг. зафиксирован рост заболеваемости поллинозами на 13,5% (от 98,5 до 111,83 на 1000 человек).

Результатами проведенного исследования отмечено, что до 37,5% больных отмечают «пики» клинических проявлений поллиноза в один из сезонов, до 44,2% - в два сезона и до 18,3% - в три сезона «весна-лето-осень». Клинические проявления поллинозов отмечались весной у 13,4% больных, осенью - у 20,8% пациентов и летом - у 3,3% и имели свои клинические особенности. Для осеннего типа поллиноза по отношению к другим сезонным проявлениям оказалось более характерным более короткая длительность обострения ( $49,2 \pm 2,7$  дней против  $82,5 \pm 5,8$  дней «лето» и  $60,0 \pm 3,2$  дней «весна»), короткие сроки антиаллергической ( $30,0 \pm 1,5$  против  $35,0 \pm 2,6$  дней) и топической терапии ( $26,8 \pm 1,3$  против  $30,0 \pm 2,3$  дней), а также меньшее число аллергенов пыльцевой сенсибилизации ( $4,5 \pm 0,38$  против  $5,9 \pm 0,42$ ). При весеннем поллинозе отмечен высокий удельный вес встречаемости сенсибилизации на злаковые: овсяница луговая (81,3%), ежа сборная (75,0%), тимофеевка (68,8%), костер (68,8%), что характеризовалось и наибольшим уровнем общего IgE в данной группе. Отмечена преимущественно резко положительная (++++) и очень резко положительная (++++) степень сенсибилизации к 8 пыльцевым аллергенам: тимофеевка, ежа сборная, овсяница луговая, райграсс, костер, мятлик, лисохвост. У 25% больных с весенним поллинозом отмечены очень резко положительная сенсибилизация (6,2%) и слабо положительная сенсибилизация (18,8%) на лебеду и амброзию (6,2%). При летнем клиническом проявлении поллиноза отмечается высокий удельный вес встречаемости сенсибилизации на травы семейства маревых – лебеда (100%) и злаковые: овсяница луговая (75,0%), ежа сборная (75,0%), лисохвост (75,0%). При осеннем поллинозе отмечается высокий удельный вес встречаемости сенсибилизации на травы семейства сложноцветных – полынь (88,0%) и на злаковые – тимофеевка (60,0%).

У 44,2% больных «пики» клинических проявлений проявлялись по два сезона: у 30,8% больных – «весна-осень», у 7,5% - «весна-лето» и у 5,8% - «лето-осень». Клинические проявления поллинозов пика «весна-осень» характеризовались большей выраженностью интенсивности симптомов, числом эпизодов обострений ( $5,8 \pm 0,12$ ), длительностью обострения ( $115,5 \pm 3,7$  дней), сравнительно высоким уровнем IgE ( $161,6 \pm 11,4$ ), большей длительностью антиаллергической ( $54,2 \pm 1,3$  дней) и ппической терапии ( $51,6 \pm 2,2$  дней) и числом аллергенов пыльцевой сенсибилизации (от 6 и более аллергенов). При поллинозе в период «пика» обострений «весна-лето» отмечен преимущественно высокий удельный вес встречаемости сенсибилизации на злаковые: тимофеевка (77,8%), овсяница луговая (77,8%), райграсс (77,8%) ежа сборная (66,7%), костер (66,7%), в период «пика» обострений «лето-осень» - на сорные травы семейства сложноцветных – полынь (100%) и семейства маревых-лебеда (57,1%). В период «пика» обострений «весна-осень» - на сорные травы семейства сложноцветных –

полынь (81,1%) и злаковые- тимофеевка (81,1%), овсяница (67,6%), райграсс (67,6%) и ежа сборная (64,9%).

У 18,3% больных (44 пациента) «пики» клинических проявлений поллиноза отмечены «весной-летом-осенью». Клиническими особенностями течения поллиноза в данный сезонный период считались: выраженность риноконъюнктивального синдрома в виде заложенности носа, чиханья и конъюнктивита (до  $2,9 \pm 0,04$  балла), которые сочетались с кашлем у 38,1% больных и приступами удушья у 23,8% больных. Процент клинических симптомов в данной группе больных составлял до  $72,4 \pm 2,6\%$ . За период сезона отмечено до  $8,6 \pm 0,4$  случаев обострений, общая длительность которых составила, в среднем  $165,0 \pm 8,8$  дней. Установлен высокий уровень общего IgE ( $147,2 \pm 12,2$ ) и повышенное число аллергенов пыльцевой сенсibilизации ( $7,5 \pm 0,4$ ). Выявленная пыльцевая поливалентная сенсibilизация характеризовалась различными сочетаниями пыльцевых аллергенов у больных поллинозом в сезон «весна-лето-осень». Отмечен преимущественно высокий удельный вес встречаемости сенсibilизации на злаковые: тимофеевка (71,4%), овсяница луговая (76,2%), райграсс (85,7%) ежа сборная (66,7%), костер (52,4%); на сорные травы семейства сложноцветных – полынь (95,2%) и семейства маревых-лебеда (85,7%). В данной группе больных длительность антиаллергенной и топической терапии составляли  $67,6 \pm 4,2$  и  $65,7 \pm 4,2$  дней соответственно. Оценка особенностей клинических проявлений поллиноза в зависимости от сезона выявила четкие закономерности от частоты и вида пыльцевой сенсibilизации, что обосновывает необходимость проведения АСИТ.

В четвертой главе диссертации «**Цитологическая характеристика и микроциркуляторные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с поллинозом**» приводятся данные исследования цитологических характеристик и особенностей микроциркуляторного русла слизистой ротовой полости у больных поллинозом в динамике фармакотерапевтического воздействия Вобэнзимом.

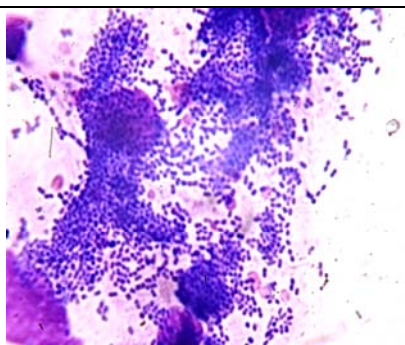


Рис.1. Деструкция эпителиоцитов в зоне скопления бактерий. Поллиноз до лечения. Окраска по Романовскому-Гимза, МИ, 100x7.

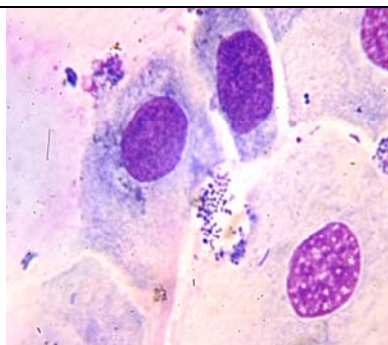
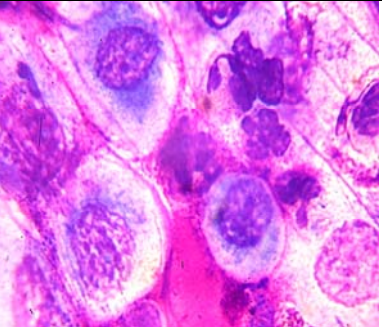
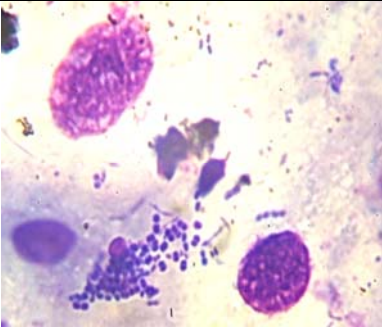

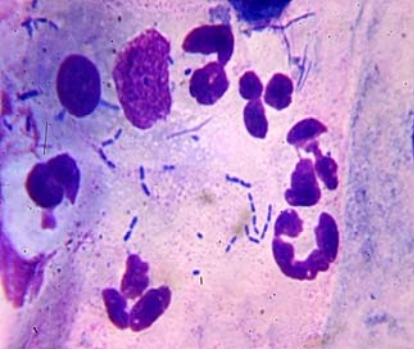


Рис.2. Эпителиоциты 5 и 4 –й степени зрелости. Сдвиг ЯЦК, гиперхромия и вакуолизация ядер, умеренная деструкция цитоплазмы в зоне скопления микроорганизмов. Поллиноз. Окраска по Романовскому-Гимза. МИ, 100x 7.

|  |   |
|--|---|
|   |   |
| <p>Рис.3. Выраженное нарушение дифференцировки эпителиоцитов, до 3-й стадии, нейтрофилы, слизь. Поллиноз. Окраска по Романовскому-Гимза. МИ, 100x 7.</p> | <p>Рис.4. Вакуолизированные, гиперхромные голаядерные формы эпителиоцитов полиморфная микрофлора и детрит. Поллиноз. Окраска Романовскому-Гимза. МИ, 100x 7</p> |
|    |    |
| <p>Рис.5. Умеренное количество однородной кокковой флоры на эпителиоцитах. Вобэнзим. Окраска по Романовскому-Гимза, МИ, 100x7.</p>                       | <p>Рис.6. Эпителиоциты, нейтрофилы и делящиеся палочки. Вобэнзим.Окраска по Романовскому-Гимза. МИ, 100x 7.</p>   |

В цитологических мазках-отпечатках со слизистой полости рта при поллинозах выявляются наиболее выраженные патологически изменения (Рис.1-4). При поллинозах наиболее значимые отличия наблюдались по показателям индекса деструкции- с 730 до 120 ед. и эозинофильному индексу с 24,3 до 7,2 ед.

После курса лечения Вобэнзимом в цитологических мазках наблюдалось значительное уменьшение количества клеток патологических форм и морфологическая картина была схожа с контрольной группой здоровых (Рис.5-6).

Наиболее достоверные отличия в цитограммах отмечены со стороны эозинофилов, их показатель после лечения снизился более, чем в 2 раза и составил 2,3%. При этом бактериоскопически отмечается уменьшение кокковой флоры, но индекс кандидоза не изменился.

Морфометрические исследования в ходе лечения Вобэнзимом выявили положительное влияние на динамику таких важных показателей как индекс деструкции (ИД) и воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ) (табл.1), а также на показатель уровня дифференцировки эпителиоцитов.

Динамика данных параметров указывает на снижение уровня диспластических процессов, и нормализацию процессов регенерации слизистой оболочки полости рта, что приводит к нормализация таких важных



показателей, как уровень бактериальной контаминации и цитологический показатель гигиены (ЦПГ). Данные положительные изменения, по-видимому следует трактовать в пользу “патогенетичности” предлагаемого нами подхода коррекции имеющихся нарушений.

**Таблица 1.**

**Показатели индекса деструкции (ИД) воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ), цитологического показателя гигиены (ЦПГ) и эозинофильного индекса (ЭИ)**

| Группы                    | ИД        | ВДИ       | ЦПГ      | ЭИ        |
|---------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Контроль (здоровые), n=20 | 118±7,6   | 16,1±0,7  | 1,9±0,2  | 6,9±0,2   |
| до лечения, n=22          | 730±55,0* | 22,1±1,4* | 2,45±0,3 | 24,3±1,3* |
| После лечения, n=22       | 120±12,0# | 17,4±1,1  | 2,04±0,4 | 7,2±0,9#  |

\* P<0,05 - контроль-поллиноз до лечения, контроль- поллиноз после лечения

# P<0,05 –поллиноз до лечения и после лечения

По данным ЛДФ-метрии у пациентов поллинозами по отношению к контрольной группе регистрируется однотипная тенденция в изменении показателей микроциркуляции. В зоне поражения отмечается снижение параметров: уровня перфузии (M) на 24,3% (7,8±0,25 ед против 10,3±0,25 ед у здоровых, p<0,05), интенсивности перфузии (σ) на 45,8% (1,41±0,01 ед против 2,6±0,05 ед у здоровых, p<0,05), вазомоторной активности микрососудов (Kv) на 28,2% (18,1±1,1 против 25,2±1,42 ед у здоровых, p<0,05) и повышение индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) в 1,3 раза (с 0,87±0,03 до 1,15±0,01, p<0,05) за счёт застойных явлений веноулярном звене микроциркуляции, где показатель венозного компонента микроциркуляции снижен на 23% (с 0,74±0,01 до 0,57±0,03) и ухудшения перфузии тканей кровью.

Графический анализ показателей микроциркуляции выявил, что у больных с поллинозом в стадии ремиссии достоверно снижаются уровень перфузии и амплитудные показатели всех частотных диапазонов. Отмечается достоверное увеличение таких показателей, как коэффициент вариации и относительные амплитудно-перфузионные показатели, характеризующие суммарные показатели изменения состояния гладкомышечного аппарата, стенок сосудов и изменения градиента давления между артериолами и венулами, а также характер изменения давления в венозном отделе сосудистого русла. Фоновый 3-х месячный курс Вобэнзима выявил, что наиболее достоверные инверсные различия между контролем и лечением зарегистрированы в показателях амплитудного коэффициента (артерии/вазомоторы) и модуляции артериального компонента, а наиболее достоверные реверсные различия наблюдаются для параметров венозного компонента, характеризующего изменения давления в венозном отделе сосудистого русла и вызываемого дыхательными экскурсиями, и артериального компонента, определяющего характер внутрисосудистого сопротивления сосудов.

Во всех группах сравнения установлена положительная динамика изучаемых показателей базального кровотока с максимальным эффектом воздействия на данные параметры у пациентов поллинозом на фоне СЭТ, в которой процент изменения показателя микроциркуляции в 1,2 раза превышал данный показатель в группе больных после АСИТ ( $10,68 \pm 1,0$  против  $8,8 \pm 0,52$  ед,  $p < 0,05$ ), интенсивность перфузии тканей возросла в 1,3 раза по сравнению с группой пациентов после АСИТ ( $2,42 \pm 0,04$  против  $1,9 \pm 0,39$  ед,  $p < 0,05$ ) и в 1,2 раза отмечено повышение вазомоторной активности микрососудов ( $K_v$ ) у пациентов АСИТ+СЭТ по отношению к АСИТ ( $21,1 \pm 0,42$  против  $18,1 \pm 0,33\%$ ). Выравнивание соотношения активных и пассивных механизмов модуляции кровотока сопровождалось увеличением индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ), который на фоне различных подходов терапии имел значительный разброс, процент данных изменений составил 26,4% после АСИТ и 52,3% после слАСИТ+СЭТ ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что ни в одной из групп показатели базального кровотока не достигали соответствующих величин параметров здоровых лиц, за исключением параметров после слАСИТ+СЭТ.

