

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**АДИЛОВ ДЖАМШИД ГАЙРАТОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ С ГЕПАТИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРНИНГ ВИРУСГА ҚАРШИ ЖАВОБИНИ  
ИММУНОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

**ТОШКЕНТ-2019**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Адилов Джамшид Гайратович**

Сурункали вирусли С гепатит билан касалланган беморларнинг вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик механизмлари..... 3

**Адылов Джамшид Гайратович**

Иммуногенетические механизмы противовирусного ответа при хроническом вирусном гепатите С ..... 29

**Adylov Djamshid Gayratovich**

Immunogenetic mechanisms of anti-viral response in patients with chronic viral hepatitis C ..... 53

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

**Список опубликованных работ**

**List of published works ..... 59**

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**АДИЛОВ ДЖАМШИД ГАЙРАТОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ С ГЕПАТИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРНИНГ ВИРУСГА ҚАРШИ ЖАВОБИНИ  
ИММУНОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

**ТОШКЕНТ-2019**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib129 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий маслаҳатчи:</b>	<b>Исмаилова Адолат Абдурахимовна</b> тиббиёт фанлари доктори
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Ахмедова Холида Юлдашевна</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Камилов Фарход Хайдарович</b> тиббиёт фанлари доктори
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Фундаментал ва клиник иммунология илмий текшириш институти (Россия)</b>

Диссертация химояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2019 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

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

**З.С.Камалов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.А.Батирбеков**

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

## КИРИШ (докторлик диссертасияси (DSc) аннотацияси)

**Дисертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда вирусли гепатитлар ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...сурункали С вирусли гепатити ва унинг асоратларидан ҳар йили 500 мингдан зиёд одамлар вафот этмоқда, 200 млн. га яқин одам ёки аҳолининг 3% HCV-инфекцияси билан касалланган. Йилига ушбу инфекция билан 3-4 млн инсон зарарланмоқда»<sup>1</sup>. «HCV-инфекцияси 70% холатларда сурункалашуви, 40% холатларда жигар циррозига ва 60% холатларда гепатоцеллюляр саротонига сабаб бўлмоқда»<sup>2</sup>. С вирусга қарши вакцинанинг йўқлиги, касалликнинг тез зўрайиши ва клиникасида турли тизимли ўзгаришларни пайдо бўлиши самарали даволаш усуллари ишлаб чиқишни тақазо қилмоқда.

Жаҳонда вирусли гепатитлар этиологиясини аниқлаш, иммуногенетик тадқиқотлар асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада *IL-28B* генининг полиморфизми аниқлаш; турли генотипларида биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш, оғир асоратлар – жигар циррози, гепатоцеллюляр рак ривожланишида ўткир яллиғланиш медиаторлари миқдорини аниқлаш, касалликни эрта ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш, янги генетик маркёрларни аниқлаш, даволашда ген инженерлик препаратларни қўллаш ва реабилитация тизимини такомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. HCV-инфекциясига дахлдор генлар мутациясини эрта ташхислаш, иммунитет кўрсаткичларини аниқлаш ҳамда керакли рационал даволаш-профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан вирусли гепатитларни даволаш ва олдини олишга қаратилган самарали тадбирлар ўтказилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш»<sup>3</sup> вазифалари белгиланган. Бу борада аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, вирусли гепатитларни ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усулларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2014.

<sup>2</sup> Майер К.П., 1999; Manns M., 2002; Alberti A. et al., 2003

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ПФ-4947-сон Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 24 июлдаги «Ўзбекистон республикасида юқумли касалликлар тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги 537-сон Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** Сурункали С вирусли гепатитида вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Clinic of the Goethe University Frankfurt (Германия), Interdepartment al Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses (Италия), Department of Medical Biochemistry; Department of Internal Medicine; Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Suez Canal University, King's College (Буюк Британия), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (АҚШ), Фундаментал ва клиник иммунология илмий-тадқиқот институти (Россия), Шимол тиббиёт муаммолари илмий-тадқиқот институти (Россия), Вирусология илмий-текшириш институти; Иммунология ва одам геномикаси институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда сурункали С вирусли гепатитида вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик механизмларни аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: С вирус репликациясида иштирок этувчи вирус структурасига боғлиқ бўлмаган (NS2, NS3, NS4, NS5) – ферментлар аниқланган (La Jolla Institute for Allergy and Immunology, АҚШ)<sup>5</sup>; С вирус структурасига боғлиқ С - core, E1 ва E2 генлари аниқланган (Interdepartment al Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses, Италия)<sup>6</sup>; HCV-инфекциянинг 12 тадан ортиқ генотиплари аниқланган (Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Suez Canal University, King's College, Буюк Британия)<sup>7</sup>; HCV-инфекцияга қарши даволаш самарадорлиги ИЛ-2 ва ИФН-γ миқдорлари ўзгаришига боғлиқлиги асосланган (Clinic of the Goethe

<sup>4</sup> [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease); [www.who.int/mediacentre](http://www.who.int/mediacentre); [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

<sup>5</sup> M. Sillanpää et al., 2009; M. Rafik et al., 2016

<sup>6</sup> S. Kamili et al., 2012; Jacqueline K Flynn et al., 2014

<sup>7</sup> F. Lechner et al., 2000; J. Grebely et al., 2013

University Frankfurt, Германия); сурункали С вирусли гепатитида вирусга қарши даволаш Th1 ва Th2 цитокинлар миқдорининг балансига боғлиқлиги исботланган (Фундаментал ва клиник иммунология илмий-тадқиқот институти, Россия).

Дунёда сурункали С вирусли гепатитида вирусга қарши жавобнинг иммунопатогенетик жиҳатларини аниқлаш, вирусга қарши даволаш, касалликни прогнозлаш, клиник жиҳатлари ва профилактика самарадорлигини ошириш мақсадида қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: сурункали С вирусли гепатитида вирусга қарши даволаш Th1 ва Th2 цитокинлар миқдорининг балансига боғлиқлигини аниқлаш; С гепатити вирусининг турли мутацияларида NS ферментлар турини аниқлаш, жигар циррозида зардоб маркёрларини аниқлаш; вирусли гепатитларда вирусга қарши тўғридан - тўғри таъсир қиладиган дори воситаларини ишлаб чиқиш; сурункали С гепатит генотипларини географик худудлардаги тарқалганлиги, популяциялар ора хилма-хиллиги ва клиник хусусиятларини аниқлаш, касалликни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш, даволашда ген инженерлик препаратларни қўллаш ва реабилитация тизимини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** ЖССТ маълумотларига кўра, дунёнинг 3% аҳолиси сурункали вирусли гепатит билан инфицирланган ва ҳар йил 4 млн дан ортиқ янги касалланиш ҳолатлари қайд этилмоқда (Thompson A.J., 2012). Дунёда гепатит С вирусининг 80% гача сурункалашувининг юқори хавфи ва трансплантацияни талаб этадиган ҳолат - касалликнинг жигар циррози ва 5 йилдан қисқа яшаш муддати бўлган гепатоцеллюляр саратон касаллигигача ривожланиб бориши кузатилмоқда (Ge, D., 2014). Маълумки, ССВГ асоратларидан ҳар йили 500 мингдан зиёд инсон вафот этмоқда (Жданов К.В., 2014). Бундан ташқари, маълумки, гепатит С вирусига қарши махсус эмлаш воситаси мавжуд эмас, бироқ бугунги кунда вакцина ишлаб чиқариш тадқиқотлари фаол олиб борилмоқда.

Сурункали гепатит С вирусининг ижтимоий муаммо ҳисобланиб, беморлар меҳнатга лаёқатлиги сусайиши, депрессия ривожланиш хавфи ортиши, даволанишга сарф-ҳаражатларнинг ортиши ва албатта, ўлим ҳолатларининг ортиши билан намоён бўлмоқда (Venegas M., 2012).

Сўнги ўн йилликда сурункали гепатит С вирусининг фонида стандарт даволашга бўйсунмайдиган аутоиммун касалликлар қаторида тизимли жараёнлар шаклланаётгани кузатилмоқда (Berden F.A., 2014). ЖССТ прогнозларига кўра кейинги 10-20 йилда жигар циррози билан касалланган беморларнинг сони 60% га, гепатокарцинома билан касалланган беморларнинг сони 68% га, жигари декомпенсацияланган беморларнинг сони 280% га ва жигар касалликлари оқибатида ўлим юз бериши 2 марта ошиши кутилмоқда (13 февраль 2011 йил, Sypsa V ҳаммуаллифлар билан, 2005).

Бундан ташқари, шуни айтиб ўтиш керакки, вирусга қарши даволаш (ВҚД) буюрилиши мобайнида ножўя таъсирларнинг юқори даражаси кузатилмоқда ва 40% ҳолатларда ВҚД самарасиз бўлмоқда (Абе Н., 2013).

Сўнгги йилларда ВҚД натижасини башоратлаш имконини берувчи генетик маркер маълум бўлди, бу ИЛ-28 гени полиморфизми бўлиб, интерферон билан стимулланишга иммун тизимининг сезувчанлик даражасини аниқлаб беради. Маълумки, мазкур маркер 1 генотипли гепатит С вируси бўлган ССВГ беморларини ВҚД динамикасида аниқлаш катта аҳмиятга эга (Ge D., Fellay J., Thompson A.J., 2012; Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. et al., 2015). Юқорида келтирилган маълумотлар шуни таъкидлайдики, вирусга қарши даво фонидида сурункали С вируси гепатити беморларида вирусга қарши жавоб шаклланишининг иммунопатогенетик механизмларини аниқлаш долзарб ва амалий муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФА-Ф6-Т093 «Вирусга қарши терапияга резистентликнинг иммуногенетик механизмлари ва уларнинг сурункали В ва С вирусли гепатитлари билан касалланган беморларда фенотипик ўзгаришлар билан ўзаро боғлиқлиги» (2012-2016 йй) ва АЕ10-Т092 «Иммун тизимининг хос бўлмаган омилларини лабораторияда аниқлаш усулларини модернизация қилиш ва уларни иккиламчи иммун танқисликларига ташҳис қўйишда қўллаш» (2012-2013 йй) мавзусидаги лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали вирусли С гепатитида вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари** қуйидагилардан иборат:

вирусга қарши даволаш фонидида сурункали С вирусли гепатитининг клиник кечиши ва иммунологик кўрсаткичлари ҳолатини ретроспектив таҳлил асосида баҳолаш;

вирусга қарши даволашдан аввал беморларда сурункали С вирусли гепатитининг клиник кечиши ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришини аниқлаш;

*ИЛ-28В* гени полиморфизминини аҳолининг соғлом қатлами ва сурункали С вирусли гепатитли беморларда аниқлаш;

вирусга қарши даволаш динамикасида сурункали С вирусли гепатитининг иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришини баҳолаш;

сурункали С вирусли гепатитли беморларида барқарор ва нобарқарор вирусологик жавоб шаклланишининг иммунопатогенетик ҳолатларини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида сурункали С вирусли гепатит ташҳиси билан 235 нафар беморлар ва 160 нафар соғлом шахслар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида вена қони ва зардоби клиник ва иммуногенетик тадқиқотлар учун олинди.