Лечение приводило к улучшению микроциркуляции в очаге поражения за счет уменьшения реологических нарушений и усилению характеристик активного механизма модуляции кровотока, характеризующиеся увеличением миогенного тонуса микрососудов при АСИТ+СЭТ на 73,23% (с 19,8 до 34,3%,  $p < 0,05$ ) и при слАСИТ+СЭТ- на 99,5% (с 19,2 до 38,3%,  $p < 0,05$ ). На фоне проводимой терапии достоверно снижаются характеристики пассивных механизмов модуляции кровотока. Ритмическая составляющая дыхательного компонента (HF) снижается при АСИТ+СЭТ на 49,30% (с 28,6 до 34,3%,  $p < 0,01$ ) и при слАСИТ+СЭТ- на 65,80% (с 30,4 до 10,4%,  $p < 0,05$ ). Соответствующее понижение для сердечной составляющей (CF) отмечено при АСИТ+СЭТ на 57,58% (с 6,60 до 2,80%,  $p < 0,01$ ) и при слАСИТ+СЭТ на 67,70% (с 6,50 до 2,10%, ( $p < 0,01$ )). Важно отметить, что амплитудно-частотный спектр колебаний тканевого кровотока у пациентов поллинозом при слАСИТ+СЭТ приближается к таковому на интактной слизистой ротовой полости.

Сравнительный анализ динамики изучаемых показателей позволяет сделать заключение о достоверном улучшении показателей микроциркуляции после всех курсов проводимой терапии форсифицированной СЭТ.

В пятой главе диссертации **«Эффективность и безопасность различных подходов аллерген-специфической иммунотерапии у больных поллинозом»** приводятся результаты эффективности и безопасности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии у больных поллинозом.

Оценка сравнительной безопасности различных подходов специфической иммунотерапии у больных поллинозами выявила зависимость развития системных реакций организма на введение различных разведений аллергена не только от дозы вводимого аллергена, способа введения, а также и от мер форсифицирования иммунотерапии. Наиболее

высокая частота системных реакций отмечена у пациентов, проходивших курс иАСИТ (50,0%) по сравнению слАСИТ, у которых они отмечены лишь в 27,6% случаев. Форсифицирование иммунотерапии препаратом системной энзимотерапии (Вобэнзим) позволило снизить частоту системных реакций по сравнению с иАСИТ в 1,4 раза (с 50% до 36,7%,  $p < 0,05$ ) и 1,6 раза по сравнению с слАСИТ (с 26,7% до 16,7%,  $p < 0,05$ ).

Форсифицирование иммунотерапии Вобэнзимом позволило снизить частоту системных реакций при разведениях  $10^{-4}$ -  $10^{-3}$  в 3 раза при иАСИТ+СЭТ (с 20,0% до 6,7%) и при разведении  $10^{-2}$ -  $10^{-1}$  – на 39,5% при слАСИТ+СЭТ ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов с количеством менее 3 аллергенов побочные системные реакции отмечены у 50,0% больных при иАСИТ, у 20,0% - при иАСИТ+СЭТ и по 14,3% - при слАСИТ и слАСИТ+СЭТ ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с количеством причинно-значимых аллергенов 3 и более частота системных реакций была выше и соответственно составляла 50,0%, 45,0%, 31,8% и 17,4% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты предполагают, что слАСИТ форсифицированная Вобэнзимом может служить альтернативным выбором в проведении АСИТ у пациентов с выраженной полисенсibilизацией.

Наиболее высокая частота местных реакций отмечена у пациентов, проходивших курс иАСИТ (66,7%) по сравнению слАСИТ, у которых они отмечены лишь в 37,9% случаев. Форсифицирование иммунотерапии препаратом системной энзимотерапии (Вобэнзим) позволило снизить частоту местных реакций на 45,0% по сравнению с иАСИТ и на 55,9% - по сравнению с слАСИТ. Изменение способа введения АСИТ позволило добиться отсутствия местных реакций на разведение аллергенов  $10^{-4}$ - $10^{-3}$ , также снижение на 28,8% местных реакций при разведении  $10^{-2}$ - $10^{-1}$ . Форсифицирование иммунотерапии Вобэнзимом позволило снизить частоту местных реакций при разведениях  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  в 4 раза при иАСИТ+СЭТ с 13,3% до 3,3% и при разведении  $10^{-2}$ - $10^{-1}$  – на 55,9% при слАСИТ+СЭТ ( $p < 0,05$ ).

Оценивая развитие местных реакций при различных подходах АСИТ в зависимости от количества причинно-значимых аллергенов было установлено, что среди пациентов с количеством менее 3 аллергенов местные реакции отмечены у 66,7% больных при иАСИТ, у 20,0% - при иАСИТ+СЭТ и по 14,3% - при слАСИТ и слАСИТ+СЭТ. Среди пациентов с количеством причинно-значимых аллергенов 3 и более частота системных реакций была выше и соответственно составляла 66,7%, 45,0%, 45,5% и 17,4% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты предполагают, что слАСИТ форсифицированная Вобэнзимом может служить альтернативным выбором в проведении АСИТ у пациентов с выраженной полисенсibilизацией.

Оценка эффективности лечения больных поллинозами показала, что в последующий АСИТ сезон обострения клиническую симптоматику отмечали 66,7% больных после иАСИТ, 70,0% больных - после иАСИТ форсифицированной Вобэнзимом, 72,4% больных - после слАСИТ и 63,3% больных – после слАСИТ форсифицированной Вобэнзимом, и частота

клинических проявлений снижалась в 1,5-1,9 раза ( $43,0 \pm 4,1\%$ ,  $41,8 \pm 3,9\%$ ,  $38,1 \pm 2,6\%$  и  $36,8 \pm 2,8\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Отмечено, что в различных режимах специфической иммунотерапии отмечается достоверное снижение числа обострений на 46,9% после иАСИТ (с 4,8 до 2,6 раз;  $p < 0,05$ ), на 59,8% - после иАСИТ+СЭТ (с 4,5 до 1,8 раз;  $p < 0,05$ ), на 65,5% - после слАСИТ (с 5,4 до 1,9 раз;  $p < 0,05$ ) и на 67,7% - после слАСИТ+СЭТ (с 5,6 до 1,8 раз;  $p < 0,05$ ) и длительности обострений на 73,2%, 74,5%, 81,8% и 82,9%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Эти факты обусловили сокращение объемов медикаментозной терапии: не нуждались в приеме антигистаминных лекарственных средств до 40% больных после иАСИТ, до 33,3% - после иАСИТ+СЭТ, до 33,3% - после слАСИТ и до 36,7% больных после слАСИТ+СЭТ. Среди пациентов, вынужденных принимать антигистаминные препараты в последующий сезон после АСИТ, длительность их приема достоверно уменьшилась на 56,6%, 62,3%, на 69,5% и на 74,4% соответственно. Отказ от топических стероидных препаратов отмечен у 33,3% больных после иАСИТ, 40,0% - после иАСИТ+СЭТ, 41,4% - после слАСИТ+СЭТ и у 50,0% больных после слАСИТ+СЭТ. Среди пациентов, принимающих топические стероидные препараты, отмечено достоверное снижение длительности их приема соответственно на 37,0%, 65,9%, 69,3% и 77,2%. Более интенсивное сокращение объемов медикаментозной терапии отмечалось среди больных, получавших АСИТ форсифицированную Вобэнзимом. Показано, что как иАСИТ, так и слАСИТ приводила к уменьшению среднего количества причинно-значимых аллергенов на 30,2% (6,3 до 4,4 аллергенов) до и 22,6% (с 6,2 до 4,8 аллергенов) при иАСИТ и слАСИТ, соответственно. Отмечено, что АСИТ форсифицированная Вобэнзимом способствовала более значительному снижению количества причинно-значимых аллергенов на 32,1% при иАСИТ (с 5,6 до 3,8 аллергенов) и 38,6% при слАСИТ (с 5,7 до 3,5 аллергенов). Результатами исследования отмечено, что по выраженности снижения степени сенсибилизации слАСИТ форсифицированная Вобэнзимом достоверно превосходила результаты полученные при иАСИТ. Отмечена четко выраженная особенность в отношении снижения индивидуальной сенсибилизации к овсяница луговая ( $63,7 \pm 5,8$  против  $53,4 \pm 5,8$ ,  $p < 0,05$ ), костер ( $61,1 \pm 6,4$  против  $51,1 \pm 6,4$ ,  $p < 0,05$ ), рожь ( $87,2 \pm 2,6$  против  $65,3 \pm 6,8$ ,  $p < 0,05$ ), подсолнечник ( $96,1 \pm 1,9$  против  $71,6 \pm 6,5$ ,  $p < 0,05$ ) и амброзия (100 против  $87,4 \pm 3,0$ ,  $p < 0,05$ ).

Изменение способа проведения АСИТ и режима терапии позволило добиться введения большей суммарной курсовой дозы аллергена за более короткий период по сравнению с пациентами, получавшими иАСИТ по классической схеме, при иАСИТ форсифицированной Вобэнзимом достигнута на 15,2% большая суммарная доза (в PNU) ( $3416,6 \pm 118,8$  и  $3936,1 \pm 106,0$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Применение слАСИТ по сравнению с иАСИТ позволило достигнуть в 2,2 раза большую суммарную дозу (в PNU) ( $7468,2 \pm 102,1$ ), а при слАСИТ форсифицированной Вобэнзимом суммарная курсовая доза аллергена достигала  $7582,2 \pm 73,8$  в PNU ( $p < 0,05$ ). Большая

суммарная курсовая доза аллергена при слАСИТ и слАСИТ+СЭТ достигалась за период введения в 1,5 раза меньший. Оценка клинической эффективности лечения была достоверно выше при слАСИТ+СЭТ по сравнению с иАСИТ, составляя  $4,43 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ) и практически одинаковой при иАСИТ и иАСИТ+СЭТ ( $3,97 \pm 0,12$ ).

С учетом оценки клинической эффективности АСИТ по пятибалльной шкале Duchaine отмечено, что до 33,3% больных поллинозом, получавшие иАСИТ, 20,0% больных – иАСИТ+СЭТ, 31,0% больных – слАСИТ и 46,7% больных – слАСИТ+СЭТ оценивали эффективность терапии как «отличную» (5 баллов); 33,3%, 56,7%, 51,7% и 50,0% соответственно – как «хорошую» (4 балла); 30% при иАСИТ, 23,3% – при иАСИТ+СЭТ, 16,7% – при слАСИТ и 3,3% – при слАСИТ+СЭТ – как «удовлетворительную» (3 балла) и лишь 3,3% больных при иАСИТ – как «неудовлетворительную» (2 балла).

В шестой главе диссертации **«Влияние аллерген-специфической иммунотерапии на динамику иммунологических показателей у больных поллинозом»** приводятся результаты оценки влияния аллерген-специфической иммунотерапии на динамику иммунологических показателей у больных поллинозом, рассматриваются клинико-иммунологические параллели прогноза неэффективности аллерген-специфической терапии и представлены результаты динамики иммунологических показателей у больных поллинозом при аллерген-специфической иммунотерапии форсифицированной системной энзимотерапией.

Динамика иммунологических показателей при проведении курса АСИТ методами подкожного и сублингвального введения аллергенов показала, что среди анализируемых показателей клеточного звена в процессе СИТ статистически достоверная динамика к увеличению относительного и абсолютного содержания наблюдалась только у  $CD^{3+}$ -лимфоцитов (при иАСИТ с  $48,7 \pm 1,1$  до  $55,1 \pm 1,8$ ,  $p < 0,05$  и при слАСИТ с  $47,9 \pm 1,8$  до  $55,9 \pm 2,0$ ,  $p < 0,05$ ). Показатели субпопуляций лимфоцитов после курса АСИТ практически не отличались от фоновых значений, также не было отмечено и статистически достоверной динамики значения ИРИ. Не установлено существенных изменений и содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD16-антиген. При анализе количества лимфоцитов, экспрессирующих CD95- рецептор, у больных поллинозом в процессе АСИТ достоверных различий не выявлено как по относительным, так и по абсолютным показателям, что свидетельствовало о снижении готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу. Анализ показателей гуморального звена иммунной системы после проведения АСИТ выявил тенденцию к повышению относительного и абсолютного количества  $CD20^{+}$ -клеток, содержания IgG. Однако, эти изменения не были статистически достоверными. Уровень общего IgE достоверно возрос по сравнению с исходными показателями до  $619,3 \pm 66,5$  нг/мл при иАСИТ ( $p < 0,05$ ) и до  $620,4 \pm 56,4$  нг/мл при слАСИТ ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось достоверным повышением уровня экспрессии CD23-рецептора на 20,6% при иАСИТ (с  $3,4 \pm 0,30$  до  $4,1 \pm 0,20\%$ ,  $p < 0,05$ ) и на 35,4% при слАСИТ (с  $3,1 \pm 0,34$  до

4,2±0,21%, p<0,05). Содержания IgA и IgM практически не отличались от фоновых показателей.

Анализ клинико-аллергологических параметров у пациентов с эффективной и неэффективной АСИТ выявил ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на результаты лечения. Значимыми предикторами неэффективности АСИТ являются мужской пол, повышающий риск формирования неэффективности АСИТ в 1,42 раза; возраст старше 30 лет - в 1,16 раз, сезоны обострений: весна-лето-осень - в 1,69 раз, весна-осень - в 1,4 раза, весна- в 1,3 раза; число причинно-значимых аллергенов более 5 - в 2,01 раз; суммарная доза аллерген-специфической терапии менее 4000 PNU - в 2,48 раз; CD3<sup>+</sup> менее 45% - в 2,0 раза; CD4<sup>+</sup> менее 25% - в 2,67 раза; CD8<sup>+</sup> менее 20% - в 4,0 раза и IgG менее 10,г/л - в 4,4 раза.

Важными параметрами прогноза эффективности сублингвальной АСИТ являются показатели состояния слизистой полости рта: индекс деструкции (ИД), воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ), цитологический показатель гигиены (ЦПГ) и эозинофильный индекс (ЭИ). Установлено, что при индексе деструкции более 1000 ед риск неэффективности АСИТ возрастает в 3,7 раза; при воспалительно-деструктивном индексе более 20 ед - в 4,4 раза, при эозинофильном индексе более 7 - 2 раза, при цитологическом показателе гигиены более 4 - в 5,2 раза.

При эффективном курсе АСИТ снижение кожной чувствительности к специфическим аллергенам составляло: к тимофеевке на 50,2%, еже сборной на 54,5%, овсянице луговой на 53,4%, райграсс на 49,3%, костер на 50,0%, лебеде на 59,4%, полыни на 61,3%, ржи на 71,9%, мятлику на 60,0%, лисохвосту на 48,2%, подсолнечнику на 83,6%, кукурузе на 83,4%.

В соответствии с результатами эффективности АСИТ изучена динамика показателей цитокинового статуса. Динамика содержания IL-6 отражает усиление его экспрессии в первые дни лечения с существенным снижением в группе с хорошим/отличным эффектом к 30-му дню с 1,6 до 0,6 пг/мл (p=0,01). Менее эффективная АСИТ характеризовалась медленным снижением уровня IL-6 на протяжении всего наблюдения с достижением минимальных значений только к 90-му дню терапии с 2,0 до 0,54 пг/мл (p<0,05). Продемонстрировано повышение уровня IL-8 в группе с хорошим результатом лечения с 1,48 до 3,9 пг/мл (p<0,05), которое наблюдалось к 30-му дню терапии с сохранением достигнутого уровня в течение последующих двух месяцев до 3,8 пг/мл (p<0,05). Низкая эффективность лечения ассоциировалась с более медленным и более продолжительным (до 90-го дня) повышением сывороточного содержания IL-8 до 5,0 пг/мл. Хороший/отличный эффект терапии АСИТ сопровождался достоверным снижением уровня IL-4 в процессе лечения к 90-му дню с 4,5 до 2,0 пг/мл (p=0,017), что соответствует существующим представлениям о механизмах АСИТ, и оставался неизменным в группе неудовлетворительного лечения. Значительно большая частота случаев с неопределяемым уровнем IL-4 отмечена в группе пациентов с недостаточным лечебным эффектом (64,6% против 20,4%). К моменту достижения максимально лечебной дозы

аллергена в группе с хорошим эффектом достигнуто достоверное ( $p=0,02$ ) усиление продукции IL-5. Несмотря на то, что недостаточная эффективность лечения ассоциировалась с отсутствием достоверных изменений показателя, к этому моменту определяемые количества IL-5 имели 73,9% (17 из 23) больных.

Второй курс АСИТ выявил повышение содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов до  $61,4\pm 2,0\%$ , что в 1,2 раза превышало уровень CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов после первого курса АСИТ и - в 1,4 раза до АСИТ. Параллельно с этими изменениями отмечалось перераспределение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, обладающих супрессорно-цитоксическими свойствами ( $p<0,05$ ). Количество клеток, обладающих хелперно-индукторными свойствами, было практически неизменным после первого и второго курса АСИТ. Содержание клеток, экспрессирующих CD95-антиген, после второго курса АСИТ существенно не изменилось, отмечалось его повышение в 1,2 раза по сравнению с предыдущим показателем (до  $1,98\pm 0,4\%$ ), в то время как количество клеток, экспрессирующих DR-антиген, снизилось достоверно как по относительному, так и по абсолютному значению, на 20% от уровня первого курса АСИТ и - на 29,5% показателя до АСИТ, достигая физиологически значимых величин. Достоверное возрастание уровня общего IgE в процессе первого курса АСИТ до  $619,3\pm 66,5$  нг/мл и отсутствие выраженной динамики его продукции в процессе второго курса АСИТ ( $508,4\pm 56,4$  нг/мл) позволяют предположить, что одним из механизмов иммунотерапии у больных поллинозом является индукция общего IgE и его конкуренция с as IgE за Fc – рецепторы клеток-мишеней аллергии. Уровень экспрессии CD23-рецептора достоверно снизился на 52,6% ( $2,11\pm 0,26\%$ ) по отношению к уровню первого курса АСИТ ( $4,45\pm 0,35\%$ ), но значение этого показателя было выше, чем у доноров. После второго курса АСИТ продолжала сохраняться иммунологическая недостаточность по Т-клеточному типу, дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций, что приводит к нарушению процессов межклеточной кооперации, на базе которой возникала гиперпродукция IgE при отсутствии выраженной динамики IgG. Под влиянием второго курса АСИТ происходило дальнейшее снижение чувствительности назальных дыхательных путей к специфическому аллергену, что коррелировало с уменьшением длительности периода обострения при уменьшении частоты системных проявлений поллиноза, результатом чего явилось повышение клинической эффективности АСИТ (3,97±0,12 балла первый курс; 4,45±0,10 балла – второй курс). По результатам снижения чувствительности эффекторных тканей к специфическому аллергену после второго курса удельный вес пациентов с отсутствием кожной чувствительности к специфическим аллергенам составил к тимофеевке 47,7%, ежа сборная 44,4%, овсяница 47,6%, лебеда 52,9%, рожь 53,8%, лисохвост 50%, подсолнечник 61,5%.

У больных поллинозом, получивших превентивно вобэнзим с АСИТ, были отмечены существенные сдвиги как интенсификации экспрессии

рецепторов лимфоцитов, так и в усилении процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с преобладанием их зрелых форм (табл.2).

**Таблица 2.**

**Показатели клеточного звена иммунитета после различных подходов АСИТ, получавших превентивный курс иммунокоррекции препаратом вобэнзим.**

| Показатели | иАСИТ/вобэнзим |           | слАСИТ/вобэнзим |           |
|------------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
|            | до             | после     | до              | после     |
| CD3+,%     | 48,0±2,2       | 65,3±1,4* | 47,9±1,8        | 66,9±2,0* |
| CD4+,%     | 32,4±1,9       | 38,3±1,3* | 31,9±1,8        | 39,2±1,4* |
| CD8+,%     | 16,1±1,2       | 22,3±2,0* | 15,9±1,3        | 22,9±2,0* |
| CD16+,%    | 8,1±0,5        | 9,5±1,2   | 8,3±0,9         | 10,2±1,1  |
| ИРИ, у.е   | 1,97±0,4       | 1,72±0,2  | 1,97±0,4        | 1,70±0,3  |

Примечание: \* достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями до и после

Выявлено, что низкий уровень экспрессии на лимфоцитах CD95-рецептора в процессе первого курса АСИТ+СЭТ достоверно возрос, в то время как количество клеток, экспрессирующих HLA-DR<sup>+</sup>-антиген, снизилось, но его содержание не достигало уровня донорских величин.

Хороший эффект АСИТ на фоне вобэнзима проявлялся снижением уровня общих IgE – антител, что сопровождалось статистически достоверным снижением исходно высокого уровня экспрессии CD23-рецептора на лимфоцитах, повышением титров IgG – антител и ослаблением аллергенспецифической тканевой реактивности органов-мишеней аллергии. Выявленное изменение ЦИК с достоверным их повышением на 30% от фонового уровня, вероятно, можно связать со способностью препаратов системной энзимотерапии «очищать» прикрепившиеся иммунные комплексы с клеток-мишеней, что обуславливает их выход в кровоток.

Данный факт сочетался и меньшей выраженностью кожной чувствительности к специфическому аллергену и процент пациентов с отсутствием кожной чувствительности к специфическим аллергенам после курса АСИТ и АСИТ+вобэнзим составлял: к тимофеевке 46,5%, ежа сборная 37,8%, овсяница 30,8%, лебеда 42,9%, рожь 54,2%, лисохвост 41%, подсолнечник 73,9%. У больных поллинозом, получавших вобэнзим, отмечались положительные клинико-иммунологические сдвиги, сопровождаемые высоким клиническим эффектом АСИТ (4,2±0,08 балла) при достаточно высокой суммарной дозе аллергена (5759,1±247,4 в PNU) и позитивными изменениями параметров иммунного статуса с ослаблением аллергенспецифической тканевой реактивности органов-мишеней аллергии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Поллинозы – часто регистрируемая аллергопатология в Узбекистане (185,95 на 100000 населения), характеризующаяся за период 2007-2014 гг динамикой роста заболеваемости на 10,4%. У больных респираторными аллергиями в условиях региональных особенностей сенсibilизации к б и



более пылевым аллергенам отмечают двух и трехсезонные «пики» клинических проявлений заболевания, что определяет показания для расширенной модифицированной комбинированной и/или круглогодичной АСИТ.

2. У больных респираторными аллергиями отмечены глубокие процессы дисплазии слизистой полости рта, определяющиеся увеличением процентного соотношения эпителиоцитов низкой степени зрелости с характерными признаками гиперхромии, вакуолизации ядер, деструкции цитоплазмы и сдвигом ядерно-цитоплазматического коэффициента, на фоне умеренного воспаления, характеризуемого повышением индекса деструкции, воспалительно-деструктивного и эозинофильного индексов, и поддерживаемого преимущественно кокковой флорой. Данные изменения расцениваются как предикторы неэффективности АСИТ методом премирования аллергенов на слизистой полости рта.

3. Лечение Вобэнзимом следует трактовать в пользу «патогенетичности» предлагаемого нами подхода коррекции имеющихся нарушений, что поддерживалось снижением уровня диспластических процессов и нормализацией регенерации слизистой оболочки полости рта, определяемое снижением индекса деструкции, воспалительно-деструктивного индекса, эозинофильного индекса, снижением уровня низкодифференцированных эпителиоцитов и повышением высокодифференцированных, снижением показателя скученности и является результатом нормализации таких важных показателей, как уровень контаминации и цитологический показатель гигиены с большей выраженностью при 3-месячном курсе терапии.

4. Выявленные существенные нарушения уровня перфузии и повышение амплитудно-перфузионных показателей, характеризующих изменения давления между артериолами и венами и давления в венозном отделе сосудистого русла определяют характер микроциркуляторных нарушений, у больных респираторными аллергиями, имеют обратимый характер, которые на фоне лечения Вобэнзимом характеризуются уменьшением реологических нарушений и активизацией вазомоторного механизма регуляций тканевого кровотока, поддерживаемого увеличением миогенного тонуса микрососудов, изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла и вызываемого дыхательными экскурсиями и артериального компонента, определяющего характер внутрисосудистого сопротивления сосудов.

5. Сублингвальный метод аллерген-специфической иммунотерапии обладает большей безопасностью, меньшей частотой и степенью выраженности системных и местных реакций, не уступает по клинической эффективности классическому методу АСИТ, а по снижению степени сенсибилизации к пылевым аллергенам и по общей суммарной дозе аллергена в PNU превосходит его в 2,2 раза. Использование доз аллергенов в разведении  $10^{-4}$  и  $10^{-3}$  обеспечивает высокую безопасность и определяет их дозами длительной поддерживающей терапии.

6. Разработанная прогностическая значимость предикторов неэффективности АСИТ таких как: мужской пол, в 1,4 раза превышающий

риск (КР-1,42), возраст старше 30 лет (КР- 1,16) раз, сезоны обострений: «весна-лето-осень» (КР- 1,69), «весна-осень» (КР-1,4), «весна» (КР- 1,3), число причинно-значимых аллергенов более 5 (КР-2,01), суммарная доза аллерген-специфической терапии менее 4000 PNU (КР- 2,48), CD3<sup>+</sup> менее 45% (КР- 2,0) раза; CD4<sup>+</sup> менее 25% (КР- 2,67), CD8<sup>+</sup> менее 20% (КР- 4,0), IgG менее 10,г/л (КР- 4,4), цитоморфологических маркеров: индекс деструкции более 1000 ед (КР-3,7), воспалительно-деструктивный индекс более 20 ед (КР-4,4), эозинофильный индекс более 7 ед (КР-2,0) цитологический показатель гигиены более 4 (КР-5,2) – определяют по совокупности факторов диапазон степени риска неэффективности АСИТ от минимального (от -6,12 до -3,85) до максимального (от +3,06 до +5,35) риска и позволяет с первых этапов планирования АСИТ прогнозировать ее эффективность и использовать персонализированные режимы АСИТ.

7. У больных поллинозом в исходе отмечалась иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена, характеризуемая снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, также редукцией субпопуляции, экспрессирующих на мембране клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> антигены. После проведенного курса АСИТ на фоне сохраняющейся иммунологической недостаточности Т-клеточного звена характерно статистически достоверное повышение уровня общего IgE.

8. Изменения в эффекторном звене функционирования иммунной системы являются следствием сохраняющегося дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза: на фоне низкой готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу имела место высокая аллерген-специфическая пролиферация лимфоцитов.

9. У больных поллинозом, получавших вобэнзим, отмечались положительные клинико-иммунологические сдвиги, сопровождаемые высоким клиническим эффектом АСИТ ( $4,2 \pm 0,08$  балла) при достаточно высокой суммарной дозе аллергена ( $5759,1 \pm 247,4$  в PNU) и позитивными изменениями параметров иммунного статуса, которые характеризовались усилением процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с преобладанием их зрелых форм, активацией супрессорных механизмов, изменением содержания IgG и общего IgE, повышением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев на фоне повышения экспрессии CD95<sup>+</sup> антигена и ослаблением аллергенспецифической тканевой реактивности органов-мишеней аллергии, что свидетельствуют об интенсификации процессов межклеточной кооперации и переключении иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип.