**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, серологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

сурункали вирусли С гепатитли беморларнинг 3/4 қисмида 1 генотип учраши аниқланган ва беморларнинг 2/3 қисмида барқарор вирусологик жавоб шаклланиши исботланган;

сурункали вирусли С гепатитли беморларда вирусга қарши даволаш давомийлигида клиник кечишининг иммуногенетик ҳолат ўзгариши билан боғлиқлиги аниқланган;

сурункали вирусли С гепатитли беморларда вирусга қарши даволашдан аввал ва давомийлигида иммун тизим ҳужайравий бўғини кўрсаткичлари билан цитокинлар миқдори ўзгариши орасидаги боғлиқлик аниқланган;

илк бор соғлом ва сурункали вирусли С гепатитли беморларда *ИЛ-28В* генининг полиморфизми, кўп учрайдиган аллеллари ва гаплотипик ассоциациялари аниқланган;

сурункали вирусли С гепатитда вирусга қарши даволашдан аввал ва динамикада барқарор ва нобарқарор вирусологик жавоб шаклланишида *ИЛ-28В* генининг *rs12979860* ва *rs8099917* локуси генлари учраши билан иммунологик кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлик исботланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

сурункали вирусли С гепатитли беморларда вируснинг уч генотипи учраши, генотипга боғлиқ барқарор ва нобарқарор вирусологик жавоб шаклланиши исботланган;

сурункали вирусли С гепатитда *ИЛ-28В* генининг полиморфизми ва иммунологик кўрсаткичлар орасидаги боғлиқликни аниқлаш зарурлиги асосланган;

сурункали вирусли С гепатитни барқарор ва нобарқарор вирусологик жавобни баҳолаш вирусга қарши даволаш самарадорлигига асосланиши исботланган;

сурункали вирусли С гепатит оқибатини патогенетик асосланган эрта ташхислаш усуллари такомиллаштирилган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали С вирусли гепатитда вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик механизмларни аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Қасалликда иммун тизим ҳужайравий бўғини кўрсаткичлари билан цитокинлар миқдори ўзгариши орасидаги боғлиқлиги, *ИЛ-28В* генининг полиморфизми, кўп

учрайдиган аллеллари ва гаплотипик ассоциациялари билан барқарор ва нобарқарор вирусологик жавоб шаклланиши орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали С вирусли гепатитли беморларда вируснинг уч генотиби учраши, генотипга боғлиқ барқарор ва нобарқарор вирусологик жавоб шаклланиши, клиник кечишида *ИЛ-28В* генининг полиморфизми ва иммунологик кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлиги ва вирусологик жавобни баҳолаш вирусга қарши даволаш самарадорлигига асосланиши исботланган. Сурункали С вирусли гепатит оқибатини патогенетик асосланган эрта ташхислашнинг такомиллаштирилган усули асоратлар ривожланишини олдини олиш, касаллик рецидивини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали вирусли С гепатитида вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик механизмларни аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали вирусли С гепатитда *ИЛ-28В* генининг полиморфизми клиник-лаборатор ва вирусологик кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлик» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирининг 2018 йил 12 июндаги 8н-д/143-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали С вирусли гепатитни эрта ташхислаш, патогенези ва клиникаси ҳақида маълумотлар олиш ҳамда келиб чиқадиган асоратларини олдини олишга хизмат қилади;

«Сурункали вирусли С гепатитни дифференцирланган даволаш усули» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 ноябрдаги 8н-д/313-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали вирусли С гепатитли беморларни иммунологик ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чоратadbирларини қўллашга хизмат қилади;

«Сурункали вирусли С гепатитни вирусга қарши даволаш динамикасида клиник-иммунологик хусусиятлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирининг 2018 йил 04 декабрдаги 8н-з/222-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали С вирусли гепатитли беморлани клиник-иммунологик ташхислаш, касаллик кечиши, асоратларини олдини олиш ва даволашни барвақт бошлаш орқали оғирлигини прогностлашга хизмат қилади;

сурункали вирусли С гепатитида вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик механизмларни аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Юқумли касалликлар эпидемиологияси, микробиологияси илмий-тадқиқот институти сурункали вирусли касалликлар бўлими, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти болалар юқумли ва паразитар касалликлари кафедраси ва иммуноген –тест илмий ташхислаш

маркази амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 04 декабрдаги 8н-з/222-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали касаллик ремиссия муддатини узайтириш, асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда беморларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка имкон яратади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 6 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 192 бетни ташкил этади.

## 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 устувор 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 қилиниши, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**ССВГ да вирусга қарши терапия фонида вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик жиҳатлари тўғрисидаги масаланинг ҳозирги ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида вирусга қарши терапиянинг имкониятлари ва ССВГ иммунопатогенезининг асосий жиҳатлари ҳақидаги замонавий тасаввурлар таҳлил қилинган. Пегияцияланган интерферон ва рибавирин комбинациясида ВҚТ таъсирига вирусга қарши клиник ва иммун жавоби шаклланишининг асосий иммунологик механизмлари тақдим этилган. ССВГ патогенезининг асосий иммунологик механизмлари, цитокинлар, иммунитетнинг хужайра ва гуморал параметлари тўлиқ баён қилинган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник, клиник-лаборатория ва инструментал усуллари, илмий ишда фойдаланилган иммунологик, вирусологик ва генетик тадқиқотлари

баён қилинган. Тадқиқот материали баён қилинган ва тавсифланган, натижаларнинг статистик натижалари тақдим этилган.

Тадқиқот материалларни тўплаш Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва одам геномикаси институтининг ФА-Ф6-Т093 «Вирусга қарши терапияга резистентликнинг иммуногенетик механизмлари ва уларнинг сурункали В ва С вирусли гепатити билан касалланган беморларда фенотипик ўзгаришлари билан ўзаро боғлиқлиги» мавзуси бўйича давлат фундаментал тадқиқот гранти (2012-2016 йиллар) доирасида амалга оширилган.

ССВГ билан касалланган ВҚТ динамикасидаги 115 та бемор анкеталарининг ретроспектив таҳлили; ВҚТ динамикасида текширилган беморларнинг асосий гуруҳи (ССВГ билан касалланган 120 та бемор); генетик тадқиқотлар учун ўзбек популяциясидаги 100 та соғлом шахс; клиник ва иммунологик тадқиқотлар учун 60 та деярли соғлом шахс тадқиқот материали бўлиб хизмат қилган. 2011-2013 йиллар даврида ВҚТ ни қабул қилган ССВГ билан касалланган 115 та беморнинг маълумотлари: ВҚТ нинг турли муддатларида (даволашга қадар, даволашнинг 3, 6, 9 ва 12 ойларида, ВҚТ яқунланганидан кейин 6-ойда) бўлган ССВГ билан касалланган беморларнинг асосий вирусологик, биокимёвий, гематологик ва иммунологик кўрсаткичлари таҳлил қилинган. Эркаклар – 55 (47%) ни, аёллар – 62 (52,99%) ни ташкил қилган. ССВГ билан касалланган беморларнинг ўртача ёши – 39,8±4,1. ССВГ билан касалланган беморларнинг асосий гуруҳида эркаклар 48 та (40%) ни, аёллар 72 та (60%) ни ташкил қилган. Ўртача ёш – 36,5±0,7 ёшни ташкил этган. 20-40 ёшда бўлган шахслар улуши кўпроқ (83%) бўлган. ССВГ билан касалланган барча беморларда шунингдек клиника-лаборатория, инструментал, вирусологик, иммунологик ва генетик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

<b>Интерферон ва рибавирин ёрдамида сурункали гепатит С (СВСГ) даволаш усулига барқарорлиги бўлган генетик полиморфизмлар</b>		
<b>Полиморфизм: ген, алмашув (NCBI да белгилаш)</b>	<b>ГЕНОТИП</b>	<b>Полиморфизмнинг эҳтимолдаги фойдаланиши</b>
IL-28B C > T [rs12979860]	C/C	◆ Инфекциянинг спонтан ечими эҳтимоли ◆ 80 % ВГС беморлар даволашга яхши мойиллик кўрсатадилар ◆ Вируснинг юқори юктамаси хос бўлади
	C/T	◆ 20-40% беморлар даволашга яхши мойиллик кўрсатадилар
	T/T	◆ 20-25% беморлар даволашга яхши мойиллик кўрсатадилар
IL-28B T > G [rs8099917]	T/T	◆ Инфекциянинг спонтан ечими эҳтимоли
	G/T	◆ Интерферон ва рибавирин билан ўтказилган терапияга суст жавоб
	G/G	◆ Интерферон ва рибавирин билан ўтказилган терапияга паст жавоб

**1-расм. ССВГ ни ИФН ва рибавирин билан даволашга чидамлилиги билан боғлиқ генетик полиморфизмлар**

Барча беморлар ВҚТ нинг турли муддатларида (даволашга қадар, даволашнинг 3, 6, 9 ва 12 ойларида, даволашдан кейин ва катамнездан кейин 6 ой ўтгач) бўлган. ССВГ билан касалланган беморлар касалликнинг репликатив босқичида (ПЦР-мусбат) бўлган, илгари беморлар ВҚТ ни қабул қилмаган. Вирусологик ва генетик тадқиқотлар «Иммуноген-тест» илмий-ташҳислаш марказида, тиббиёт фанлари доктори Т.Р. Хегай раҳбарлигида бажарилган. Генетик тадқиқотларнинг тавсифи 1-расмда тақдим этилган.

ИФН-препаратлари: Пегинтрон (пегИФН-альфа-2b) ва Пегасис (ПегИФН-alfa-2a) дан йўриқномага мувофиқ фойдаланилган.

Диссертациянинг «**ССВГ билан касалланган беморлар тавсифи (ретроспектив таҳлил)**» деб номланган учинчи бобида ССВГ кечишининг клиника-лабораторияга оид ўзига хос жиҳатлари тақдим этилган. ССВГ билан касалланган 115 та беморларга тааллуқли маълумотларнинг ретроспектив таҳлили тадқиқот материали бўлиб хизмат қилган бўлиб, уларда ВҚТ нинг турли муддатларида (даволашга қадар, 3, 6, 9 ва 12 ойларида, шунингдек катамнездан кейин 6 ой ўтгач БВЖ ли ва но-БВЖ ли шахсларга боғлиқ равишда) бўлган беморларга тааллуқли маълумотлар таҳлил қилинган. Барча беморларда периферик қонда даволашга қадар вируснинг юқори репликацияси қайд этилган. Жараённинг фаоллиги ва ташҳиснинг тасдиқланиши беморларнинг қон зардобиди ПЦР РНК да ўтказилган. Олинган натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, ССВГ билан касалланган беморларнинг генотипи ўрганилганида 115 бемордан 90 та (77,6%) беморда 1-генотип, 7 та (6,4%) беморда 2-генотип ва 18 та (16%) беморда 3-генотип аниқланган. Анкеталарга кўра, даволаш бошланишига қадар асосий шикоятлар: умумий қувватсизлик – 52,5%, юқори даражада чарчаш – 39,6%, ўнг қовурға остида оғирлик ва симиллайдиган оғриқ – 42%, бош оғриғи – 19,0%, бош айланиши – 6,2%, эмоционал нобарқарорлик – 28,3%, уйқунинг бузилиши – 13,8%, тери қичишиши – 8% бўлган. Қуйидаги клиник синдромлар: астеновегетатив – 80,5%, диспептик – 34,5%, артралгик – 15,8%, аралаш – 16% синдромлар аниқланган. Масалан, қувватсизлик, чарчаш, ўнг қовурға остида симиллаган оғриқ, диспептик бузилишлар, артралгия ва миалгиялар энг кўп учрайдиган шикоят бўлган. Барча беморлар ВҚТ ИФН-терапияни рибавирин билан комбинацияда қабул қилган. Бунда 115 та бемордан 39,3 фоизи (46 таси) пегасисни ва 61 фоизи (69 таси) пегинтронни қабул қилган. ВҚТ самарадорлигини кўпроқ тушуниш мақсадида ва клиник жиҳатдан мақсадга мувофиқликни инобатга олган ҳолда адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, ССВГ билан касалланган беморлар 2 та гуруҳга, яъни 1-генотипдаги ва 1-генотипда бўлмаган гуруҳларга ажратилган. ВҚТ йўриқномасига кўра, ВҚТ курси 1-генотипдаги беморларда 48 ҳафтани, 1-генотипда бўлмаган беморларда 24 ҳафтани ташкил этган.