10. Разработанная стратегия прогнозирования эффективности АСИТ, в которой объединены подходы к отбору лиц для персонализированной АСИТ, в зависимости от степени риска и форсифицирование ее режимов препаратами системной энзимотерапии позволит избежать неэффективности АСИТ, повысить качество жизни больных и предупредить прогрессирование заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.16.01 at INSTITUTE of  
IMMUNOLOGY and TASHKENT MEDICAL ACADEMY on AWARD  
of SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of SCIENCES**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**IRSALIEVA FATIMA KHUSNUTDINOVNA**

**MODERN ASPECTS OF OPTIMIZATION OF SPECIFIC  
IMMUNOTHERAPY IN RESPIRATORY ALLERGOSIS  
IN UZBEKISTAN**

**14.00.36 – Allergology and Immunology  
(medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**TASHKENT – 2016**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/Б2014.5Тib527**

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) and an information-educational portal “ZiyoNet” to address ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Scientific consultant:**

**Nazarov Azadbek Akhmedovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Official opponents:**

**Ispaeva Jannat Bahitovna**  
Doctor of Medical Science, professor (Kazakhstan)

**Babahodjaev Sradjeddin**  
Doctor of Medical Science, professor

**Ziyadullaev Shuhrat Hudayberdievich**  
Doctor of Medical Science

**Leading organization:**

GSC Institute immunology Russian FMBA (Moscow)

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 at \_\_\_\_\_ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.Tib.16.01. at the Institute 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](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute Immunology № 04, it is possible to review it in IRC (to address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: +99871 233-08-55).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 year  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2016 year)

**T.U. Aripova**  
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**Z.S. Kamalov**  
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD professor

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

## **INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)**

**The urgency and relevance of the theme of dissertation.** The allergic diseases are the global healthcare problem. Steady tendency of increasing in number of allergic cases is noted in all countries world wide and frequency of allergosis increasing twice every ten years. According to the WHO data the most frequent diseases with heavy manifestations are such respiratory diseases as bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR). In the global scale it is known that in the majority of countries with developed industry there are spread three main types of allergosis, such as asthma, rhinitis and atopic eczema – encountered separately or in various combination in 20% of population. In the years of independence for the health system transformation performed deliberate large-scale work. Achieved significant success in providing high quality care to the population. In the matter of the protection of public health, prevention of the progression of allergic diseases, such as asthma and allergic rhinitis received some results.

It can be argued that on a global level, allergic diseases, such as AR and asthma are increasing every year, with a predominance of severe flow reduction in the quality of life of patients, which was transformed into one of the most significant health and social problems. The origin and development of hay fever involves various exo and endogenous factors: hereditary, environmental, drugs or the combined effect of several factors. To date, increased the impact of these factors and their role in the development of hay fever determines the urgency of the problem. The leading cause of the increasing incidence of asthma prevalence and its moderate and severe forms of late is the use of allergen immunotherapy (ASIT). The most important directions of research also includes the study of the immune system. These factors not only contribute to immunodeficiency, but may also cause several complications. Early diagnosis of hay fever, the use of modern methods of allergen, improving rehabilitation, prevention and early prevention of disability remains a leading focus of research.

This research work corresponds to the implementation in the execution of the tasks set out in the Decree of the President of Uzbekistan "On measures to further deepen the reform of the health system" PP-1652 dated November 28, 2011; Resolution of the Cabinet of Ministers "On measures to further strengthen the material-technical base and improvement of the organization of health care» №91 dated March 29, 2012.

**Conformity of the research to priority areas of the development of science and technology in the Republic.** This research work has been carried out in accordance with the priority tendency to the development of science and technology VI. GNTP-9. "Elaboration of new technology for prophylaxis, diagnostics, treatment and rehabilitation of human diseases "

**Review of foreign scientific researches on the topic of the dissertation.** Scientific studies on the modern aspects of the optimization of specific immunotherapy in respiratory allergies and measures aimed at the prevention of allergic diseases are carried out on the basis of the world's leading centers and

universities, including, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations (EFA, Sweden), Division of Allergy, Department of Pulmonology, University Hospital of Montpellier (France), Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College (London, UK), University Allergy Center, University Hospital Carl Gustav Carus (Germany), Department of Medicine, IRCCS-AOU San Martino di Genova (Italy), Department of Pediatrics - Allergy & Immunology, King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdulaziz Medical City (Kingdom of Saudi Arabia), State Organization "Institute of Immunology" FMBA (Russia) and the Republican Scientific specialized allergological center (Uzbekistan).

In the world in the study of the specific immunotherapy for respiratory allergies and measures following the scientific results directed obtained at preventing the development of allergic conditions, including erection problems IgE-mediated allergic reactions and identify the theoretical background to the allergen-specific immunotherapy (ASIT), indicating a pathogenetic links allergic process (University of California-Los Angeles David Geffen School of Medicine, USA; Allergy Division, Pulmonology Department, University Hospital of Montpellier, France; Allergy and Respiratory Diseases, IRCCS San Martino-IST, University of Genoa, Italy; Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London-NHLI, Royal Brompton Hospital, UK; FGBI "Institute of Immunology" FMBA of Russia); the results obtained to improve ASIT strategy developed innovative new technologies to prevent the development of allergic conditions (Clinique Spécialisée en Allergie de la Capitale, Québec, QC, Canada; Bernstein Clinical Research Center and Division of Immunology and Allergy, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; Allergy & Asthma Center Westend, Berlin, Germany).

Nowadays, on a global level, for the study of respiratory allergies and measures aimed at the prevention of allergic diseases and aspects of the optimization of specific immunotherapy conducted research projects in the following priority areas, including: study etiopathogenic role of various allergens in the development of allergic conditions; study of immuno-cytokine status with atopy; identification of new genetic markers of allergic diseases; development of new pathogenetic methods of allergen-specific therapies.

**The extent of the problem studied.** Allergic rhinitis (AR) is one of the most common disease in various countries all over the world. ( Emelyanov A.V. et al. 2003; Bousquet Y, Khaltaev N. et al, 2008). Pollinosis is one of the risk factors causing the bronchial asthma (BA) and preceding its development in 32 – 64 % of cases ((Leynaert B. et al., 2000; Boulay M.E.,2003; Cirillo, I., PistOTio A., Tosca M., Ciprandi G., 2009; Brozek J. et al., 2010).

Nowdays, the problem of pathogenic basis of pollinosis is sufficiently thoroughly studied, the leading role belongs to IgE – mediated allergic reactions (Gusshin I.S. et al, 2010; Akdis C. A. et al., 2004; 2006; Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A., 2006; O'Brien R. M. et al., 2000; Rolland J., O'Hehir R.,2001;

Francis J.N., Till S.J., Durham S.R.,2003). The theoretic preconditions for the allergic specific immune therapy ACIT have been determined and its efficiency of pollinosis has been proved. (Lockey R.F.). The ASIT has principal advantages when compared with other therapeutic methods used at allergia. It changes the reaction of an organism to the allergen, interfering the disease pathogenesis and regulating all the pathogenic chains, abolishing the symptoms of the disease (Gusshin I.S., Curbahova O.M., 2010; Revacina B. A. et al 2004; 2007).

In Uzbekistan, where the solar radiation is marked, high temperature, air is too dry and dusty, the combined persistent effect of aeropollutants(Ubaydullaev A.M., Liverco I.V., 2005), a long period of vegetation and flowering provide favorable conditions not only for damaging the protection mechanisms and or reparation of the mucosa (Ubaydullaev C.M., 2010) resulting in a manifestation of secondary immunodeficiency but also increases the quantitative proportion of patients becoming torpid to the traditional methods of ASIT.

Investigations carried out earlier in Uzbekistan concerned only the clinical course of atopic bronchial asthma (Nazarov J.A.) and evaluation of clinical and functional efficiency in the treatment of this disease in juveniles.(Razikova I.S.,2003) Investigation on the evaluation of clinical and functional characteristics and rational methods of treatment of year round type allergic rhinitis have been carried out by testing pharmacologic effects of drugs excluding the allergen-specific therapy(Alieva V.A., 2006).

Researches of the ASIT efficiency on the oral mucosa have not been carried out. In this regard, questions on the rational use of combined allergen-specific immune therapy of allergic diseases and drug therapy of inflammatory diseases of the oral cavity were rised. As part of this problem of booster and service – therapy by using of systemic enzyme therapy (SET) is substantial and timely in order to improve the efficiency of ASIT.

However, until now there are different views and approaches relating to the ASIT considering the regional aspects. The problem of using the ASIT combined with forms of sensibilization and the use for ASIT of different forms of allergens in the combined application of ASIT remains unsolved. Considering the above mentioned further study and improvement of ASIT methods with expansion of its therapeutic possibilities in the treatment of allergic rhinitis is actual and has practical importance.

**Communication of the theme of the dissertation with the scientific-research works of higher educational institutions, which is the dissertation conducted in.** The work has been done in accordance with one of the main aspects of researches in the TMA on the theme "Asthma and Allergia in Uzbekistan. Elaboration of modern tech methods of diagnosis, treatment and prevention», № registration: 01.080090 (2010 – 2015)

**The aim of the research work** is to study the effect of allergen-specific immunotherapy in patients with hay fever and development of therapeutic strategies respiratory allergies the region of Uzbekistan.

**The tasks of research work:**

to study the causal significant and important allergens and conditions of pollinosis development at the pollen sensitization among residents of Uzbekistan.

to study the microcirculation of the oral mucosa and to elaborate means to optimize sublingual allergen-specific immunotherapy.

to estimate the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy by using various methods for the patients suffering from hay pollinosis.

to justify booster and service-therapy by the systemic enzyme therapy to improve the efficiency of allergen-specific immunotherapy.

to define the infenence of the effect of allergen-specific immunotherapy on the conditon of immunological tolerance in patientsvsuffering from hay pollinosis.

to identify the predictors of prognosis inefficiency of allergen-specific immunotherapy at pollinosis at hay pollen sensibilization.

to ellaborate the strategy of pathogenetic therapy of hay pollinosis at the pollen sensibilization.

**The object of the study** 240 patients with the respiratory pollinosis with pollen sensitization and 30 healthy volunteers. The retrospective analyses of 62 cases of patients with AR by ASIT by effectiency outcomes was done.

**The subject of the research work** venous blood and serum for the quantitative definition of the main indicators of the immune and cytokinetic status, feature and level of pollen sensitization, clinical manifestation of AR, the microcirculation state of the oral cavity mucosa, lazer Doppler flowmetry (LDF), cytological and morphometric study of the oral cavity.

**Methods of research work.** In this work we used research and analysis methods such as clinical, functional, immunological, cytological and statistical are used in the dissertation.

**The scientific novelty of the dissertational research** is as follows:

the scientific novelty of the research is as follows: at the first identified the possibility of using non-invasive sublingual ASIT in Uzbekistan with regard to regional pollen allergens and noted a marked reduction in non-specific and tissue-specific allergen sensitivity after ASIT;

at the first time an analysis of the relationship of clinical, immuno-biological data and parameters of the oral mucosa in the state of efficiency of ASIT;

the structure of "seasonal peaks" hay fever on the nature of the pollen sensitization of the region of Uzbekistan and highlighted the potential patient population for the expansion of combined modified and / or all seasons ASIT;

it was developed a new direction in the treatment of hay fever - a combined approach ASIT and / or year-round ASIT combined systemic enzyme therapy.

**Practical results of the work:**

new criteria were developed for the forecast of ASIT inefficiency allowing to make in advance correction in the tactics and treatment of patients;

differentiated approaches to pathogenetic therapy of the hay fever were proposed, depending on the initial state of the immune parameters and parameters of morpho-functional state of the oral cavity in patients with hay fever, including the basis of a modulating effect of systemic enzyme therapy, which allows to



expand the indications for ASIT, to combine approaches and conduct year round ASIT;

there have been individualized the treatment strategy for a patient through a "peak season" of the disease, the immune deficiency state and the total dose of allergen;

the immunocompromised patients, shows the assignment of preemptive rate SET (Wobenzym scheme);

in patients with hay fever, reached in the course of ASIT total dose of allergen at least 4000 in PNU, whether to continue ASIT by sublingual therapy to achieve a total cumulative dose of at least 9000 in PNU; - In patients with hay fever with obostreniy- season spring / summer / osen- possible to use SIT for a longer period and modes iASIT sIASIT;

the usage of systemic enzyme therapy for patients with hay fever combined with ASIT was pathogenetically justified. It Improves morphological and functional parameters of the oral mucosa, reduces the severity of side effects. The ASIT modulates the immune response and generates immunological tolerance, reduces non-specific and tissue-specific allergen sensitivity, thereby increasing the efficiency of the ASIT.

**The reliability of the results** was based on the data obtained after examining enough number of patients by using adequate modern clinical, immunological, doplerography, cytological and static methods of investigations.

**The scientific and practical significance of the research results.** The scientific significance of the work lies in the fact that the study of contemporary aspects of the optimization of specific immunotherapy of respiratory allergies in Uzbekistan expanded level of theoretical concepts. For the first time established mechanisms for enhancing absorption in the oral mucosa, improvement of blood microcirculation, optimizing the conditions of delivery of allergens, reducing the acidity of the environment and distribution of allergen NALT-system of Pirogov-Waldeyer ring.

The practical significance of the study lies in the fact that in the study of contemporary aspects of the optimization of specific immunotherapy of respiratory allergies in the country, developed clinical and immunological criteria of the forecast on the basis of inefficiency ASIT relationship of clinical, immunological data and parameters of the state of the oral mucosa. Using non-invasive sublingual ASIT in Uzbekistan with regard to regional pollen allergens in combination with systemic enzyme therapy can restore immune tolerance and increase the effectiveness of ASIT.

**Implementation of the research results.** The results obtained on the study of contemporary aspects of the optimization of specific immunotherapy with respiratory allergies in Uzbekistan are introduced in practical Health of the Republic, including the practical activities of the National Scientific and specialized allergy-agency center, III Clinic of the Tashkent Medical Academy and 1st city clinical Tashkent Hospital (conclusion Ministry of health 8H-3/50 of 11 March 2016). Embedded results showed that the method of sublingual immunotherapy more effective than traditional, enhances the effectiveness of

treatment and quality of life, lengthening the period of remission, reduction in medication needs, with the economic benefits of public funds 23,860,000. UZS. of the total number of allergy patients in a year.

**Approbation of the researched results.** The results were presented at 11 scientific conferences, including 5 international conferences at the VII Congress of Immunology and Allergology CIS, II of the World Forum on asthma and respiratory allergies (St. Petersburg, 2009); at the III World forum & COPD forum (Dubai, 2010); at the VI World Congress on immunopathology and respiratory allegology, VIII CIS Congress on Allegology and Immunology (Moscov, 2011); at EAACI. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress (Geneva, 2012); at the VI World asthma, allergy & COPD form. XVIII International Congress of Rehabilitation Medicine and immunorehabilitation (London, 2013); and 6 national conferences: in the IV, V, VI scientific-practical conferences allergists Uzbekistan (Tashkent 2003, 2006, 2011) on the scientific and practical seminar "Modern methods of diagnosis of respiratory allergies, and drug allergies" (Tashkent, 2014); on scientific - practical seminar "International Day Against Asthma and Allergy" (Tashkent, 2014); Conference "The modern view on the treatment of allergic diseases" (Tashkent, 2014).

**Publication of the researched results.** On the theme of dissertation are published 44 publications, including 15 articles in journals, peer-reviewed by HAC of the Republic of Uzbekistan, including 4 - in foreign scientific journals.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, 6 chapters of the own research findings, bibliography, text, 188 pages, 43 tables, 45 figures.

## THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

**In the introduction** justified the urgency and relevance of the theme of the dissertation, formulated the goal and objectives, as well as a subject of study, shows which research priority areas of science and the Republic of Uzbekistan technologies presented scientific novelty and practical results of the research revealed the theoretical and practical significance of the results, are given information on the implementation of research results into production, according to published works and detail the structure.

In the first chapter "**Pollinosis: pathogenetic aspects of specific immunotherapy and ways of its improvement**" review of publications, concerning the importance of medical and social problems of pollinosis was made; were analyzed the sources of the main points of the application for ASIT and improvement of its methods, as well as the analyses of the published literature on the state of the oral mucosa microcirculation, the role of systemic enzyme therapy in the treatment of allergic and immune-mediated diseases.

The second chapter "**The methods of diagnosis and treatment of patients with respiratory allergies**" presents characteristics of the object of study, methods and methodological approaches which provides solving of given tasks. The specific for allergy research was based on studying of allergeanamnesis and carrying skin allergy tests according to the adapted method. For the specific allergologic diagnosis have been used commercial allergens of timothy, cocksfoot, meadow fescue, ryegrass, brome grass, quinoa, wormwood, ragweed, rye, bluegrass, foxtail, sunflower, corn pollen produced by FSUE "Allergen", Stavropol. Estimation of the scarificated tests have been done by A.D. Ado method.

Immunological examination of treatment in the dynamics included determination the membrane antigens of the peripheral blood lymphocytes (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD20 +, CD23 +, CD95 +) using monoclonal antibodies (JSC "Sorbent") by immunophenotyping.

Determination of serum immunoglobulin of A, M, G classes were made by radial immune diffusion, using monospecific sera against human immunoglobulins (SRIVS I.I.Mechnikov). For the quantitative determination of total IgE there was used «IgE- IFA Best Strip" manufactured by JSC "Vector-Best", Novosibirsk. CEC content was determined by the method of V.Haskova et al. (1978) modified by Y.R. Grinevitch and A.I. Alferova (1981). Concentration of cytokines - IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 and IFN- $\gamma$  - was determined by the immune-enzyme analyzing method (reagents of Ltd. "Cytokine" St. Petersburg Scientific - Research Institute of Pure Biochemicals).

Cytological examination of the oral cavity mucosa was performed by the modified method E.S Kalivradzhiyan et al. (2006) with subsequent staining of smears by Romanovsky-Giemsa and Leishman. Maturity state of epithelial cells was assessed by nuclear-cytoplasmic ratio as described by A.A. Kunin (1973). By the method of A.S. Grigoryan et al. (2004) there have been defined some cytological indices: destruction (ID), inflammatory and destructive (IDI) and

cytological hygiene indicators (HI). Microphotography was performed at 100x7 magnification using a digital camera Canon 300D EOS (oil immersion, microscope BIOLAR-PI).

To study the microcirculation of the oral cavity mucosa laser Doppler flowmetry (LDF) was used.

The allergen-specific immunotherapy (ASIT) was performed at the flowering off season (in the December-February period) by using water-salt pollen allergens. For the ASIT fortification there was used the method of systemic enzyme therapy (SET) with the Wobenzym preparation (Wobenzym, Germany). Registration number D-250-95 №19999, 02.07.2005. Wobenzym was administered at the dose of 2 tablets. 3 times a day for 2 weeks before the ASIT.

Efficacy and safety of the ASIT was determined on the basis of randomized studies of 4 groups of patients with pollinosis: injection method (iASIT) by the scheme (30 patients); injection method (iASIT) by the scheme, which was preceded by the 2 weeks SET with Wobenzym drug SET at the dosis of 2 tablets. 3 times a day (30 patients); per os sublingual method (slASIT) by the scheme (30 patients); per os sublingual method (slASIT) by the scheme, being preceded by the 2-weeks SET by Wobenzym drug at a dose of 2 tablets. 3 times a day (30 patients).

After the ASIT course the total dose of allergen protein nitrogen units (PNU) were counted. Safety of the ASIT was assessed by the frequency and nature of accessory reactions which were classified in accordance with international standards.

Statistical analysis of the obtained results of research was conducted by modern computing IBM type systems using the standard package of «Excel» programs. To identify the relationship of the analyzed data there were done the correlation analyse by using the correlation coefficient  $r$  and testing its significance by using Student and Pearson t-criteria.

The third chapter **"Epidemiological and clinical features of hay fever among residents of Uzbekistan"** presents data on the epidemiology, clinical manifestations of pollinosis and specificity of pollen sensitization in citizens of Uzbekistans. Analysis of statistic reports showed that in the structure of respiratory diseases pollinosis was in 0.95% of cases in Uzbekistan. During the period 2007-2009 increase in pollinosis cases in the Republic by 13.5% as a whole (from 98.5 to 111.83 per 100 thousand.) was marked. Results of the study indicated that 37.5% of patients feel "acute" of clinical manifestations of pollinosis at one of the year seasons, to 44.2% - during two seasons and to 18.3% - at three-seasons "spring-summer-autumn". Clinical manifestations of pollinosis were observed in 13.4% of patients in spring, in autumn - 20.8% of patients and in the summer - at 3.3% and had specific clinical features. As to the autumn type of pollinosis if compared with other seasonal manifestations its acute period was shorter ( $49,2 \pm 2,7$  days against  $82,5 \pm 5,8$  days in "summer" and  $60,0 \pm 3,2$  days in "spring" ones), short time ( $30,0 \pm 1,5$  against  $35,0 \pm 2,6$  against days) antiallergic and topical therapy ( $26,8 \pm 1,3$  against  $30,0 \pm 2,3$  against days) and less number of allergens at pollen sensitization ( $4,5 \pm 0,38$  vs.  $5,9 \pm 0,42$ ). Polyvalent pollen sensitization has been identified. During the spring pollinosis high frequency sensitization to the cereals

was marked: meadow fescue (81.3%), cocksfoot (75.0%), timothy (68.8%), brome (68.8%), being also characterized by the highest level of total IgE levels in this group. There was marked more intensively positive (+++) and the most intensively positive (++++) the degree of sensitization to 8 pollen allergens: timothy, cocksfoot, meadow fescue, ryegrass, brome, bluegrass, and foxtail. In 25% of patients with the spring pollinosis there was marked sharp positive sensitization (6,2%) and slightly positive sensitization (18,8%) at the goose-foot and ambrosia (6,2%). Clinical manifestation of the "summer" pollinosis is revealed to be higher to sensitization to the goose foot (100%) and cereals: meadow fescue (75, 0%), cocksfoot (75,0%), foxtail (75,0%). At the autumn pollinosis there is a high proportion of occurrence of sensitization to grass family Asteraceae - Absinth (88,0%) and cereals - timothy (60,0%).

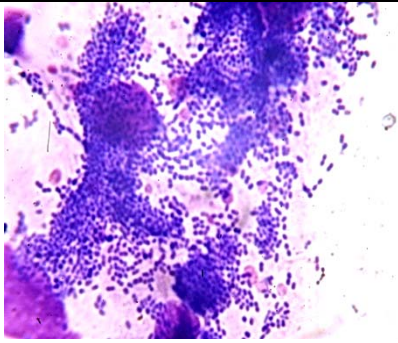
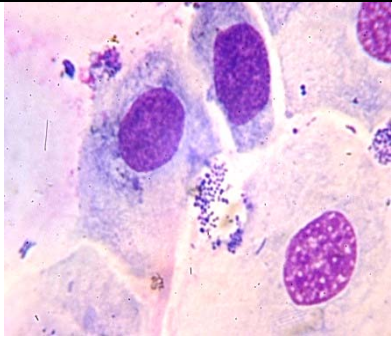
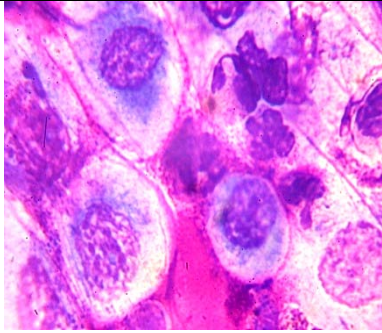
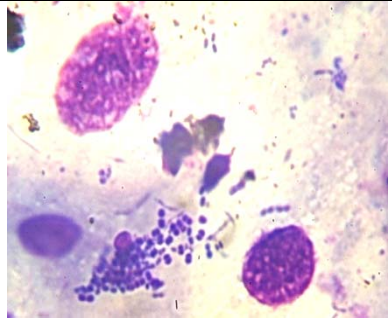
In 44.2% of patients with "maximum" of clinical manifestations was noted at two seasons: in 30,8% of patients - "spring-autumn", at 7,5% - "Spring-Summer" and 5,8% - "summer autumn". Acute period of clinical manifestations at "spring-autumn" pollinosis is characterized by greater intensity of symptoms manifestation, by quantity of acute episodes ( $5,8 \pm 0,12$ ), the duration of exacerbation ( $115,5 \pm 3,7$  days), relatively high levels of IgE ( $161,6 \pm 11,4$ ), longer period ( $54,2 \pm 1,3$  days) of antiallergic therapy ( $51,6 \pm 2,2$  days) and quantity of pollen allergens sensitization (6 or more allergens). At the "Spring-Summer" pollinosis the acute period is marked predominantly by high proportion of occurrence of sensitization to cereals: timothy (77,8%), meadow fescue (77,8%), ryegrass (77,8%), cocksfoot (66,7%), brome grass (66,7%), during the "acute" period at the "summer-autumn" pollinosis - to weeds family Asteraceae - Artemisia (100%) and the family Chenopodiaceae, quinoa (57,1%). During the acute period at the "spring-autumn" - to weeds of Asteraceae family - Absinth (81,1%) and cereals- timothy (81,1%), fescue (67,6%), ryegrass (67,6%) and cocksfoot (64,9%).

In 18.3% of patients (44 patients) acute period of clinical manifestations of pollinosis are marked in the "spring-summer-autumn". Clinical features of pollinosis in this seasonal period were considered: intensiveness of the rhinoconjunctival syndrome that is as nasal congestion, sneezing and conjunctivitis (up to  $2,9 \pm 0,04$ balla), accompanied by cough in 38.1% of patients and attacks asphixia in 23,8% of patients. The percentage of clinical symptoms in this group of patients was to  $72,4 \pm 2,6\%$ . During the period of the season there was marked to  $8,6 \pm 0,4$  exacerbations, the total duration of which was, on average  $165,0 \pm 8,8$  days. A high level of total IgE ( $147,2 \pm 12,2$ ), and increased number of pollen allergen sensitization ( $7,5 \pm 0,4$ ) have been defined. The identified pollen polyvalent sensitization is characterized by various combinations of pollen allergens in patients with pollinosis in the season "spring-summer-autumn.". There was marked mainly predominantly high sensitization to cereals: timothy (71,4%), meadow fescue (76,2%), ryegrass (85,7%), cocksfoot (66,7%), brome grass (52,4%); on weeds family Asteraceae - Absinth (95,2%) and family Chenopodiaceae – goose foot quinoa (85,7%). In this group of patients the duration of antiallergic and topical therapy were  $67,6 \pm 4,2$  and  $65,7 \pm 4,2$  days, respectively. Assessment of features of clinical manifestations of pollinosis, depending on the

season demonstrated clear patterns of the frequency and type of pollen sensitization, which justifies the need in the ASIT.


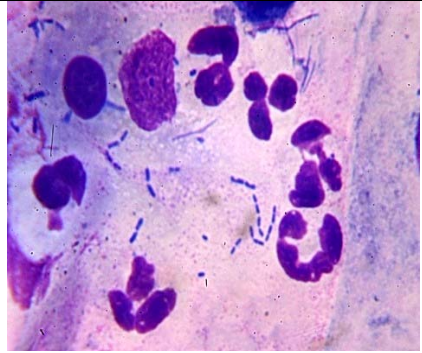
The fourth chapter of the thesis **"Cytological characteristics and microcirculatory features of the oral mucosa in patients with hay fever"** presents the obtained data on investigations of histological characteristics and features of the microvasculature of the oral cavity mucosa in patients with pollinosis at pharmacotherapeutic effect of Wobenzym in dynamics.

In cytological smears from the oral mucosa at pollinosis there were revealed the most pronounced pathological changes (Fig.1-4). At pollinosis the most significant differences were observed in terms of the destruction indices – from 730 to 120 units and eosinophiles index from 24.3 to 7.2 units.

|   |   |
|---|---|
|    |   |
| <p>Fig.1. The destruction of epithelial cells in the zone of accumulation of bacteria. Pollinosis before treatment. Stained by Romanovsky-Giemsa, MI, 100x7.</p>                  | <p>Fig.2. Epitheliocytes 5 and 4 th degree of maturity. YATSK Shift, hyperchromia and vacuolization of nuclei, moderate destruction of cytoplasm in the zone aggregation of microorganisms. Pollinosis. Stained by Romanovsky-Giemsa. MI, 100x 7.</p> |
|    |   |
| <p>Fig.3. Marked destructive changes in differentiation of epithelial cells, up to the third stage, neutrophils, mucus. Pollinosis. Stained by Romanovsky-Giemsa. MI, 100x 7.</p> | <p>Fig.4. Vacuolized, hyperchromic nuclear membrane free shaped epitheliocytes, polymorphic microflora and detritus. Pollinosis. Stained by Romanovsky-Giemsa. MI, 100x 7</p>   |

After the course of Wobenzym therapy in cytological smears significant decrease in number of pathological shaped cells was observed and morphological pattern was similar to that in the control healthy group (Fig.5-6).