Тавсияларга кўра, ВҚТ самарадорлигини баҳолашнинг қуйидаги клиник жиҳатдан вирусологик мезонлари мавжуд: тезда вирусологик жавоб (ТВЖ) – 4 ҳафталик ВҚТ дан кейин; эрта вирусологик жавоб (ЭВЖ) – ВҚТ нинг 12-ҳафтасида; даволаш якунида жавоб – ВҚТ нинг тўлиқ курси якунланганидан кейин ССВГ РНК си детекциясининг мавжуд эмаслиги; барқарор вирусологик

жавоб (БВЖ) – даволаш якунланганидан кейин 24 ҳафта ўтгач СВГ РНК си детекциясининг мавжуд эмаслиги. Беморларнинг анкеталари ўрганилганида С вируси гепатитининг 1-генотидаги беморларда вирусли юклама 1-генотида бўлмаган беморларга нисбатан ишончли тарзда юқори ( $p < 0,05$ ) бўлганлиги аниқланган. ВҚТ нинг 4-ҳафтасида 1-генотидаги ССВГ билан касалланган беморларнинг 46,5 фоизида БВЖ га эришилган. 1-генотида бўлмаган шахслар гуруҳида эса БВЖ 62% беморларда кузатилган. Бунда трансаминазалар 1-генотидаги гуруҳида 55% беморларда, 1-генотида бўлмаган гуруҳида эса 66,7% шахсларда нормал ҳолга келган. ЭВЖ нинг 12-ҳафтасида ўтказилаётган ВҚТ таъсирига жавоб берувчи беморлар сонининг ошиши қайд этилган. Масалан, 12-ҳафтада трансаминазалар даражаси 1-генотидаги беморлар гуруҳидаги 73% беморларда, 1-генотида бўлмаган гуруҳида эса 86% беморларда нормал қийматлар чегарасида бўлган. ЭВЖ га 1-генотидаги гуруҳида 56,4% беморларда, 1-генотида бўлмаган гуруҳида эса 90,5% беморларда эришилган. ВҚТ нинг 24-ҳафтасида 1-генотида бўлмаган ССВГ билан касалланган 21 та бемор даволашни якунлаган. Аниқланган натижалар 24-ҳафтадаги муддатда барча беморларда қон зардобидида СВГ РНК си мавжуд эмаслиги қайд этилганлигини кўрсатади.

24-ҳафтада 1-генотидаги беморлар ВҚТ ни давом эттирган. 1-генотидаги беморлар гуруҳида трансаминазалар даражаси 83% беморларда нормал ҳолга келган. СВГ РНК си эса 80% беморларда аниқланмаган. ВҚТ ни 48-ҳафтасида 1-генотидаги ССВГ билан касалланган беморлар гуруҳида вирусга жавоб 52 та (73,3%) беморда қайд этилган. Трансаминазалар даражаси 64 та (90%) беморда нормал ҳолга келган. Шундай қилиб, натижалар шуни кўрсатадики, 1-генотида бўлмаган ССВГ билан касалланган, 24 ҳафталик ВҚТ курсидан ўтган беморлар гуруҳида ВҚТ якунида барча беморларда вирусологик жавобга эришилиши кузатилади, бунда 21 та бемордан 20 тасида трансаминазалар даражасини нормал ҳолга келиши кузатилади ва у 95,2% ни ташкил этди. 1-генотидаги ССВГ билан касалланган беморларда вирусологик жавоб 73,3% ҳолларда, трансаминазалар даражасини нормал ҳолга келиши эса 90% ҳолларда кузатилади. ВҚТ якунланганидан кейин 6 ой ўтгач БВЖ ли ва но-БВЖ ли ССВГ билан касалланган беморларнинг маълумотлари 1-генотидаги ва 1-генотида бўлмаган беморларда (анкеталардан олинган мавжуд маълумотлар) шуни кўрсатадики, 1-генотидаги беморларнинг 64,9 фоизида ва 1-генотида бўлмаган беморларнинг 82,4 фоизида БВЖ қайд этилган. Шундай қилиб, ретроспектив маълумотлардан 1-генотидаги СВГ 77,6% ҳолларда, 2-генотида – 6,4% ва 3-генотида – 16% ҳолларда аниқланган. 1-генотидаги ССВГ билан касалланган шахсларда БВЖ 65% беморларда, но-БВЖ эса 35% шахсларда аниқланган. 1-генотида бўлмаган ССВГ билан касалланган шахсларда БВЖ 82,4% беморларда, но-БВЖ эса 17,6% шахсларда аниқланган.

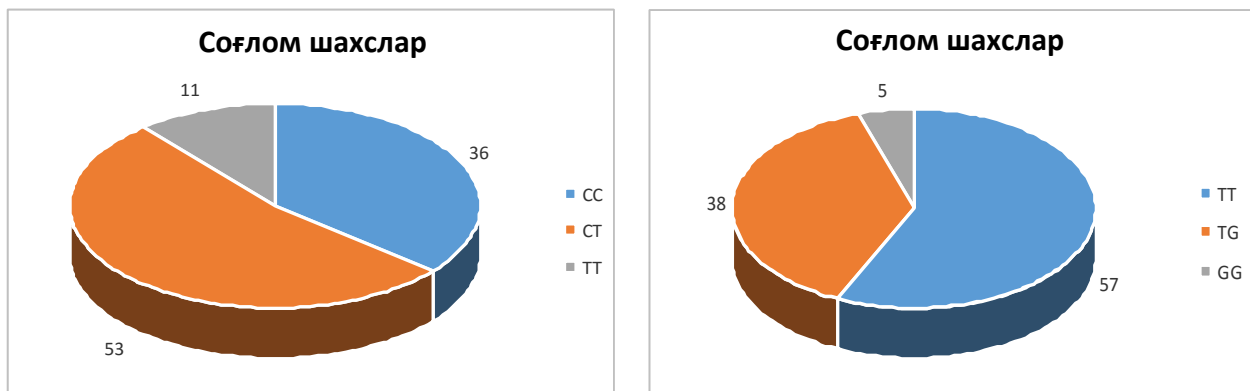
ВҚТ фонидида ССВГ билан касалланган беморлар периферик қонининг клиника-лаборатория кўрсаткичларини баҳолаш (ретроспектив таҳлил) шуни кўрсатадики, ССВГ билан касалланган 84% беморларда ВҚТ бошланишига қадар биокимёвий кўрсаткичлар томонидан ўзгаришлар кузатилган бўлиб, айти

вақтда гематологик оғишлар деярли аниқланмаган. Қоннинг айрим параметрларини яққол ифодаланган ўзгаришлари асосан ВҚТ динамикасида қайд этилган. 1-генотипидаги ва 1-генотипида бўлмаган ССВГ билан касалланган беморларнинг маълумотлари ВҚТ бошланишига қадар таҳлил қилинган. Масалан, 1-генотипидаги ва 1-генотипида бўлмаган СВГ билан касалланган беморлар гуруҳида умумий билирубин миқдори 1-генотипида бўлмаган шахсларга нисбатан ишончли тарзда 2 марта юқори ( $p < 0,05$ ) бўлган. АЛТ ва АСТ миқдори гуруҳлар орасида таққосланганида 2,3 марта ( $p < 0,001$ ) юқори бўлган. Тимол пробасининг даражасини таҳлилида 1-генотипидаги СВГ билан касалланган беморлар гуруҳида тимол пробаси ва 1-генотипида бўлмаган СВГ билан касалланган беморларга нисбатан ишончли тарзда 3,5 марта юқори ( $p < 0,05$ ) бўлганлиги аниқланган. ССВГ билан касалланган беморлар аникетасида иммунологик тадқиқотлар ҳақидаги маълумотлар мавжуд бўлиб, улар таҳлил қилинган. Масалан, ретроспектив таҳлил туфайли, 1-генотипидаги ССВГ билан касалланган беморлар учун лейкоцитлар сони, лимфоцитларнинг умумий сонининг ишончли тарзда ошиши, CD3+-лимфоцитлар, CD4-хужайралар сонига нисбатан ишончли тарзда пасайиши, CD8+-Т-цитотоксик лимфоцитлар сонига нисбатан ишончли тарзда ошиши, ИРИ ни пасайиши, CD16+ ЕКК ни ошиши, CD38+ ва CD95+ ни юқори экспрессияси, IgG ва IgA, ЦИК 3% ва 4% ларнинг энг кўп миқдорини аниқлаш мумкин бўлган.

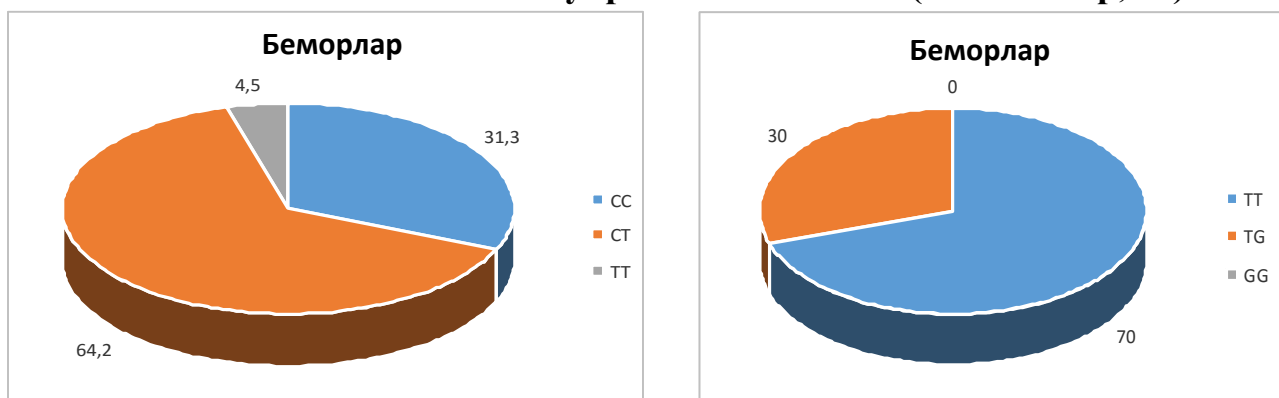
Диссертациянинг «ССВГ билан касалланган беморларнинг клиник ва иммуногенетик тавсифи (тадқиқотнинг асосий материали)» деб номланган тўртинчи бобида ССВГ билан касалланган беморларнинг асосий гуруҳини ВҚТ динамикаси фонида ўрганишнинг асосий клиника-иммунологик усулларининг натижалари тақдим этилган. Юқорида қайд этилганидек, асосий гуруҳда ССВГ билан касалланган жами 120 та бемор текширилган. Улардан 48 таси (40%) эркак ва 72 таси (60%) аёл бўлган. Беморларнинг ўртача ёши  $36,5 \pm 4,1$  ёш бўлган. ССВГ билан касалланган 120 та бемордан ВҚТ нинг тўлиқ курсини 91 та (75,8%) бемор яқунлаган. ССВГ билан касалланган 91 та бемордан 69 таси 1-генотипидаги ССВГ билан касалланган бемор ва 22 таси 1-генотипида бўлмаган ССВГ билан касалланган бемор бўлган. ССВГ билан касалланган беморларнинг асосий гуруҳида СВГ генотиплари учрашининг таҳлили шуни кўрсатадики, 1 генотипидаги СВГ 79% ҳолларда, 2-генотипидаги – 8% ва 3-генотипидаги 13% ҳолларда аниқланган. 1-генотипидаги ССВГ билан касалланган беморларнинг ўртача ёши  $34,8 \pm 4,2$  ёшни, 1-генотипида бўлмаган ССВГ билан касалланган беморларнинг ўртача ёши  $39,2 \pm 3,64$  ёшни ташкил этган. Пегасис ва Пегинтрон билан ВҚТ буюрилишига доир йўриқномага кўра, ВҚТ курси 1-генотипидаги ССВГ билан касалланган беморларда 48 ҳафтани, 1-генотипида бўлмаган ССВГ билан касалланган беморларда 24 ҳафтани ташкил этган. Комбинацияланган ВҚТ пегилизация қилинган ИФН- $\alpha 2a$  ни ҳафтада 1 марта 180 мкг дан тери остига юборишдан ва РБВ ни 24-48 ҳафта давомида (вирус генотипига тана вазнига боғлиқ равишда) ҳар куни 800-1200 мг ичга қабул қилишдан иборат бўлган.