The most significant differences in cytograms are marked in eosinophils, their rate after treatment decreased by more than twice and was 2,3%. The bacterioscopy demonstrates marked decrease in coccal flora, but the index of candidiasis has not changed.

|  |   |
|--|---|
|   |                                 |
| <p>Fig.5. A moderate amount of homogeneous coccoid flora in epithelial cells. Wobenzym. Stained by Romanovsky-Giemsa, MI, 100x7.</p> | <p>Fig.6. Epithelial cells, neutrophils dividing bacillus. Wobenzym. Stained by Romanovsky-Giemsa, MI, 100x7.</p> |

Morphometric study during the Wobenzym therapy showed positive effect on the dynamics of such important indicators as the index of destruction (ID) and inflammatory-destructive Index (WFI) (Table 1), as well as the indicator of differentiation of epithelial cells.

**Table 1.**

**The destruction index (ID), inflammatory and destructive index (IDI), cytologic data of health hygiene indicators (CHI) and eosinophiles index (EI)**

| Groups                    | DI        | IDI       | CHI      | EI        |
|---------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Control (healthy), n = 20 | 118±7,6   | 16,1±0,7  | 1,9±0,2  | 6,9±0,2   |
| Before treatment, n = 22  | 730±55,0* | 22,1±1,4* | 2,45±0,3 | 24,3±1,3* |
| After treatment, n = 22   | 120±12,0# | 17,4±1,1  | 2,04±0,4 | 7,2±0,9#  |

\* P <0.05 --control – pollinosis before treatment, the control – pollinosis after treatment.

# P <0,05 - pollinosis before and after treatment

The dynamics of these parameters indicates the reduction in dysplastic processes and normalization processes of regeneration of the oral cavity mucosa, which results in normalization of important indicators such as the level of bacterial contamination and cytological hygiene indicators (CPG). These positive changes seems to be interpreted in favor of our approach in correction of the developed the "pathogenetic" lesions..

LDF-meteria according to the hay fever of patients with pollinosis if compared with the control group there was recorded similar tendency in changing indices in the microcirculation. In the affected area there is decrease in parameters of: the intensity of perfusion (M) to 24,3% ( $7,8 \pm 0,25$  units against  $10,3 \pm 0,25$  units in healthy persons), the intensity of perfusion ( $\sigma$ ) to 45,8% ( $1,41 \pm 0,01$ ed against  $2,6 \pm 0,05$  units in healthy person), in the microvascular vasomotor activity (Kv) to 28,2% ( $18,1 \pm 1,1$  vs.  $25,2 \pm 1,42$  units in healthy person) and increase in the efficiency index of microcirculation (IEM) 1.3 times (from  $0,87 \pm 0,03$  to  $1,15$

$\pm 0,01$ ) due to stagnation in venular part of microcirculation, the index of the venous microcirculation component was reduced by 23% (from  $0,74 \pm 0,01$  to  $0,57 \pm 0,03$ ) and the impairment of tissue perfusion with blood.

Graphical analysis of microcirculation revealed that in patients with pollinosis in the remission period the perfusion intensity and amplitude parameters of all the frequency rates have significantly reduced. The reliable significant increase in indicators such as the coefficient of variation and relative amplitude perfusion parameters characterizing changes in the state of total index smooth muscle apparatus, vascular wall and change the pressure gradient between arterioles and venules, and as well as the nature of changes in pressure in the venous part of the vascular bed have been observed. Background of the 3-month course of Wobenzym therapy demonstrated that the most reliable inverse differences between the control and after the treatment are registered in the terms indices of amplitude coefficient (artery / vasomotors) and modulation of the arterial blood component. The most reliable reverse differences were observed in venous component parameters characterizing the change in pressure in the venous part of the vascular bed and induced by respiratory excursions, and the arterial blood component determining the nature of the intravascular resistance of vessels.

In all the compared groups, there was observed positive dynamics of the studied parameters of the basal blood flow, influencing maximally on these parameters in patients with pollinosis in the SET background, in which the percentage of the index change in the microcirculation was 1,2 times higher than that in the group of patients after the ASIT ( $10,68 \pm 1,0$  vs.  $8,8 \pm 0,52$  units,  $p < 0,05$ ), the intensity of tissue perfusion increased by 1,3 times if compared with the group of patients after the ASIT ( $2,42 \pm 0,04$  vs.  $1,9 \pm 0,39$  units,  $p < 0,05$ ) and by 1,2 times there was increase in vasomotor activity of microvessels (Kv) in ASIT + SET patients if compared with the ASIT ( $21,1 \pm 0,42$  vs.  $18,1 \pm 0,33\%$ ). Aligning the ratio of active and passive mechanisms of blood flow modulation was accompanied by an increase in the efficiency index of microcirculation (IEM), which if compared with background of various therapeutic methods showed considerable variations. The percentage of these changes was 26,4% after the ASIT 52,3% and after sIASIT + SET ( $p < 0,05$ ). It should be noted that in none of the groups the indicators of the basal blood flow reached the respective values of the parameters of healthy persons, except for the post sIASIT + SET therapy.

The treatment resulted in improvement of microcirculation in the focal lesion by reducing the rheological disorders and enhancement of the characteristics of the active mechanism of the blood flow modulation, characterized by increase in microvascular myogenic tonus at ASIT + SET to 73.23% (from 19.8 to 34.3%,  $p < 0,05$ ) and at SET- sIASIT to 99.5% (from 19.2 to 38.3%). Against the background of the used therapy characteristics of passive modulation mechanisms of blood flow become significantly reduced. Rhythmic component of the respiratory component (HF) has reduced in the ASIT SET by 49,30% (from 28.6 to 34.3%,  $p < 0,01$ ) and in sIASIT + SET – by 65.80% (from 30.4 to 10.4%). The corresponding reduction of the cardiac component (CF) was observed at ASIT + SET to 57.58% (from 6.60 to 2.80%,  $p < 0,01$ ) and sIASIT + SET to 67.70% (from



6.50 up to 2.10% ( $p < 0.01$ ). It is important that the amplitude-frequency spectrum of the oscillation of tissue blood flow in patients with pollinosis after sIASIT + SET is close to that in the intact oral cavity mucosa.

Comparative analysis of the dynamics of the studied parameters allows to conclude that there was reliable improvement in mikrocirculation indices after all the courses of the fortified SET therapy.

The fifth chapter **"The efficacy and safety of different approaches of allergen-specific immunotherapy in patients with hay fever"** presents the results of the efficacy and safety of different methods of allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis.

Estimation of the comparative safety of various specific immunotherapeutic methods for patients with pollinosis revealed the dependence of development of the systemic reactions on various dilution of allergen administered not only on the dose of allergen, the method of its administration but also on measures of fortified immunotherapy. The highest frequency of systemic reactions was observed in patients receiving iASIT therapy (50.0%) if compared with the sIASIT, it was marked only in 27.6% of cases. Fortification of immunotherapy by the systemic enzyme therapy (Wobenzym) have reduced the incidence of systemic reactions if compared with the iASIT by 1,4 times (from 50% to 36,7%,  $p < 0,05$ ) and by 1,6-times if compared with sIASIT (26 7% to 16,7%,  $p < 0,05$ ).

Fortification the immunotherapy by Wobenzym reduced the incidence of systemic reactions at dilutions  $10^{-4}$  -  $10^{-3}$  by 3 times at iASIT + SET (from 20.0% to 6.7%) and at a dilution of  $10^{-2}$  -  $10^{-1}$  - 39, 5% sIASIT + SET ( $p < 0.05$ ).

Among the patients with less than 3 allergens accessory systemic reactions were observed in 50.0% of patients with iASIT, in 20.0% - at iASIT + SET and in 14.3% - with sIASIT and sIASIT + SET. Among the patients with three or more causal significant of allergens frequency of systemic reactions was higher and was 50.0%, 45.0%, 31.8% and 17.4% respectively. These results are supposed the sIASIT fortified with Wobenzym to be alternative choice ib the ASIT in patients with marked polysensibilization.

The highest frequency of local reactions was observed in patients receiving iASIT (66,7%) if compared to the sIASIT where it was noted only in 37.9% of cases. The immunotherapy fortification by the drug for systemic enzyme therapy (Wobenzym) helped to reduce the incidence of local reactions at 45.0% if compared to iASIT and 55.9% - compared to the sIASIT. Changing the way of ASIT administration led to lack of local reactions at the allergens dilution  $10^{-4}$  -  $10^{-3}$ , as well as decrease by 28.8% in local reactions at the dilution of  $10^{-2}$  -  $10^{-1}$ . Wobenzym fortified immunotherapy helped to reduce 4 times the incidence of local reactions at  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  dilutions at iASIT + SET from 13.3% to 3.3% and at of  $10^{-2}$ -  $10^{-1}$  dilution – by 55.9% in sIASIT + SET.

Considering the development of local reactions at ASIT at various approaches depending on the number of significant causal allergens it was found that among the number of patients with less than 3 allergens local reactions were noted in 66.7% of patients at iASIT, in 20.0% - at iASIT + SET and to 14.3% - at sIASIT and sIASIT + SET. Among patients with 3 and more significant causal allergens of

systemic reactions frequency was higher than 66.7%, 45.0%, 45.5% and 17.4% respectively. These results suggest that sIASIT fortification with Wobenzym can serve as an alternative choice to conduct ASIT in patients with severe polysensibilization.

Estimation the effectiveness of treatment of patients with pollinosis showed that in the subsequent season the ASIT acute clinical symptoms observed in 66,7% of patients after iASIT, 70,0% of patients - after iASIT fortified with Wobenzym, 72.4% of patients - after sIASIT and 63.3% of patients - after sIASIT fortified with Wobenzym, and frequency of clinical manifestations decreased in the 1.5-1.9 times ( $43,0 \pm 4,1\%$ ,  $41,8 \pm 3,9\%$ ,  $38,1 \pm 2,6\%$  and  $36,8 \pm 2,8\%$ , respectively). It was noted that in different regimes of specific immunotherapy there was a reliable decrease in number of acute period by 46.9% after iASIT (from 4.8 to 2.6 times,  $p < 0.05$ ), 59.8% - after iASIT + SET (with 4.5 to 1.8-fold;  $p < 0,05$ ), by 65.5% - after sIASIT (from 5.4 to 1.9 times,  $p < 0.05$ ) and 67.7% - after sIASIT + SET (from 5.6 to 1.8 times,  $p < 0.05$ ) and the duration of the acute periods by 73.2%, 74.5%, 81.8% and 82.9%, respectively ( $p < 0.05$ ). These facts led to the reduction of the volume of the medicine therapy: there was need in accepting antihistamine drugs to 40% of patients after iASIT, to 33.3% -after iASIT + SET, to 33.3% - after sIASIT and to 36.7% of patients after sIASIT + SET. Among the patients who had to take antihistamines in the subsequent season after ASIT, the duration of their taking was significantly decreased by 56.6%, 62.3%, 69.5% and 74.4%, respectively. Refuse of topical steroids was observed in 33.3% of patients after iASIT, 40.0% - after iASIT + SET, 41.4% - after sIASIT + SET and 50.0% of patients after sIASIT + SET. Among the patients treated with topical steroids, there was a reliable reduction in the duration period of the drugs admission, to 37.0%, 65.9%, 69.3% and 77.2% respectively. More intensive reduction in the volume of drug therapy was noted among the patients treated with ASIT fortified by Wobenzym. It was shown that both the iASIT and sIASIT resulted in decreased in the average number of cause-significant allergens to 30,2% (6,3 to 4,4 allergens) and to 22,6% (from 6,2 to 4,8 allergens) at iASIT and sIASIT, respectively. It was noted that ASIT fortified with Wobenzym contributed to the significant reduction in the number of cause-significant allergens to 32,1% at iASIT (from 5,6 to 3,8 allergens) and 38,6% at sIASIT (from 5,7 to 3,5 allergens). The obtained results demonstrated that the intensity of reduction the sensitization at sIASIT fortified with Wobenzym was reliably higher than the results obtained in iASIT. Marked pronounced feature in reducing the individual sensitization to meadow fescue ( $63,7 \pm 5,8$  vs.  $53,4 \pm 5,8$ ), brome grass ( $61,1 \pm 6,4$  vs.  $51,1 \pm 6,4$ ), rye ( $87,2 \pm 2,6$  vs.  $65,3 \pm 6,8$ ), sunflower ( $96,1 \pm 1,9$  vs.  $71,6 \pm 6,5$ ) and ragweed (100 vs.  $87,4 \pm 3,0$ ) was also noted.

Changing the way in providing the ASIT and regimen of therapy enabled to administer larger volume of the course dose allergen for a shorter period if compared with patients receiving iASIT by the classical scheme, at iASIT fortified with Wobenzym there was achieved a 15.2% increase in the total dose (in PNU) ( $3416,6 \pm 118,8$  and  $3936,1 \pm 106,0$  respectively). Using the sIASIT if compared with iASIT allowed to achieve 2.2 times increase in the total dose (in

PNU) ( $7468,2 \pm 102,1$ ), and at sIASIT fortified with Wobenzym the total course dose of allergen reached  $7582,2 \pm 73,8$  in PNU. The large volume of the total course dose of allergen at sIASIT and sIASIT + SET was administered during the 1,5 times shorter period. Evaluation of the clinical efficacy of treatment was reliable higher in sIASIT + SET if compared with that at iASIT accounting for  $4,43 \pm 0,10$  ( $p < 0.05$ ) and almost the same was at iASIT and iASIT + SET ( $3,97 \pm 0,12$ ).

In view of the clinical efficacy ASIT by the five points scale Duchaine it was noted that up to 33.3% of patients with pollinosis who received iASIT, 20.0% of patients -iASIT + SET, 31.0% of patients - sIASIT and 46.7% of patients at sIASIT + SET evaluated the efficacy of the therapy as "excellent" (5 points); 33,3%, 56,7%, 51,7% and 50,0%, respectively - as "good" (4 points); 30% iASIT, 23,3% - at iASIT SET + 16,7% at the sIASIT and 3,3% - on sIASIT + SET - as "satisfactory" (3 points) and only 3,3% of patients with iASIT - as "unsatisfactory" (2 points).

In the sixth chapter "**The effect of allergen-specific immunotherapy on the dynamics of immunological parameters in patients with hay fever**" the results of estimation of the influence of allergen-specific immunotherapy on the dynamics of immunological parameters in patients with pollinosis are presented, clinical and immunological parallels of prognosing inefficiency of allergen-specific therapy are considered and the results of the dynamics of immunological parameters in patients with pollinosis at the allergen-specific immunotherapy fortified by systemic enzymotherapy are presented.

The dynamics of immunological parameters during the course of ASIT by subcutaneous and sublingual methods of administration of allergens showed that among the analyzed indicators in cellular link at the SIT the statistically reliable dynamics of increase in relative and absolute content was observed only in CD3 + lymphocytes (at iASIT with  $48,7 \pm 1,1$  to  $55,1 \pm 1,8$ ,  $p < 0,05$  and sIASITs  $47,9 \pm 1,8$  to  $55,9 \pm 2,0$ ,  $p < 0,05$ ). Indicators of lymphocyte subpopulations after a course of ASIT were not practically different from the background values, and there were no statistically reliable dynamics in the value of IRI. No reliable changes were in content of lymphocytes expressing CD16-antigen. When analyzing the number of lymphocytes expressing SD95- receptor in patients with pollinosis during the ASIT no reliable differences were found both in relative and in absolute terms, thus indicating the decrease in the ability of immune cells to apoptosis. Analysis of indicators of humoral immune system after the ASIT showed tendency to increase in the relative and absolute number of CD20 + -cells, and content of IgG. However, these changes were not statistically reliable. The level of total IgE was reliable increased if compared with the initial one to  $619,3 \pm 66,5$  ng / ml at iASIT ( $p < 0.05$ ) and up to  $620,4 \pm 56,4$  ng / ml at sIASIT ( $p < 0.05$ ) was accompanied by a reliable increase in the level of the receptor CD23 expression to 20,6 at % iASIT (from  $3,4 \pm 0,30$  to  $4,1 \pm 0,20\%$ ,  $p < 0.05$ ) and 35,4% in sIASIT (from  $3,1 \pm 0,34$  to  $4,2 \pm 0,21\%$ ,  $p < 0.05$ ). IgA and IgM content did not differ substantially from background values.

Analysis of clinical allergy parameters in patients with effective and ineffective ASIT was identified a number of factors having negative influence on the results of the therapy. Significant predictors of the ASIT inefficiency are male sex, increasing the risk of development of ASIT inefficiency 1,42 times; at the age over 30 years – 1,16 times, seasons of acute periods: spring-summer-autumn -to 1,69 times, spring and autumn – 1,4 times, 1,3 times spring; the number of the reason - significant allergens exceeding 5 – 2,01 times; total dose of allergen-specific therapy less than 4,000 PNU - to 2,48 times; CD3<sup>+</sup> less than 45% - 2,0 times; CD4<sup>+</sup> less than 25% - 2.67 times; CD8<sup>+</sup> less than 20% - 4,0 times and IgG less than 10 g / l – 4,4 times.

Important parameters of prognosis the effectiveness of sublingual ASIT are indicators of the oral mucosa state: destruction index (PI), inflammatory and destructive index (VDI), cytological hygiene indicators (CPG) and eosinophilic index (EI). It was found that at the destruction index over 1000 units the ASIT risk of inefficiency increases 3,7 times; at the inflammatory and destructive index over 20 units - by 4,4 times at the eosinophilic index over 7 – 2,0 times, cytologic hygiene indicators over 4 – 5,2 times.

After the effective course the ASIT reduction of skin sensitivity to specific allergens was: on timothy to 50,2%, hedgehog team to 54,5%, Meadow fescue – 53,4%, ryegrass – 49,3%, brome – 50,0%, goose foot – 59,4%, wormwood – 61,3%, rye – 71,9%, bluegrass – 60,0%, foxtail – 48,2%, sunflower - 83.6%, corn – 83,4%.

In accordance with the results of the effectiveness of the ASIT there was studied the dynamics of the cytokine status indicators. Dynamics of IL6 reflects increasing its expression in the first days of treatment and significant reduction from 1,6 to 0,6 pg / ml ( $p = 0,01$ ) in the group with good / excellent effect to the 30th day. Less effective ASIT was characterized by slow reduction of IL6 level throughout the whole period of observation and reached the minimal values from 2.0 to 0.54 pg / ml ( $p < 0.05$ ) only by the 90th day of therapy. Increasing in levels of IL-8 in the group with a good results of treatment from 1,48 to 3,9 pg / ml ( $p < 0.05$ ) was demonstrated. It was observed by the 30th day of therapy and preserved the reached level to 3 8 pg / ml ( $p < 0.05$ ) during the next two months. Low efficiency of the treatment was associated with a slower and more prolonged (up to 90-day) increase in serum levels of IL-8 to 5.0 pg / ml. Good / excellent effect of the ASIT therapy was accompanied by reliable reduction in the level of IL4 during the treatment process by the 90-th day from 4.5 to 2.0 pg / ml ( $p = 0,017$ ), which corresponds to the existing ideas on the mechanisms of the ASIT but remained unchanged in the group with poor treatment. Significantly more frequent cases with indefinite levels of IL4 was noted in patients with insufficient therapeutic effect (64,6% vs. 20,4%). By the period they received the maximum therapeutic dose of allergen in the group with good effect there was achieved reliable ( $p = 0.02$ ) increase in IL5 production. Despite of the fact of insufficient effect of treatment was associated with the absence of reliable changes in the indicator, by this moment determining volume of IL5 had 73,9% (17 of 23) of patients.

The second course of ASIT revealed elevation of CD3 + lymphocytes content to  $61,4 \pm 2,0\%$ , which is 1.2 times higher than that of CD3 + lymphocytes after the first course of the ASIT and 1,4 times before the ASIT. Parallel to these changes there were observed redistribution of immune regulatory subpopulations of T-lymphocytes with CD8 +, suppressive-cytotoxic properties ( $p < 0.05$ ). The number of cells having helper-inductor properties was practically unchanged after the first and second courses ASIT. The contents of cells expressing CD95-antigen after the second course of ASIT has not substantially changed, its elevation was notable to increase 1,2 times if compared with the previous figure (to  $1,98 \pm 0,4\%$ ), while the number of cells expressing the DR -antigen decreased reliably both in relative and in absolute values, by 20% if compared with the first year of ASIT and by 29,5% before the ASIT, reaching a physiologically significant quantities. A reliable increase in the level of total IgE in the first year of the ASIT to  $619,3 \pm 66,5$  ng / ml and no pronounced dynamics of its production in the second year of ASIT ( $508,4 \pm 56,4$  ng / ml) suggests that one of the mechanisms of immune therapy in patients with pollinosis is the induction of total IgE and its competition with as IgE for the Fc receptors of the allergy target cells. The expression level of CD23-receptor has significantly decreased by 52,6% ( $2,11 \pm 0,26\%$ ) in relation to the level of the first course of the ASIT ( $4,45 \pm 0,35\%$ ), but the value of this indicator was higher than that of the donors. After the second course of the ASIT there persisted immunological deficiency in T-cell type, the dysbalance of immune regulating subpopulations, resulting in leasion of intercellular cooperation, on the basis of which there arise and hyperproduction of IgE in the absence of pronounced IgG dynamics. Under the influence of the second course of the ASIT there was further reduction in the nasal airway sensitivity to specific allergens, which correlated with shortening the acute periods and decrease in frequency of systemic manifestations of pollinosis, which resulted in the increase of the clinical efficacy of ASIT ( $3,97 \pm 0,12$  points the first year; and  $4,45 \pm 0,10$  points in the second course). According to the results of reducing the sensitivity of tissues effector to specific allergens after the second course the proportion of patients with no skin sensitivity to specific allergens was 47,7% to timothy, orchard grass – 44,4%, fescue - 47.6%, quinoa – 52,9%, rye – 53,8%, foxtail – 50 % , sunflower – 61,5% .

**Table 2**

**Indicators of cellular chain of immunity at different approach in receiving the ASIT after the preventive course of immune correction with Wobenzym.**

| Indicators | iASIT / Wobenzym |           | sIASIT / Wobenzym |           |
|------------|------------------|-----------|-------------------|-----------|
|            | Before           | After     | Before            | After     |
| CD3+, %    | 48,0±2,2         | 65,3±1,4* | 47,9±1,8          | 66,9±2,0* |
| CD4+, %    | 32,4±1,9         | 38,3±1,3* | 31,9±1,8          | 39,2±1,4* |
| CD8+, %    | 16,1±1,2         | 22,3±2,0* | 15,9±1,3          | 22,9±2,0* |
| CD16+, %   | 8,1±0,5          | 9,5±1,2   | 8,3±0,9           | 10,2±1,1  |
| IRI, y.e   | 1,97±0,4         | 1,72±0,2  | 1,97±0,4          | 1,70±0,3  |

Note: \* reliability in difference ( $p < 0.05$ ) between the indices before and after

In patients with pollinosis who received preventively Wobenzim at ASIT, there were observed significant changes such intensifying the expression of lymphocytes receptors and in enhancing the differentiation processes of T-lymphocytes with a predominance of matured forms (Table 2).

It was found that low levels of expression on lymphocytes CD95-receptor in the first course of the ASIT + SET became significantly increased, while the number of cells expressing HLA-DR + -antigen decreased, but its content did not reach the level of that in donor values.

Good effect of the ASIT with Wobenzym was evident in decrease of the general level of IgE - antibodies, being accompanied by a statistically reliable reduction of the initially high level of expression of CD23-receptor on lymphocytes, increased titers of IgG - antibodies and reducing allergen specific tissue reactivity of the allergen target organs. The observed change in the CEC with a their reliable increase by 30% on the background level, probably can be attributed to the ability of systemic enzyme therapy drugs to "clean" the adherent immune complexes from the target cells, thus providing their pressing into the bloodstream.

This fact was combined with less expressed skin sensitivity to specific allergens and the percentage of patients with no skin sensitivity to specific allergens after the course and ASIT ASIT + Wobenzym was as follows: 46,5% to timothy, orchard grass - 37,8%, fescue - 30,8%, quinoa - 42,9%, rye - 54,2%, foxtail - 41%, sunflower - 73,9%. In patients with pollinosis treated with Wobenzym, there had been noted positive clinical and immunological changes, accompanied by the high clinical effect of the ASIT ( $4,2 \pm 0,08$  points) at a sufficiently high total dose of allergen ( $5759,1 \pm 247,4$  in PNU) and positive changes in the parameters of the immune status with reducing the allergen tissue reactivity of the allergy target organs.

## CONCLUSION

1. Respiratory pollinosis is often registered as allergic pathology in Uzbekistan (185.95 per. 100 thousand of population) characterized the period 2012-2014, the dynamics of growth of morbidity by 10.4%. Up to 62.5 % of patients with respiratory allergies in a regional peculiarities of sensitization to 6 or more pollen allergens and three seasonal mark two "peaks" of clinical manifestations of the disease , which determines the indications for the extended modified combined and / or year-round ASIT.

2. Patients with respiratory allergies in 65% of cases marked the profound processes of dysplasia of the oral mucosa, is determined by an increase in the percentage of epithelial cells with a low degree of maturity hallmarks hyperchromia, vacuolization of nuclei, cytoplasm and destruction shift nuclear-cytoplasmic ratio, amid moderate inflammation characterized by an increase in Index destruction, destructive and inflammatory eosinophilic index, and supported mainly coccal flora. These changes are regarded as predictors of inefficiency by ASIT bonus allergens on the oral mucosa.

3. Treatment with Wobenzym should be interpreted in favor of the "pathogenetic" proposed approach correction of existing violations, which was supported by a decrease in the level of dysplastic process and the normalization of the regeneration of the oral mucosa, defined by a decrease in the degradation index of inflammatory-destructive index, eosinophilic index, lower levels of poorly differentiated epithelial cells and an increase in low-grade , reduced congestion, and is the result of the normalization of such important indicators as the level of contamination and cytological indicator of hygiene with greater severity at a 3-month course of therapy.

4. Revealed significant violations of the level of perfusion and increase the amplitude-perfusion indicators characterizing the change in pressure between the arterioles and venules and pressure in the venous department of vascular determine the nature of microcirculatory disturbances in patients with respiratory allergies, are reversible, which during the treatment Wobenzym characterized by a decrease in the rheological disorders and activation of vasomotor mechanisms of regulation of tissue blood flow, supported by an increase in myogenic tone of microvessels, pressure changes in the venous vascular department and cause respiratory excursions and blood component that determines the character of the intravascular vascular resistance.

5. The method of sublingual allergen immunotherapy has a greater security at the frequency and severity of systemic and local reactions are not inferior to the clinical efficacy of the classical method ASIT , and to reduce the degree of sensitization to pollen allergens and a total dose of common allergen in PNU surpasses it in 2.2 times. Used doses of allergens at a dilution of 10<sup>-4</sup> and 10<sup>-3</sup> provides high security and determines their long-term maintenance doses.