Тадқиқотда ССВГ ни даволашда олтин стандарт бўлган ВҚТ самарадорлиги прогнозини баҳолаш учун ИЛ-28 гени генетик

плиморфизмларининг rs8099917 ва rs12979860 локусларида аҳамиятли эканлигини таҳлил қилиш мақсад қилинган эди. Ушбу мақсадда ССВГ билан касалланган беморларда ВҚТ га қадар ИЛ-28В генининг генетик полиморфизмларини ўрганишга доир тадқиқот ўтказилган. Маълумки, ССВГ юзасидан ВҚТ ни олиб бориш Европа жигар кассалликларини ўрганиш ассоциацияси (EASL) тавсияларига мувофиқ вирус эрадикациясига эришишга, ЖЦ, ГЦР каби оғир асоратлар ривожланишини олдини олишга ва меҳнатга лаёқатлилиқни сақлаб қолишга имкон беради. Бошланишида бизнинг минтақамизда соғлом аҳоли орасида ИЛ-28В генининг генотиплари ўрганилган. Соғлом популяцияда иккита аллел бўйича генетик тадқиқотларнинг ўтказилган таҳлили шуни кўрсатадики, генотипларнинг учраши ИЛ-28В генининг ОПН rs12979860 да: СС – 36%, СТ – 53%, ТТ – 11%; ИЛ-28В генининг ОПН rs8099917 да: ТТ – 57%, ТГ – 38%, ГГ – 5% бўлган. Ҳосил қилинган натижалар 2-расмда тақдим этилган. Шундай қилиб, соғлом популяцияда rs12979860 локуси бўйича СТ генотипи – 53%, rs8099917 локуси бўйича ТТ генотипи – 57% ИЛ-28В генининг энг кўп учрайдиган генотипи бўлган.



**2-расм. Деярли соғлом бўлган шахслар орасида ИЛ-28В генининг rs12979860 ва rs8099917 ОПН учраши тез-тезлиги (генотиплар, %)**



**3-расм. ССВГ билан касалланган беморларда ИЛ-28В генининг rs12979860 ва rs8099917 ОПН учраши тез-тезлиги (генотиплар, %)**

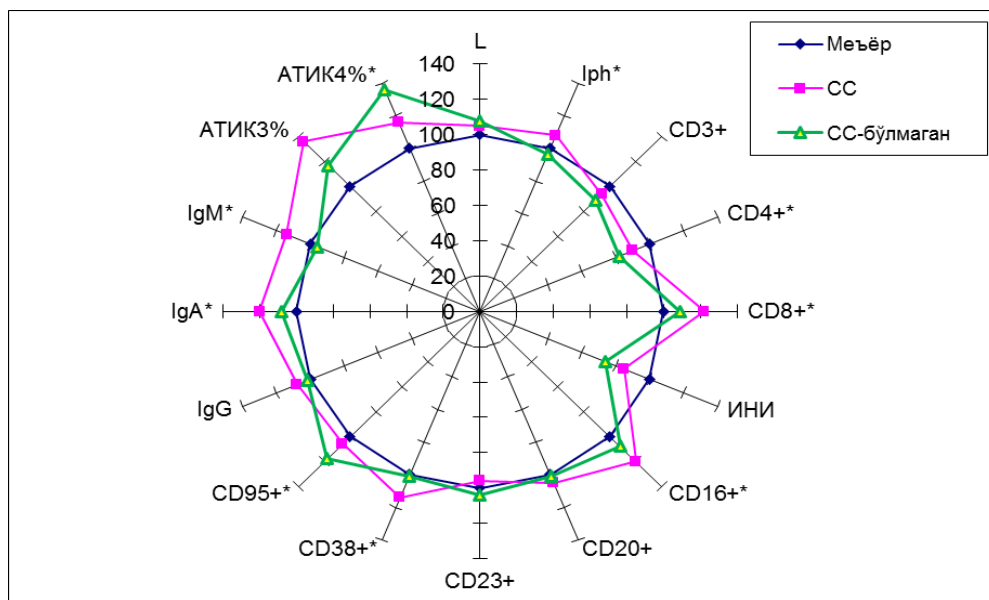
ССВГ билан касалланган беморлар гуруҳида ИЛ-28В гени полиморфизмининг таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: ИЛ-28В генининг ОПН rs12979860 да: СС – 31,3%, СТ – 64,2%, ТТ – 4,5%; ИЛ-28В генининг



ОПН rs8099917 бўйича: TT – 70%, TG – 30%, GG – аниқланмаган (0%). Демак, ИЛ-28В генининг генотиплари орасида ССВГ билан касалланган текширилган шахсларда rs12979860 локуси бўйича СТ генотипи – 64,2% ҳолларда, rs8099917 локуси бўйича эса TT генотипи – 70% ҳолларда энг кўп учрайди. Ҳосил қилинган натижалар 3-расмда тақдим этилган. Шундай қилиб, таҳлил шуни кўрсатадики, соғлом шахслар гуруҳида ОПН rs12979860 соғлом популяциясида СС – 36% ни, СТ – 53% ни, TT – 11% ни; ИЛ-28В генининг ОПН rs8099917 популяциясида TT – 57% ни, TG – 38% ни, GG – 5% ни ташкил этган. Демак, ИЛ-28В генининг генотиплари орасида соғлом популяцияда rs12979860 локуси бўйича СТ генотипи – 53% ҳолларда, rs8099917 локуси бўйича эса TT генотипи – 57% ҳолларда энг кўп учрайди. ССВГ билан касалланган беморлар гуруҳида ИЛ-28В гени полиморфизмининг таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: ИЛ-28В генининг ОПН rs12979860 да: СС – 31,3%, СТ – 64,2%, TT – 4,5%; ИЛ-28В генининг ОПН rs8099917 бўйича: TT – 70%, TG – 30%, GG – аниқланмаган (0%). Демак, ИЛ-28В генининг генотиплари орасида ССВГ билан касалланган текширилган шахсларда rs12979860 локуси бўйича СТ генотипи – 64,2% ҳолларда, rs8099917 локуси бўйича эса TT генотипи – 70% ҳолларда энг кўп учрайди.

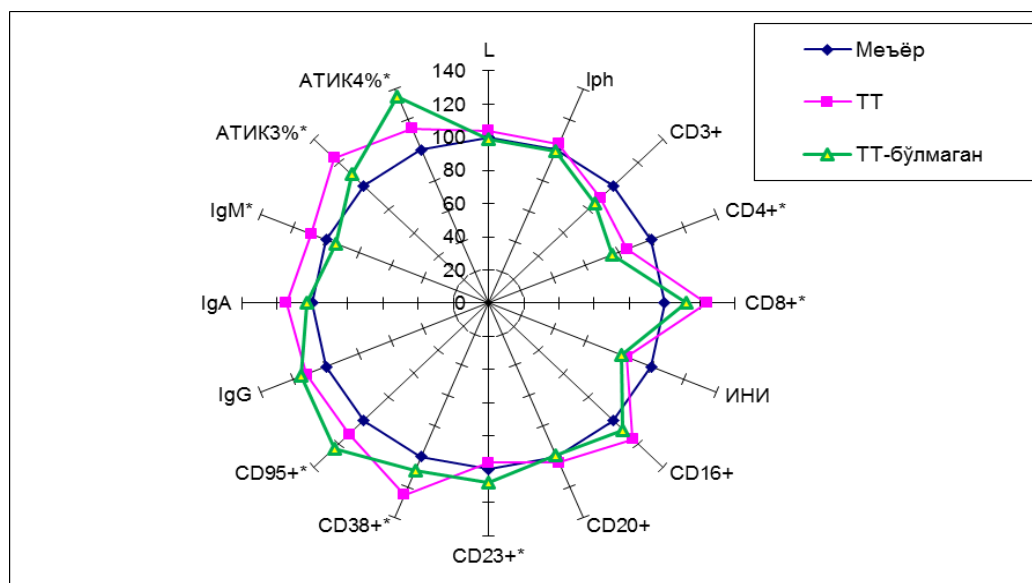
1-генотипда эканлиги ва 1-генотипда эмаслигини таққослашга боғлиқ равишда ССВГ билан касалланган шахсларни таҳлил қилиш қуйидаги фарқларни кўрсатди. Таҳлил беморларни 2 гуруҳга ажратилганлигини: 1-генотипда эканлиги ва 1-генотипда эмаслигини ҳисобга олган ҳолда ўтказилди. Ушбу ажратишдан келиб чиққан ҳолда С вирусли гепатит генотипларига боғлиқ равишда ССВГ билан касалланган беморларнинг иммуногенетик маркерлари таҳлил қилинди. 1-генотипдаги ССВГ билан касалланган шахслар орасида СС 32% ҳолларда, но-СС эса 68% ҳолларда учрайди. TT – 53%, но-TT – 47% ҳолларда учрайди. 1-генотипда бўлмаган СВГ да қуйидаги манзара кузатилади: СС – 23%, но-СС – 77%, TT – 56%, но-TT – 44% ҳолларда аниқланган. Масалан, соғлом шахслар гуруҳида ИЛ-28 гени генотиплари қуйидаги тарзда тақсимланган: СС – 36%, но-СС – 64%, TT – 57%, но-TT – 42% ни ташкил этган. Демак, 1-генотипдаги ССВГ билан касалланган шахслар орасида СС 32% ҳолларда, но-СС эса 68% ҳолларда учрайди. TT – 53%, но-TT – 47% ҳолларда учрайди. Илмий ишнинг таҳлилий жиҳатдан мақсадга мувофиқлигини инобатга олган ҳолда барча текширилган беморлар СВГ нинг 1-генотипида эканлиги ёки 1-генотипида эмаслигига боғлиқ равишда 2 гуруҳга, яъни 1-генотипида бўлган ва 1-генотипида бўлмаган беморларга ажратилди. Тадқиқот иши давомида сезиларли даражада бир хил бўлмаган материал олинганлиги муносабати билан ва замонавий адабиётларни ўрганиш жараёнида беморларни гуруҳларга етарлича қулай равишда ажратилганлигини инобатга олган ҳолда бундай қарорга келинди. Шунингдек, бундай ажратилишига бизнинг популяциямизда 1-генотипдаги СВГ энг кўп тарқалганлиги ҳамда адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра ИЛ-28 гени полиморфизмини ўрганиш 1-генотипдаги СВГ учун прогноз кечиши муҳимроқ ва долзарброқ