6. Develop predictive value predictors ASIT inefficiencies such as male sex, 1.4 times the risk (CR-1.42), age over 30 years (Raman 1.16) times, seasons of exacerbations, "spring-summer- Autumn "(Raman 1.69)," Spring-Autumn "(KR-1.4)," Spring "(Raman 1.3), the number of cause-significant allergens 5 (KP-2.01), total dose of allergen-specific therapy less than 4,000 PNU (Raman 2.48), CD3 + at least 45% (Raman 2.0) times; CD4 + less than 25% (Raman 2.67), CD8 + less than 20% (Raman 4,0), IgG of less than 10 g / l (4.4 Raman) tsitomofologicheskikh markers Index degradation over 1000 units (Raman 3.7), inflammatory-destructive index of more than 20 units (RS-4.4), eosinophilic index of more than 7 units (CR 2.0) cytological health indicators more than 4 (RS - 5.2 ) - is determined by a combination of factors -risk range from a minimum of inefficiency ASIT (from -6.12 to -3.85 ) to the maximum (from 3.06 to 5.35 ) risk and makes the first stages of planning ASIT predict its efficiency and use of personalized modes of ASIT.

7. In patients with pollinosis there was observed at the beginning the immunological insufficiency of T-cell, link characterized by a decrease in both absolute and relative content of CD3 lymphocytes and as well as reduction of subpopulation expressing CD4-, CD8-, CD16-antigens on the cell membrane. The period after a course of ASIT on the background of the preserved insufficiency of immunological T-cell link has been characterized by a statistically reliable increase in the level of total IgE.

8. Changes in the effector link of the immune system functioning are the result of the continuation of dysbalance in proliferation and apoptosis processes: against the background of low ability of immune cells to apoptosis there was developed high allergen-specific proliferation of lymphocytes.

9. Prognosis of the ASIT inefficiency was defined by essential predictors, such as: male sex, increasing the risk of causing of the ASIT inefficiency to – 1,42 times; age of over 30 to – 1,16 times, season acute periods: spring-summer-autumn - to 1,69 times, spring and autumn – 1,4 times, spring – 1,3 times; the number of cause – significant allergens 5 – 2,01 times; total dose of the allergen-specific therapy being less than 4,000 PNU - to 2,48 times; CD3+ less than 45% - 2,0 times; CD4+ less than 25% - 2,67 times; CD8+ less than 20% - 4.0 times, and IgG less than 10 g / l – 4,4 times.

9. In patients with hay fever who received Wobenzym , marked positive clinical and immunological changes , accompanied by a high clinical effect ASIT ( $4,2 \pm 0,08$  points) at a sufficiently high total dose of allergen ( $5759,1 \pm 247,4$  in PNU) and positive changes in immune status parameters that showed amplification processes differentiation of T - lymphocytes with a predominance of their mature forms , by activation of suppressor mechanisms , changing the content of total IgE and IgG , increase the functional activity of cellular and humoral accompanied by increased expression of CD95- antigen and allergen weakening tissue reactivity allergy target organs , indicating the intensification of the processes of intercellular cooperation and switching the immune response to Th2-type to the Th1- type.

10. Developed a strategy predicting the effectiveness of ASIT, which combines the approaches to the selection of individuals for personalized ASIT depending on the degree of risk and forsification of its modes of systemic enzyme therapy drugs, will allow 75 % ASIT avoid inefficiencies, improve the quality of life of patients and prevent disease progression.



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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Ирсалиева Ф.Х., Бекжанова О.Е. Гемодинамические показатели слизистой оболочки полости рта при поллинозах. // Stomatologiya.- Ташкент, 2008.-№3-4. -С.42-44. (14.00.00, №12)
2. Ф.Х.Ирсалиева, Ж.Х.Ахмедов, В.Ф.Гариб. Характеристика контингента больных с аллергическими заболеваниями, нуждающихся в стоматологической практике. // Stomatologiya.- Ташкент, 2009.-№1-2.- С.39-41. (14.00.00, №12)
3. Ж.А.Ахмедов, Ф.Х.Ирсалиева, Н.Л.Хабилов, И.М.Мухаммедов. Состояние местных факторов защиты полости рта у больных с аллергическими заболеваниями. // Медицинский журнал Узбекистана.- Ташкент, 2009.- №4.- С.22-25. (14.00.00, №8)
4. О.А.Назаров, Ф.Х.Ирсалиева, Ж.Х. Ахмедов. Влияние Вобэнзима на микроциркуляцию слизистой оболочки полости рта у больных с поллинозами в стадии ремиссии.// Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2010.- №1.- С. 44-47. (14.00.00, №8)
5. О.А.Назаров, Н.Д.Дустбабаева, Ж.А.Назаров, Ф.Х. Ирсалиева. Кожная перекрестная реактивность у больных с пыльцевой аллергией. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». - Ташкент, 2010.- С.64-65. (14.00.00, №1)
6. F.Irsaliev. Influence of Vobenzyme on the cytologic parameters of the oral cavity in patients suffering from pollinosis. // Medical and Health Science Journal.- Praha, 2011.-Vol.7.- P.95-98. Universal IF 0.4839.
7. Маслова Л.В., Назаров О.А., Дустбабаева Н.Д., Ирсалиева Ф.Х., Эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами больных аллергическим ринитом в сочетании с перекрестной сенсibilизацией. // Журнал Теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2012.-№8.-С.16-19. (14.00.00, №3)
8. Ирсалиева Ф.Х. Особенности иммунологического статуса у больных респираторными аллергиями и прогноз эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. //Журнал Теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2013. – С.97-101. (14.00.00, №3)
9. Ф.Х. Ирсалиева. Цитохарактеристика слизистой оболочки полости рта при респираторных аллергиях. // Stomatologiya. -Ташкент, - 2014.-№ 3-4. - С.100-103. (14.00.00, №12)
10. В.Ш.Алиева, Р.Т.Туляганов, К.Ф.Низамов, Ф.Х.Ирсалиева. Эффективность аллергенов – полынь, лебеда садовая, тимофеевка луговая и рожь специфической иммунотерапии при аллергических ринитах. // Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент, 2015.-№1. - С.105-107. (14.00.00, №6)

11. Ирсалиева Ф.Х., Низамов К.Ф., Бакиева Ш.Х. Специфическая иммунотерапия у больных с пыльцевой сенсibilизацией.// Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». - Ташкент, 2015.-№1.- С.37-41. (14.00.00, №1)

12. Ф.Х.Ирсалиева, Р.Т.Туляганов, К.Ф.Низамов, В.Ш.Алиева. Новые возможности в проведении аллерген-специфической иммунотерапии больным с аллергическими заболеваниями.// Фармацевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2015.-№1.-С.40-44. (14.00.00, №6).

13. Irsaliev F.Kh., Kamalov Z.S. Immune status parameters and prognosis of the efficiency of allergen-specific immunotherapy in patients with persistent allergic rhinitis// European science review. - Austria, Vienna. 2015. -№11-12, - P.96-100. (14.00.00, №19).

14. Ф.Х.Ирсалиева, Ш.Х.Бакиева. Специфическая иммунотерапия у больных аллергическим ринитом при пыльцевой сенсibilизации. // Ринология.- Украина, 2015. -№2, -С.33-37 (14.00.36, №115)

15. Ф.Х.Ирсалиева, Н.Д.Дустбабаева, В.Ш.Алиева. Параметры иммунного статуса у больных аллергически персистирующем рините и прогноз эффективности аллергенспецифической иммунотерапии. //Российский аллергологический журнал. – Москва, 2016. -№1 (том 1). -С.38-43. (14.00.00, №120).

### **II бўлим (II часть; II part)**

16. Ирсалиева Ф.Х. Тактика отмены длительного приема системных кортикостероидов у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы // V научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана: Сб. науч.тр.- Ташкент, 2006.- С.16-19.

17. Ирсалиева Ф.Х. Роль местных деконгестантов у больных аллергическим ринитом и астмой // V научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана: Сб. науч.тр.- Ташкент, 2006.- С.52-56.

18. О.А. Назаров, Абдуллаева М.А., Ирсалиева Ф.Х. Современные отхаркивающие средства- рациональный выбор при терапии бронхиальной астмы // V научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана: Сб. науч.тр.- Ташкент, 2006.- С.127-130.

19. Ирсалиева Ф.Х., Назаров Ж.А. Возможности системной энзимотерапии при лечении астмы // Тезисы IV Конгресса Евро-Азиатского Респираторного Общества. V Международный конгресс пульмонологов Центральной Азии. –Ташкент, 2008. – С. 21.

20. Ирсалиева Ф.Х. Корреляционная зависимость аллерген-специфического Ig E и скарификационных тестов при бронхиальной астме // Тезисы IV Конгресса Евро-Азиатского Респираторного Общества. V Международный конгресс пульмонологов Центральной Азии. –Ташкент, 2008. – С. 20-21.

21. В.Ф. Гариб, Ф.Х. Ирсалиева. Модуляция системы лиганд–рецептор IgE при поллинозах // Вестник Казахского национального медицинского университета. Алма-ата, 2008.- №2.- С.49-52.

22. Ф.Х.Ирсалиева. Системная энзимотерапия при бронхиальной астме // Тезисы II Всемирной конференции по астме и аллергии. VII Съезд аллергологов и иммунологов СНГ.-СПб, 2009.- С.190.

23. F.Irsaliev. Optimization of sublingual allergen immunotherapy by systemic enzymes// International journal on immunorehabilitation.- 2009.-№ 2.- Vol. 11.- p. 207.

24. Ф.Х.Ирсалиева. Лиганд-рецепторное взаимодействие при респираторных аллергиях// Тезисы Международного Конгресса по реабилитации и иммунореабилитации. –Дубай, 2009.- С. 33.

25. F.H.Irsaliev. Complex of immunoregulation by sublingual immunotherapy and systemic enzymes // III World asthma and COPD forum. International journal on immunorehabilitation.- Dubai, 2010.- № 1.- Vol. 112.- p 47.

26. Irsaliev F. Doppler lasergraphy of the oral mucosa in the patients with pollinosis //29 Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. London, 2010.- LBP.1956.

27. F.Irsaliev. Influence of sublingual specific therapy on cytological status of oral cavity mucous membrane in respiratory allergists' patients // Skin allergy meeting.- Venice. Italy, 2010. -LBP 22.-p. 49-50.

28. Irsaliev F., Garib V., Nazarov J., Dustbabaeva N., Aydarova N., Akhmedov J. Systemic enzymes modulate ligand-receptor IgE interaction of patients with pollen diseases // Advances in allergy, asthma&immunology: from basic science to clinical management. III World asthma & COPD forum. Dubai, 2010.-p. 107-109.

29. F.Irsaliev, J. Nazarov, N. Dustbabaeva. Comparativ estimation of the allergen-specific therapy of pollinosis //AVICENNA. Deutschland Heft3 Jahrgang, 2011.-s.21-25.

30. Ф.Х. Ирсалиева, Н.Д. Дустбабаева. Сравнительные аспекты аллерген – специфической иммунотерапии // Тезисы VIII съезда аллергологов и иммунологов СНГ.- Москва, 2011.- С.214-215.

31. Ф.Х. Ирсалиева, Ж.А.Назаров, Н.Д.Дустбабаева. Влияние вобэнзима на цитологические параметры полости рта у больных с поллинозом при специфической сублингвальной иммунотерапии//Тезисы VIII съезда аллергологов и иммунологов СНГ.- Москва, 2011.- С. 216.

32. Ирсалиева Ф.Х. Сравнительная оценка клинико-фармакологической эффективности аллерген специфической терапии при поллинозах // VI-Республиканская научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана. - Ташкент, 2011.- С.30-35.

33. Н.П. Айдарова, Ж.А.Назаров, К.Ф.Низамов, Ф.Х. Ирсалиева, Б.Т.Кудратуллаева. Клинические проявления атопического дерматита и мониторинг диагностически значимых показателей цитокинового статуса больных с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма // VI-

Республиканская научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана.- Ташкент, 2011.- С.8-10.

34. Назаров А.А., Ирсалиева Ф.Х., Низамов К.Ф. Аллергические заболевания как проблема Всемирного здравоохранения//VI-Республиканская научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана.- Ташкент, 2011.- С.63-65.

35. Ирсалиева Ф.Х., Назаров Ж.А. Механизмы сублингвальной иммунотерапии //VI-Республиканская научно-практическая конференция аллергологов Узбекистана.- Ташкент, 2011.- С.117-122.

36. Ф.Х.Ирсалиева, А.А.Назаров. Эпидемиологические особенности поллинозов в различных регионах Узбекистана // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. Ташкент, 2012.- №1-2. – С.16-19.

37. Ф.Х. Ирсалиева. Сравнительная безопасность различных подходов аллерген-специфической иммунотерапии у больных с поллинозом // XVII International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation. V World Asthma & COPD Forum.- New York, 2012.-p.19.

38. Ирсалиева Ф.Х., Назаров А.А. Эпидемиология респираторных аллергозов в различных регионах Узбекистана //Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане.-Ташкент, 2012.- С.220-221.

39. Ф.Х. Ирсалиева. Безопасность и эффективность различных подходов аллерген-специфической иммунотерапии у больных с респираторным аллергозом // Аллергология и иммунология.- Том 13.- №4. Тезисы XVIII Международного Конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. - Лондон, 2012.- С.324.

40. Дустбабаева Н.Д., Ирсалиева Ф.Х., Айдарова Н.П. Частота и степень сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у больных аллергическим ринитом //Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент,- 2013.- №8.-С.155. (14.00.00, №3)

41. Ирсалиева Ф.Х., Алиева В.Ш., Низамов К.Ф. Региональные факторы при встречаемости аллергического ринита // Интеграция образования, науки и производства в фармации. -Ташкент, 2014.- С.324-327.

42. Ирсалиева Ф.Х., Низамов К.Ф., Бобоев Б.М. Безопасность и эффективность различных подходов аллерген-специфической иммунотерапии у больных с респираторным аллергозом. // Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент.- 2014.- Том 2.- №3.-С.44. (14.00.00, №3)

43. Ирсалиева Ф.Х. Клинические проявления поллинозов и особенности пыльцевой сенсибилизации // Журнал Теоретической и клинической медицины.- Ташкент,-2014.- Том 2.- №3.-С.44-45. (14.00.00, №3)

44. А.А.Назаров, Ф.Х.Ирсалиева, К.Ф.Низамов, Ж.А.Назаров. Место клинической аллергологии в практике врача стоматолога. // Stomatologiya. - Ташкент, 2015.- №1-2. - С.154-156. (14.00.00, №12).

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» тахририятида  
тахрирдан ўтказилди «25» апрель 2016 йил