эканлиги сабаб бўлди. Адабиётларда келтирилган маълумотларга мувофиқ ва тадқиқотнинг энг муҳим таҳлилий омилларини аниқлаш мақсадида ССВГ билан касалланган беморлар генетика тадқиқотлари ўтказилганидан кейин ҳамда СВГ генотипларига боғлиқ равишда беморлар қўшимча равишда яна 4 та кичик гуруҳларга: 1-гуруҳ – ИЛ-28В генининг ОПН rs12979860 бўйича СС ва но-СС генотипларига; 2-гуруҳ – ИЛ-28В генининг ОПН rs8099917 бўйича ТТ ва но-ТТ генотипларига ажратилди. Бундай ажратилишга асосланган ҳолда ИЛ-28В генининг генотиплари тақсимланишига боғлиқ равишда 1-генотипдаги ССВГ билан касалланган беморларнинг иммунологик кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Қуйида ҳужайрали ва гуморал иммунитетнинг асосий параметрлари, интерферонли ва цитокинли статуси тақдим этилган. ССВГ билан касалланган беморларда ВКТ буюрилишига қадар ИЛ-28В генининг генотипларига боғлиқ равишда асосий иммунологик маркерларни ўрганиш ИЛ-28В генининг турли аллелларига қарамай бир томонлама йўналган, СС ва но-СС генотипларига ҳам, ТТ ва но-ТТ генотипларига ҳам хос бўлган ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. ИЛ-28В генининг ОПН rs12979860 га боғлиқ равишда СС ва но-СС генотипидаги ССВГ билан касалланган беморлар гуруҳида лейкоцитлар сонини ўрганиш таҳлили ишончли тафовут кузатилмаганлигини кўрсатди. Лимфоцитларнинг нисбий сони таҳлил қилинганида но-СС ли беморлар гуруҳидаги қийматга нисбатан таққосланганида СС генотипидаги беморлар гуруҳида лимфоцитларнинг ишончли ( $p < 0,05$ ) ошиши аниқланди. Кейинчалик ССВГ билан касалланган беморларда Т-лимфоцитларнинг иммунофенотипи ўрганилган бўлиб, у ҳар иккала СС ва но-СС ли беморлар гуруҳида Т-лимфоцитларда CD3+ экспрессияси ишончли сўндирилиши мавжудлигини кўрсатди, аммо бунда гуруҳлардаги қийматлар ўртасидаги тафовутлар кузатилмаган. Билишимизча, Т-лимфоцитлар умумий тўпининг (CD3+) пасайиши CD4+ маркерини экспрессия қилувчи Т-лимфоцитлар сони сўндирилишини акс эттирган. ИЛ-28В генининг СС ва но-СС генотипидаги ССВГ билан касалланган беморлар учун Т-лимфоцитларда CD4+ экспрессияси ишончли пасайиши хос бўлган, бунда энг кам экспрессия ИЛ-28В генининг но-СС генотипидаги беморлар гуруҳида ( $p < 0,05$ ) аниқланган. Масалан, СС генотипидаги беморлар гуруҳида CD4+ лимфоцитлар 27,3±0,8% ни, но-СС генотипидаги беморлар гуруҳида эса назорат қиймати 32,7±0,5% бўлгани ҳолда у 24,5±1,2% ни ташкил этган. Вирусли гепатитлар патогенезида муҳим аҳамиятга эга бўлган цитотоксик CD8+Т-лимфоцитларнинг таҳлили CD8+Т-лимфоцитларнинг нисбий сони ИЛ-28В генининг СС ва но-СС генотипидаги ҳар иккала беморлар гуруҳларида ишончли ошганлигини кўрсатади. Энг катта қиймат ( $p < 0,05$ ) ИЛ-28В генининг СС генотипидаги беморлар учун хосдир. Масалан, СС генотипидаги беморлар гуруҳида CD8+Т-лимфоцитлар 29,3±1,2% ни, но-СС генотипидаги беморлар гуруҳида эса назорат қиймати 23,7±0,4% бўлгани ҳолда 25,6±1,3% ни ташкил этган. Натижалар 4-расмда тақдим этилган.



**4-расм. 1-генотидаги ССВГ билан касалланган беморларнинг ИЛ-28В (СС ва но-СС) гени ОНП rs 12979860 га боғлиқ равишда иммунореактивлиги ҳолати.**

Лимфоцитлар, CD8+Т-лимфоцитлар, ЕКК умумий сонини, зардобда IgA, IgM, ЦИК3%, CD38+ миқдорининг ошиши ИЛ-28 генининг СС генотипи учун хос бўлиб ҳисобланади. CD4+ нинг энг кам экспрессияси, CD95+ нинг ошиши, ЦИК4% нинг ошиши но-СС ли беморлар гуруҳида аниқланган. ИЛ-28В генининг СС ва но-СС генотипидаги ССВГ билан касалланган беморларда иммунитетнинг гуморал звеноси зардобда IgA ва IgM концентрацияларининг ошиши билан тавсифланган бўлиб, бу но-СС генотипидаги беморлардаги қийматларга нисбатан таққосланганда ИЛ-28В генининг СС генотипидаги беморларга айниқса хос бўлган.



**5-расм. СВГ 1 генотипли ССВГ беморларининг rs8099917 ИЛ-28В гени ОНП га боғлиқ иммунореактивлик ҳолати (ТТ ва но-ТТ).**

Лимфоцитларнинг ошиши, CD8+Т-лимфоцитлар нисбий сонининг ошиши, ИРИ, CD38+ нинг ошиши, IgA ва IgM миқдорининг ошиши, ЦИК3% нинг ошиши ИЛ-28В генининг ТТ генотиби учун хос бўлиб ҳисобланади. CD4+ нинг энг кам экспрессияси, CD95+ ва CD23+ нинг ошиши, ЦИК4% нинг ошиши ИЛ-28В генининг но-ТТ генотибидаги беморлар гуруҳида аниқланган. 5-расмда ИЛ-28В генининг ТТ ва но-ТТ генотибидаги ССВГ билан касалланган беморлар иммунитетининг ҳужайра ва гуморал омиллари таҳлили тақдим этилган.

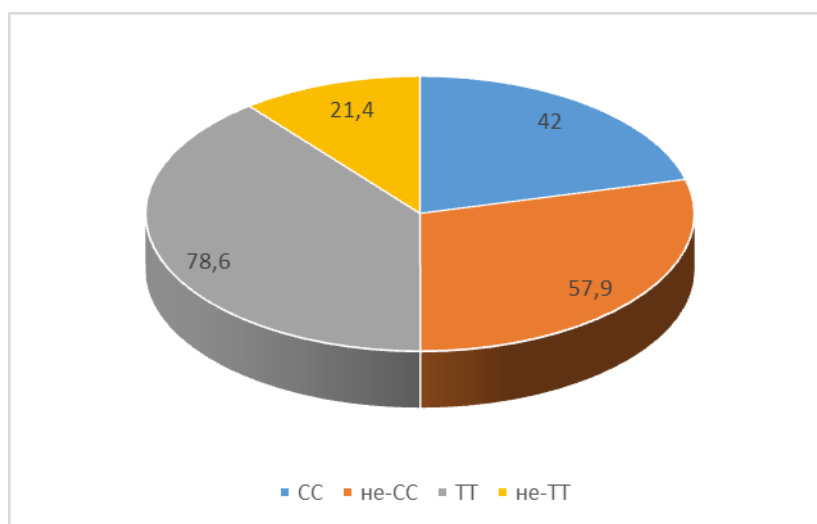
ССВГ беморларида олинган натижалар таҳлили ТТ генотиби учун хос бўлган CD3+ Т-лимфоцитлари, CD4+ Т-хелперлари/индукторлари, ИРИ камайиши, CD8+Т-лимфоцитлари, CD16+ҳужайралари аҳамиятли равишда ошиши, CD23+, CD38+ и CD95+ экспрессиясининг ортиши билан намоён бўлган иммунитетнинг ҳужайравий бўғимидаги, ва гуморал иммунитет томонидан эса - IgG ва IgA, МИК зардобдаги концентрацияларининг ошиши билан намоён бўлган маълум ўзгаришларни аниқлашга ёрдам берди. Таҳлил қилинган натижалардан ССВГ да иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал омиллари функцияларида юқори даражадаги мувозанат бузилиши кўриниб турибди. Гуморал бўғими МИК 3% ва 4% га ошиши билан акс этган фаоллашиш, шунингдек, асосий зардоб иммунглобулинлари дисбалансида акс этган фаоллашиш тавсифланган. Шунини айтиш керакки, ИЛ-28В генлари генотипларига боғлиқ бўлган ССВГ нинг кечиши таҳлил қилинганда, СС ва ТТ гомозигот генотиплари томонидан ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал иммунитет бўғинларида кучли фаоллашиш кузатилган. Аниқланган Т-ҳужайравий иммунтанқислик Т-ҳужайравий заифлашиш билан тушунтирилади. Лимфоцитларнинг кучли фаоллашиши ИЛ-28В генининг СС ва ТТ гомозигот генотипларида кўпроқ намоён бўлади. Шу билан бирга, Но-СС ва но-ТТ генотипларда кузатиладиган Т-ҳужайравий бўғиннинг сусайган иммунреактивлиги АПК антигенининг бузилиши натижаси, ҳамда фаоллашиши қийин бўлган Т-ҳужайралар функционал хоссаларининг бузилиши сифатида қабул қилинади. ИЛ-28В генотипларига боғлиқ бўлган ССВГ беморлари иммун тизимининг асосий интерферонлари ва цитокинлари ҳолатини ўрганиш шунини кўрсатдики, но-СС ва но-ТТ генотипларда ИФН-альфа СС кўрсаткичларига нисбатан 1,4 мартага ва ТТ кўрсаткичларига нисбатан 1,5 мартага ишончли пасайиши кузатилган. Демак, но-СС ва но-ТТ беморлар гуруҳларида ИФН-альфанинг зардобдаги концентрациялари энг кам эканлиги аниқланган. ИФН га антитаналарнинг даражасига кўра, СС ва но-СС генотиплар беморлари ва ТТ ва но-ТТ генотип беморлари гуруҳлари орасида ишончли фарқланишлар аниқланган, ИФН-альфага энг кўп антитаналар кўрсаткичлари но-СС ва но-ТТ беморлар гуруҳларида мос равишда 1,3 ва 1,4 марта кўрсаткичида белгиланган. ИЛ-28В гени турли генотипларига боғлиқ бўлган ССВГ беморлари гуруҳларида ИФН-γ таҳлили шунини кўрсатдики, СС ва ТТ беморлари гуруҳларида зардобли ИФН-γ миқдори назорат гуруҳи ва но-СС ва но-ТТ беморлар гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлган. СС ва но-СС генотиплар

беморларида 1,6 мартага, ТТ ва но-ТТ беморларда эса 1,4 мартага фарқланиш кузатилган. ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-альфа цитокинлари ўрганилди.

СС беморлар гуруҳларида ИЛ-2 даражаси но-СС гуруҳдаги ИЛ-2 миқдорига нисбатан 1,6 мартага ошган. ИЛ-2 нинг энг юқори миқдори СС генотибли беморлар гуруҳида кузатилган. ТТ генотибли ССВГ беморларида ИЛ-2 но-ТТ гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,44 мартага юқори бўлган. ИЛ-4 нинг зардобдаги концентрацияси таҳлили но-СС ва но-ТТ генотибли беморлар гуруҳларида унинг миқдори ишончли ошганини аниқлашга ёрдам берди. СС генотибли ССВГ беморлари гуруҳларида ИЛ-4 но-СС гуруҳга нисбатан 1,4 мартага юқори бўлган. ТТ ва но-ТТ гуруҳлар таққосланганда аҳамиятга молик фарқлар кузатилмади. ИЛ-6 максимал кўрсаткичлари но-СС ва но-ТТ ССВГ беморларида аниқланган. Демак, ИЛ-6 миқдори СС ва ТТ гуруҳларига нисбатан но-СС гуруҳда 1,4 мартага, но-ТТ гуруҳда эса 1,5 мартага ошган. Таҳлилга кўра, ФНО-альфанинг зардобдаги концентрацияси ССВГ ўрганилаётган барча гуруҳларда юқори бўлган. Аниқланишича, ФНО-альфа ТТ гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан но-ТТ генотибли беморлар гуруҳида 1,3 мартага юқори бўлган.

Диссертациянинг «ВҚТ фонида БВЖ ва но-БВЖ ССВГ беморлари тавсифи» деб номланган бешинчи бобида ВҚТ ўз муддатида тугатган ва ВҚТ натижалари текширилган ССВГ беморларининг маълумотлари келтирилган, яъни БВЖ ва но-БВЖ шаклланган беморлар маълумотлари. Шу муносабат билан, беморлар икки гуруҳга: БВЖ ва но-БВЖ.

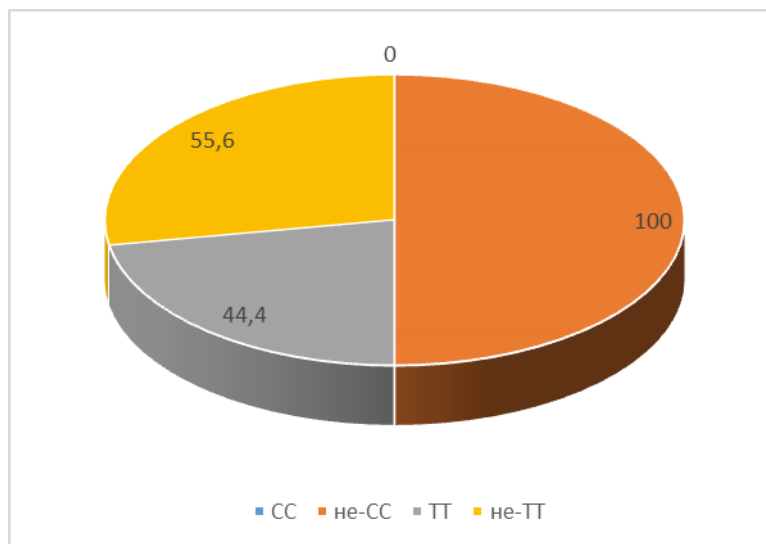
ИЛ-28В генининг генотипларини БВЖ ва но-БВЖ шаклланишига боғлиқ равишда тақсимлаш бўйича 6 ва 7 расмлар келтирилган.



**6-расм. БВЖ бўлган генотип 1 шахсларида ИЛ-28 гени генотипларининг тақсимланиши.**

Кўриниб турибдики, БВЖ бўлган шахсларда ИЛ-28В гени генотиплари қуйидагича тақсимланган: СС генотибли 42% ҳолатда, но-СС – 57,9% ҳолатда; ТТ – 78,5%, но-ТТ – 21,4% ҳолатда учрайди. но-БВЖ бўлган шахсларда ИЛ-28В гени генотиплари қуйидагича тақсимланган: СС генотибли 0%, но-СС – 100%; ТТ- 44,4% , но-ТТ – 55,6% ҳолатда учраган.

ВҚТ фонида БВЖ ва но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида асосий иммунологик параметрлари кўрсатишича, иммунитетнинг хужайравий омилларини ўрганишда қуйидаги ўзгаришлар кузатилган. Аниқланишича, БВЖ да лейкоцитларнинг ишончли ошиши кузатилган, но-БВЖ да эса БВЖ шахсларининг кўрсаткичларига нисбатан CD8+ лимфоцитларининг ишончли ошиши фонида CD4+ лимфоцитларнинг ишончли камайиши кузатилган.



**7-расм. Но-БВЖ бўлган генотип 1 шахсларида ИЛ-28 гени генотипларининг тақсимланиши.**

ВҚТ фонида БВЖ ва но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида асосий иммунологик параметрлари кўрсатишича, иммунитетнинг хужайравий омилларини ўрганишда қуйидаги ўзгаришлар кузатилган. Аниқланишича, БВЖ да лейкоцитларнинг ишончли ошиши кузатилган, но-БВЖ да эса БВЖ шахсларининг кўрсаткичларига нисбатан CD8+ лимфоцитларининг ишончли ошиши фонида CD4+ лимфоцитларнинг ишончли камайиши кузатилган. Но-БВЖ бўлган беморларда БВЖ бўлган беморларга нисбатан ИРИ 1,6 мартага камайган. БВЖ беморлари маълумотларига нисбатан но-БВЖ бўлган ҳолат учун CD16+, CD95+ ошиши хос бўлди. БВЖ бўлган беморларга CD38+ ишончли ошиши хос, бу кўрсаткич иммун тизимининг хужайравий бўғинларининг фаоллашишидан дарак беради. Иммунитетнинг гуморал омиллари таҳлили шуни кўрсатдики, БВЖ бўлган ССВГ беморларида Но-БВЖ бўлган беморларга нисбатан зардоб IgA си 1,8 мартага ошиши хос, шунингдек, IgG ва IgM миқдорлари катта бўлмаган фарқлар кузатилган. МИК ўрганиш шуни кўрсатдики, БВЖда МИК3% ошиши кузатилган, яъни йирик катталиклар но-БВЖ га нисбатан 1,8 мартага кўтарилган. Но-БВЖ га МИК4% миқдори 1,9 мартага кўтарилиши хосдир. Зардоб интерферонларининг таҳлиliga кўра, ИФН-альфа БВЖ гуруҳи беморларида но-БВЖ бўлган беморларга нисбатан 2 мартага ишончли ошиши кузатилган. ИФН-альфага антитаналар но-БВЖ гуруҳида БВЖ гуруҳига нисбатан 2,4 мартага ишончли ошган. Ўз навбатида ИФН-γ но-БВЖ гуруҳига нисбатан БВЖ гуруҳида 2,3 мартага юқори бўлган. Иммун тизимининг асосий цитокинларини ўрганиш натижасида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди. БВЖ бўлган шахсларда периферик қоннинг

зардобидаги ИЛ-2 миқдори но-БВЖ гуруҳга нисбатан 3,2 мартага юқори бўлган. ИЛ-4 ҳам БВЖ бўлган ССВГ беморларига нисбатан но-БВЖ бўлган беморларда 2,1 мартага юқори бўлган. Худди шундай кўрсаткичлар ИЛ-6 миқдори бўйича ҳам кузатилган, но-БВЖ бўлган беморлар гуруҳида ИЛ-6 БВЖ бўлган беморларга нисбатан деярли 2,4 мартага юқори бўлган. ФНО-альфа текширувида таққосланаётган гуруҳларда аниқ фарқланиш кузатилмади. Бирок, но-БВЖ бўлган шахсларда ФНО-альфа миқдори бироз юқорироқ бўлган. Шу тариқа, БВЖ ва но-БВЖ да иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал параметрларининг қиёслама таҳлили шуни кўрсатдики, БВЖда но-БВЖга нисбатан лейкоцитлар, CD4+ ошиши, CD8+ пасайиши, ИРИ ошиши, CD16+ пасайиши, CD38+ ошиши ва CD95+ пасайиши кузатилган. БВЖ бўлган беморларга нисбатан но-БВЖ бўлган беморларга Т-лимфоцитлар CD8+ ишончли ошиши, ИРИ сусайиши, CD16+, CD95+ ошиши фонида CD4+ лимфоцитларининг сусайиши хосдир. Иммунитетнинг гуморал омиллари таҳлили шуни кўрсатдики, но-БВЖ га нисбатан БВЖ да зардоб IgAси пасайиши, МИК3%, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 ошиши кузатилган. но-БВЖ бўлган шахсларда иммуноглобулин А, МИК4%, ИФН- $\alpha$  га антитаналар, ИЛ-4, ИЛ-6 ошиши кузатилган. ВҚТ фонида ИЛ-2 миқдорининг ошиши а-ИФН воситаларининг қон зардобида ИЛ-2 миқдорини қисқа муддатга ошириш хусусияти, ёки даволаш фонида аутоиммун реакцияларнинг ривожланиши билан боғлиқ. СГС беморларида яллиғланиш олди цитокинларининг (ФНО-а) ҳаддан ортиқ ишлаб чиқилиши ва унинг а-ИФН таъсири остидаги ёмонлашиши макрофаглар юқори фаоллигини акс эттиради ва ССВГ беморлари жигарида яллиғланиш жараёнига қувват беради. ССВГ беморларида ИЛ-4 миқдори юқори, бу ССВГда Тх2-тип бўйича иммун жавобни кўрсатади. ИЛ-4 миқдорининг, айниқса но-БВЖ беморларида ошиши, Тх2 нинг фаоллашишидан дарак беради, бу ҳолат хронизация ва вирус инфекциясининг янада жадаллашишига ёрдам беради. Гуморал иммунитетнинг янада кучли фаоллашиши но-БВЖ гуруҳида Тх2-citoкинларининг устувор фаоллашишини акс эттиради, айниқса, МИК4% кичик катталикларидаги кўрсаткичларнинг ошиши. ФНО-а яллиғланиш олди цитокинларининг гипермаҳсули даволашга ноҳуш прогностик аломат ҳисобланади. ИЛ-4 миқдорларининг ошиши ИФН-терапиянинг самарасизлигига сабаб бўлади, Тх2 цитокинларининг маҳсули ошишини акс эттиради. Лейкоцитоз миқдорлари, CD4+, ИРИ сусайиши, CD38+, CD95+ ошиши, ҳамда ИЛ-4, ФНО-а, ИЛ-6 цитокинлари миқдори ИФН-терапияга жавобни башоратлаш да қўлланилиши мумкин. Маълумки, ИФН-терапия ҳужайравий иммунитет ва цитокин регуляцияси орасидаги мавжуд мувозанатнинг бузилишини яна ёмонлашишига сабаб бўлади.

Диссертациянинг «ВҚТ динамикасида БВЖ бўлган ва но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида иммунологик хусусиятлар» деб номланган олтинчи бобида БВЖ бўлган ва но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида ВҚТ динамикасидаги иммунологик параметрлари ўрганилди. ВҚТ динамикасида 1 генотибли ССВГ беморларида иммунологик маълумотлар таҳлили ўтказилди. ВҚТ динамикасида БВЖ ва но-БВЖ мавжудлигига боғлиқ равишда ССВГ беморларида иммунологик маълумотлар кўриб чиқилди. БВЖ бўлган ССВГ

беморларида ВҚТ фонида иммунитетнинг ҳужайравий бўғини даволашгача муддатлар динамикасида, даволашдан кейинги 1,3,6,9 ва 12 ойдан сўнг ўрганиш натижасида ССВГ беморларига лейкоцитларнинг минимал миқдори ВҚТ 1 ва 3 ойида хос бўлганлиги, ВҚТнинг якунига келиб, бироз ошганлиги аниқланган. Шунга айтиш керакки, ССВГ барча беморлари гуруҳларида лейкоцитлар даражаси назорат гуруҳига нисбатан пасайган. Назорат гуруҳида лейкоцитлар даражаси  $6200 \pm 225,0$  мкл ни ташкил этди, бемор гуруҳларида эса -  $5700 \pm 226,08$  мкл дан иборат бўлди, ВҚТнинг 1 ойида -  $3450 \pm 170,0$  мкл, 3 ойида -  $3940 \pm 150,4$  мкл, 6 ойида -  $4900 \pm 190,65$  мкл, 9 ойида -  $4650 \pm 190,0$  мкл ва 12 ойида -  $5300 \pm 215,5$  мкл иборат бўлди. Кузатув динамикасида беморлар гуруҳида даволашдан аввал лимфоцитлар паст кўрсаткичлари кузатилди, кейин эса ВҚТ ўртасида лимфоцитлар умумий миқдори ишончли ошиши ва ВҚТ якунига келиб кўрсаткичлар меъёрга келиши кузатилди. Аниқланишича, ССВГ беморлари барча гуруҳларида ВҚТ фонида Т-лимфоцитлар CD3+ нисбий сони назорат гуруҳига нисбатан ишончли пасайган. CD3+ нинг энг паст кўрсаткичи беморлар гуруҳида ВҚТнинг 9 ойида кузатилган. ВҚТ якунига келиб, Т-лимфоцитлар миқдори тикланди. CD3+ ВҚТ нинг 1 ойида 1,3 мартага, 3 ойида - 1,3 мартага, 6 ойида - 1,2 мартага, 9 ойида - 1,4 мартага ва 12 ойида - 1,2 мартага сусайган. Т-хелперлар/индукторлар CD4+ нисбий сони таҳлили назорат гуруҳига нисбатан ишончли пасайишни кўрсатди. Беморлар гуруҳида ВҚТ нинг 9 ойига келиб, CD4+ кўрсаткичларининг пасайиши кузатилган бўлса, ВҚТ нинг якунида даволашгача бўлган кўрсаткичларга мос келди, бироқ назорат гуруҳининг кўрсаткичларига етмади. Демак, CD4+ д/гача назорат гуруҳига нисбатан 1,3 мартага, ВҚТ нинг 1 ойида - 1,33 мартага, 3 ойида - 1,26 мартага, 6 ойида - 1,34 мартага, 9 ойида - 1,5 мартага ва 12 ойида - 1,3 мартага пасайган. ВҚТ нинг турли муддатларида CD8+ нисбий миқдори ўзгариб турди. CD8+ энг юқори миқдори беморлар гуруҳида д/гача ва энг паст миқдори ССВГ беморлар гуруҳида ВҚТ нинг 12 ойида кузатилди. Таҳлилга кўра, д/гача беморлар гуруҳида CD8+ назорат гуруҳига нисбатан 1,6 мартага кўтарилган, ВҚТ нинг 1 ойида - 1,45, 3 ойида - 1,3, 6 ойида - 1,37, 9 ойида - 1,3 ва 12 ойида - 1,22 мартага кўтарилган. ССВГ беморлари гуруҳида ВҚТ нинг турли муддатларида ИРИ кўрсаткичлари ўзига хос хусусиятларга эга бўлди. Юқори даражадаги ИРИ ВҚТ нинг 9 ойида белгиланган, ВҚТ нинг якунига келиб, меъерий кўрсаткичларга яқинлашган. ИРИ кўрсаткичлари беморлар гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан қуйидагича камайган: д/гача - 1,3 марта, ВҚТ 1 ойида - 1,6 марта, 3 ойида - 1,44 марта, 6 ойида - 1,5 марта, 9 ойида - 1,8 марта, 12 ойида - 1,3 мартага камайган. CD20+ етилган В-лимфоцитлари нисбий миқдори таҳлиliga кўра, минимал кўрсаткич беморлар гуруҳида ВҚТ нинг 9 ойида бўлган, бироқ бунда назорат гуруҳи кўрсаткичларигача пасаймаган. ССВГ барча беморлар гуруҳларида CD20+ назорат гуруҳларига нисбатан юқори бўлгани кузатилган. Демак, д/гача В-лимфоцитлар миқдори 1,2 мартага, ВҚТ нинг 1 ойида - 1,24 мартага, 3 ойида - 1,25 мартага, 6 ойида - 1,2 мартага, 9 ойида - 1,1 мартага ва ВҚТ нинг якунига келиб, 1,2 мартага ошган. CD16+ ЕКК нисбий миқдори ССВГ барча бемор гуруҳларида ошган. CD16+ максимал кўрсаткичлари ВҚТнинг 1 ойдан кейин



кузатилган. ВҚТ нинг якунига келиб, CD16+ кўрсаткичларининг назорат кўрсаткичларига яқинлашиши белгиланган. Демак, ЕКК микдори ВҚТ фониди бемор гуруҳларида назорат кўрсаткичларига нисбатан қуйидагича ошган: д/гача – 1,26 мартага, ВҚТ нинг 1 ойида – 1,3 мартага, 3 ойида – 1,1 мартага, 6 ойида – 1,05 мартага, 9 ойида – 1,12 мартага, 12 ойида – 1,1 мартага ошган. Шундай қилиб, иммунитетнинг асосий ҳужайравий параметрларини ўрганиш фенотипик лимфоцитларнинг кўрсаткичларида маълум тебранишларни аниқлаб берди, бунда ВҚТ нинг якунига келиб, лимфоцитлар кўрсаткичлари меъёрга яқинлашди. Лимфоцитлар фаоллашган маркерларини ўрганиш натижасида беморлар гуруҳида CD95+ ва CD23+ ВҚТ дан аввал ишончли юқори даражада бўлганлиги аниқланди, терапия жараёнида кўрсаткичлар ишончли пасайиши ва меъёрга яқинлашишига эришилди. CD38+ назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори бўлган, ВҚТ даврида унинг кўрсаткичларида маълум тебранишлар кузатилди, бироқ ВҚТ якунига келиб, CD38+ назорат кўрсаткичига нисбатан анча юқори бўлиб сақланиб қолди ва энг юқори кўрсаткичлар д/гача ва ВҚТ нинг 9 ойида кузатилди. Демак, CD95+ бемор гуруҳларда назорат гуруҳларига нисбатан ишончли юқори бўлган: д/гача – 1,12 мартага, 1 ойида – 1,08 марта, 3 ойида – 0,9 мартага сусайди, 6 ойида – 1,1 мартага, 9 ойида – 1,14 мартага ва 12 ойида – 0,9 мартага сусайган. CD23+ д/гача 1,1 мартага, 1 ойида – 0,99 мартага камайган, 3 ойида – 1,14 мартага ошган, 6 ойида – 1,1 мартага ошган, 9 ойида – 1,04 мартага ошган, 12 ойида – 1,04 мартага ошган. CD23+ энг юқори кўрсаткичи д/гача ва ВҚТнинг 3 ойида аниқланган. CD38+ ҳам маълум тебранишлар кузатилди: назорат гуруҳига нисбатан д/гача 1,14 мартага, ВҚТ нинг 1 ойида – 1,35 мартага, 3 ойида – 1,09 мартага, 6 ойида – 1,09 мартага, 9 ойида – 1,35 мартага, 12 ойида – 1,3 мартага юқори бўлган. Демак, ССВГ беморларида ВҚТ фониди иммунитетнинг ҳужайравий бўғини лейкоцитлар, лимфоцитларнинг паст кўрсаткичлари, ВҚТ нинг 9 ойида CD3+ ва CD4+ нинг пасайиши, 6 ойида CD8+ нинг ошиши; ВҚТнинг 9 ойида ИРИ пасайиши; ВҚТнинг 1 ва 3 ойларида CD20+ нинг фаоллашиши; ВҚТнинг 1 ойида CD16+ нинг ошиши билан намоён бўлган. Лимфоцитларнинг фаоллашувчи маркерлари томонидан CD95+ беморлар барча гуруҳларида, айниқса, ВҚТ нинг 9 ойида юқори бўлгани аниқланди; CD23+ ВҚТ нинг 3 ойида ошган; CD38+ ВҚТнинг 1 ва 9 ойида ошган. Гуморал параметрларнинг таҳлилига кўра, иммунитетнинг гуморал бўғини ВҚТ фониди фаоллашиши кузатилган. Демак, периферик қон зардобидидаги IgG назорат гуруҳига нисбатан д/гача 1,23 мартага ошган, ВҚТ нинг 1 ойида 1,2 мартага пасайган, 3 ойида – 1,06 мартага пасайган, 6 ойида – 1,04 мартага ошган, 9 ойида – 1,15 мартага пасайтирилган ва ВҚТ нинг якунига келиб, 1,1 мартага пасайган. IgM аҳамиятсиз нисбатда ошган, демак, назорат гуруҳига нисбатан д/гача 1,05 мартага ошган, ВҚТнинг 1 ойида – 1,13 мартага, 3 ойида – 1,04 мартага, 6 ойида – 1,08 мартага, 9 ойида – 1,2 мартага ошган ва 12 ойида эса назорат гуруҳига нисбатан фарқлар кузатилмади. IgA д/гача 1,2 мартага, ВҚТнинг 1 ойида – 1,25 мартага, 3 ойида – 1,2 мартага, 6 ойида – 1,15 мартага, 9 ойида – 1,75 мартага, 12 ойида – 1,4 мартага ошган. Кўришиб турибдики, энг юқори кўрсаткичлар бемор гуруҳларида ВҚТ нинг 9 ва 12 ойларида кузатилган. Даволашгача йирик МИК3% назорат гуруҳига нисбатан

5,6 мартага, 1 ойида – 2,3 мартага, 3 ойида – 2,9 мартага, 6 ойида – 2,46 мартага, 9 ойида – 3,76 мартага ва 12 ойида – 3,46 мартага ошган. Кичик МИК4% эса д/гача – 3,72 мартага, 1 ойида – 2,95 мартага, 3 ойида – 3,16 мартага, 6 ойида – 2,5 мартага, 9 ойида – 1,99 мартага ва 12 ойида – 2,5 мартага ошган. Кўриниб турибдики, МИК4% нинг энг юқори кўрсаткичлари д/гача ва ВҚТ нинг 3 ойида кузатилган. Шундай қилиб, IgG ВҚТ д/гача ошиши, кейинроқ эса ВҚТ нинг якунига келиб, меъёрга келиши; МИК3% ошиши, бунда энг юқори кўрсаткичлар 9 ойида кузатилди; МИК4% ошиши, айниқса, ВҚТнинг 3 ойида ошиши билан намоён бўлган иммун тизимининг гуморал омиллари фаоллашиши кузатилди.

ИФН- $\alpha$  таҳлилига кўра, минимал кўрсаткичлар д/гача, максимал кўрсаткичлар эса, ВҚТнинг 6 ва 12 ойларида кузатилган, бунда ВҚТ якунига келиб, кўрсаткичлар меъёрга яқинлашган, бироқ катамнезнинг 6 ойидан кейин юқори даражада сақланиб қолган. Шундай қилиб, ИФН- $\alpha$  меъёрга нисбатан д/гача 1,4 марта, ВҚТ нинг 1 ойида - 2,8 мартага, 3 ойида - 1,9 мартага, 6 ойида – 7,4 мартага, 9 ойида – 2,4 мартага, 12 ойида -3,4 мартага пасайган. БВЖ да 2,2 мартага ошган, но-БВЖ да эса 1,35 мартага ошган. ИФН- $\alpha$  га антитаналар ҳам ВҚТ динамикасида ошиб борган. Таҳлилга кўра, ИФН- $\alpha$  га антитаналар меъёрга нисбатан д/гача 1,2 мартага ошган, ВҚТ нинг 1 ойида – 1,9 мартага, 3 ойида – 1,7 мартага, 6 ойида – 4 мартага, 9 ойида – 2 мартага, 12 ойида – 2,1 мартага ошган. БВЖ да 2 мартага, но-БВЖ да эса – 2,8 мартага ошган. ИФН- $\gamma$  миқдори ҳам бемор гуруҳларда ВҚТ динамикасида ошган. ИФН- $\gamma$  меъёрга нисбатан д/гача 1,5 мартага, ВҚТ нинг 1 ойида – 4,6 мартага, 3 ойида – 3,2 мартага, 6 ойида – 5,5 мартага, 9 ойида – 1,4 мартага, 12 ойида – 3,5 мартага ошган. БВЖ да 2,2 мартага, но-БВЖ да эса – 1,1 мартага ошган. Асосий цитокинларнинг ҳолатини ўрганиш натижасида ВҚТ динамикасида иммунитетнинг Т-хужайравий бўғинининг иммуномодуловчи оксили сифатида ИЛ-2 ишончли ортиши кузатилди. Аниқланишича, д/гача ИЛ-2 меъёрий кўрсаткичлардан 1,6 мартага, ВҚТ нинг 1 ойида –4 мартага, 3 ойида – 3,7 мартага, 6 ойида – 4,6 мартага, 9 ойида – 3 мартага, 12 ойида – 2,3 мартага юқори бўлган. БВЖ да ИЛ-2 маҳсули меъёрдан 1,5 мартага ошиши, но-БВЖ да эса маҳсули 1,3 мартага пасайиши кузатилган. ИЛ-4 ҳам ВҚТнинг деярли барча босқичларида ошиб борган. ИЛ-4 нинг максимал кўрсаткичлари ВҚТ нинг 9 ойида аниқланган, минимал эса БВЖда кузатилган. Шу тариқа, д/гача ИЛ-4 меъёрий кўрсаткичлардан 1,6 мартага юқори бўлган, ВҚТ нинг 1 ойида – 2,3 мартага, 3 ойида – 1,9 мартага, 6 ойида – 2 мартага, 9 ойида – 2,3 мартага, 12 ойида – 1,9 мартага юқори бўлган. БВЖ да меъёрга нисбатан ишончсиз ошиш кузатилган, но-БВЖ да эса 2,1 мартага ишончли ошиш кузатилган. ИЛ-6 ўз навбатида ВҚТ нинг барча босқичларида ишончли ошган. Таҳлилга кўра, ИЛ-6 меъёрий кўрсаткичларга нисбатан д/гача 3 мартага, 1 ойида – 4 мартага, 3 ойида – 4,5 мартага, 6 ойида – 3,6 мартага, 9 ойида- 3,2 мартага, 12 ойида – 2,8 мартага ошган. БВЖ да меъёрга нисбатан 1,4 мартага ошиши, Но-БВЖ да эса 2,3 мартага ошиши аниқланган. ФНО-альфани ўрганишда д/гача ФНО-альфа меъёрий кўрсаткичлардан 2,4 мартага юқори бўлгани, 1 ойида – 2,8 марта, 3 ойида – 2,5 марта, 6 ойида – 3,3 марта, 9 ойида – 2,9 марта, 12 ойида эса 2,1

мартага юқори бўлгани аниқланган. БВЖ да меъёрдан 1,4 мартага ошиш, но-БВЖ да эса 2,4 мартага ошиш аниқланган. Шу тарика, БВЖ да 1 генотипли ССВГ беморларига қуйидагилар хос: СС генотипи 42 % да учрайди, но-СС – 57,9%; ТТ – 78,5%, Но-ТТ – 21,4% учраган. Но-БВЖ бўлган беморлар орасида ИЛ-28В гени генотиплари қуйидагича тақсимланган: СС генотипи 0% да, но-СС – 100% да; ТТ – 44,4% да, Но-ТТ – 55,6% да учраган.

ВҚТ динамикасида но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида ҳужайравий параметрларнинг ҳолати. Таҳлилга кўра, но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида ВҚТ динамикасида даволашгача, даволашдан 1,3, 6, 9 ва 12 ойдан кейин лейкоцитлар умумий минимал сони 1 ва 3 ойларда кузатилган, бироқ ВҚТ якунига келиб, аҳамиятсиз даражада ошган. Лимфоцитлар даражаси назорат гуруҳига нисбатан ВҚТнинг 1, 3 ва 6 ойларида пасайган. Лимфоцитлар максимал даражаси ВҚТ нинг 6 ойида қайд этилган, CD3+ ва CD4+-лимфоцитлар миқдорларининг ишончли камайиши ВҚТ нинг 9 ойида қайд этилган; CD8+ ВҚТ нинг 6 ойида ошган; ИРИ ВҚТ нинг 1 ва 9 ойларида ишончли пасайган; CD16+ ВҚТ нинг 1 ва 9 ойларида ошган, CD95+ ва CD38+ фаоллашиши кузатилган. Но-БВЖ бўлган ССВГ беморларида гуморал параметрлар ҳолати иммунитетнинг гуморал бўғини бу беморларда фаоллашганини кўрсатди, бу фаоллашиш IgA нинг д/гача ва ВҚТнинг 9 ойида ошиши, МИК3% д/гача ошиши билан тавсифланган, бироқ, унинг МИК3% нинг миқдори кейинроқ пасайиши ва МИК4% ошиши кузатилган. ИФН- $\alpha$  минимал кўрсаткичлари д/гача, максимал эса ВҚТ нинг 6 ойида қайд этилган. ИФН- $\alpha$  антитаналари ВҚТ динамикасида ВҚТ нинг 1, 6 ва 9 ойларида ишончли ошиши кузатилган. ИФН- $\gamma$  миқдори ВҚТ нинг 9 ойи ва ВҚТ нинг якунига келиб, ишончли пасайиши кузатилган. ИЛ-2 нинг максимал кўрсаткичлари ВҚТ нинг 1 ойига хос бўлди, улар ВҚТ фониди секин аста пасайди. ИЛ-4 максимал кўрсаткичлари ВҚТ нинг 1 ва 9 ойларида кузатилди. ИЛ-6 нинг юқори кўрсаткичлари но-БВЖ бўлган беморларда ВҚТ нинг 1, 3, 6 ойларида қайд этилган. ФНО-альфанинг максимал кўрсаткичлари д/гача ва ВҚТнинг 1 ойида аниқланган.

## ХУЛОСА

1. Ретроспектив маълумотларга кўра, СГВ 1 генотипи 77,6% ҳолатда, 2 генотипи – 6,4% ва 3 генотипи – 16% ҳолатларда аниқланган. 1 генотипли ССВГ беморларида БВЖ 65% ҳолатда, эса – 35 % ҳолатда қайд этилган.

2. ИЛ-28В ОПН rs12979860 гени соғлом популяциясида : СС – 36%, СТ – 53%, ТТ -11%; ИЛ-28В ОПН rs8099917 гени: ТТ - 57%, TG – 38%, GG – 5%.

3. ССВГ беморлар гуруҳида ИЛ-28В гени полиморфизми таҳлили ИЛ-28В ОПН rs12979860 гени келтирилган: СС – 31,3%, СТ – 64,2%, ТТ – 4,5%; ИЛ-28В ОПН rs8099917 гени: ТТ - 70%, TG – 30%, GG – аниқланмаган (0%).

4. СС ва но-СС, ТТ ва но-ТТ ҳолатда иммунитетнинг қиёсий таҳлили СС ва ТТ генотиплари учун ижобий ҳолат билан тавсифланди: лимфоцитлар, CD8+Т-лимфоцитлари, ЕКК, IgA, IgM зардобдаги миқдори, МИК3%, CD38+ умумий миқдори ошиши билан. но-СС ва но-ТТ беморлар гуруҳларида CD4+ энг кичик миқдори, CD95+ ва CD23+ нинг ошиши, МИК4% ошиши кузатилган.

5. Но-СС ва но-ТТ генотипларда ИФН-  $\alpha$  нинг ишончли пасайиши, ИФН-  $\alpha$  га антитаналар миқдори ошиши аниқланган. ИФН- $\gamma$  концентрацияси СС ва ТТ генотипли гуруҳларда ошган. ИЛ-2 миқдори СС беморлар гуруҳида 1,6 мартага ошган, ТТ генотипида эса 1,44 мартага ошган. ИЛ-4 но-СС ва но-ТТ гуруҳларда 1,6 ва 1,8 мартага ишончли ошган. ИЛ-6 нинг максимал кўрсаткичи но-СС ва но-ТТ ССВГ беморлари гуруҳларида 1,3 ва 1,4 марта ошиши кузатилган. ФНО-альфа даражаси но-ТТ беморлар гуруҳларида 1,4 мартага юқори бўлган.

6. БВЖ ва но-БВЖ беморлари иммунитетининг ҳолати қийсланиши шуни кўрсатдики, но-БВЖ бўлган беморларга CD4+ лимфоцитлари, ИРИ камайиши, CD95+, CD16+, МИК4% ошиши, ИФН-  $\alpha$  , ИФН- $\gamma$  камайиши, ИФН- $\alpha$  , ИЛ-4, ИЛ-6 га антитаналари ошиши хос бўлган. БВЖ бўлган беморларга CD38+ ошиши, зардобдаги IgA, МИК3%, ИЛ-2 кўрсаткичлари ошиши, ИФН- $\alpha$  ва ИФН- $\gamma$  кўрсаткичлари меъёрда бўлиши хос бўлган. ВҚТ даги но-БВЖ Тх2 функциясининг Тх1 дан устунлиги билан уйғун келган, бу ҳолат Но-БВЖ да ИЛ-4, ИЛ-6 ошиши, CD4+ ва ИРИ камайишида намоён бўлган.

7. БВЖ бўлган ССВГ беморларида ВҚТ динамикасидаги иммунитетининг ҳолати ВҚТ нинг бошланғич муддатларида лейкоцитлар умумий миқдори ва лимфоцитлар умумий сони камайиши билан тавсифланди. CD3+, CD4+, ИРИ минимал кўрсаткичлари беморлар гуруҳларида ВҚТ нинг 9 ойида қайд этилган. CD95+ ва CD23+ лимфоцитларининг фаоллашиш маркерларининг юқори кўрсаткичлари ВҚТ нинг д/гача, CD38+ эса ВҚТ нинг якунида аниқланган. IgG ва IgM юқори кўрсаткичлари ВҚТ нинг 9 ва 12 ойларида кузатилган. МИК4% энг юқори кўрсаткичи д/гача ва ВҚТнинг 3 ойида қайд этилган.

ИФН- $\alpha$  д/гача меъёрга нисбатан пасайиши, кейинроқ эса ВҚТнинг 12 ойида 3,4 мартага ошиши кузатилган. БВЖ да ИФН- $\alpha$  га антитаналар 1,8 мартага, но-БВЖ эса 2,8 мартага ошган. БВЖ да ИФН- $\gamma$  2,4 мартага, но-БВЖ да – 1,1 мартага ошган. БВЖ да ИЛ-2 1,5 мартага, но-БВЖ да эса – маҳсулнинг камайиши меъёрдан 1,3 мартага тенг бўлган. ИЛ-4 нинг максимал кўрсаткичи ВҚТ нинг 9 ойида қайд этилган ва кейинроқ зардобдаги концентрацияси пасайган. БВЖда ИЛ-6 меъёрдан 1,4 мартага ошган, но-БВЖда 2,4 мартага ошган.

8. ССВГ беморлар гуруҳларида ВҚТ динамикасида но-БВЖда ВҚТнинг 9 ойида CD3+ ва CD4+, ИРИ миқдорлари ишончли камайиши; ВҚТ нинг 6 ойида CD8+ ошиши; ВҚТ нинг 1 ва 9 ойларида CD16+ ошиши, CD95+ ва CD38+ фаоллашиши; IgA д/гача ва ВҚТ нинг 9 ойида ошиши; МИК3% д/гача ошиши кузатилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И  
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

---

**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**АДИЛОВ ДЖАМШИД ГАЙРАТОВИЧ**

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ПРОТИВОВИРУСНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

**ТАШКЕНТ-2019**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc/Tib129**

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) 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:** **Исмаилова Адолат Абдурахимовна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна**  
доктор медицинских наук

**Ахмедова Холида Юлдашевна**  
доктор медицинских наук

**Камилов Фарход Хайдарович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** **Научно-исследовательский институт  
Фундаментальной и клинической иммунологии  
(Россия)**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2019 года).

**Т.У. Арипова**

Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук,  
профессор, академик

**З.С. Камалов**

Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А. Батырбеков**

Заместитель председатель научного семинара  
при научном совете по присуждению ученых степеней  
доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Вирусные гепатиты и их осложнения остаются значимыми медицинскими и социальными проблемами в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...из-за вирусного гепатита С и его осложнений каждый год погибают более 500 тысяч человек, около 200 млн. человек или 3% населения инфицированы HCV - инфекцией. В год инфицируются 3-4 млн человек»<sup>1</sup>. «HCV-инфекция в 70% случаев переходит в хроническую форму, в 40% - приводит к циррозу печени и в 60% случаев становится причиной гепатоцеллюлярного рака»<sup>2</sup>. Отсутствие вакцины против вируса С, быстрое прогрессирование болезни и появление различных системных изменений в клинике заболевания требует разработать эффективные методы лечения.

В мире особое внимание уделяется выявлению этиологии вирусных гепатитов, диагностированию заболевания на ранних стадиях на основе иммуногенетических исследований; научным исследованиям, предусматривающих совершенствование методов лечения и профилактики. В этом плане определение полиморфизма гена *ИЛ-28В*; определение в различных генотипах биохимических и иммунологических показателей, определение количества медиаторов острого воспаления в развитии тяжелых осложнений - цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака, разработка методов ранней диагностики и лечения заболевания, определение новых генетических маркеров, применение препаратов генной инженерии в лечении и совершенствование системы реабилитации остаются непоколебимыми направлениями научных исследований. Ранняя диагностика генов, относящихся к HCV-инфекции, определение показателей иммунитета, а также назначение необходимых лечебно-профилактических мероприятий считаются глобальными проблемами, стоящими перед специалистами этой сферы деятельности.

В нашей стране в целях социальной защиты населения и совершенствования системы здравоохранения проводятся эффективные мероприятия по лечению и предупреждению вирусных гепатитов<sup>3</sup>. В пятиэтапной стратегии развития Республики Узбекистан на 2017–2021 гг. поставлены задачи на «...улучшение качества и удобства оказания населению медицинского и медико-социального обслуживания, формирование здорового образа жизни среди населения, на основе укрепления материально - технической базы медицинских учреждений еще более реформировать сферу здравоохранения, в первую очередь, являющееся его ведущим звеном, систему скорой и экстренной медицинской помощи»<sup>4</sup>. В этом отношении укрепление здоровья населения,

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2014.

<sup>2</sup> Майер К.П., 1999; Manns M., 2002; Alberti A. et al., 2003

<sup>3</sup><http://www.minzdrav.uz>

<sup>4</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 2017 г. 7 февраля «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

в особенности, разработка современных методов диагностики и лечения вирусных гепатитов, имеет важное значение.

Данная диссертация в определенной степени служит для выполнения задач, поставленных в указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и его Постановлении № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в Постановлении Кабинета Министров Республики Узбекистан за № 537 от 24 июля 2017 года «О дополнительных мерах по предупреждению распространения инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан» и будет в определенной мере служить выполнению задач, предусмотренных в других нормативно-правовых актах.

**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».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>5</sup>.** Научные исследования, направленные на определение иммуногенетических признаков ответа против вируса при хроническом вирусном гепатите С проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Clinic of the Goethe University Frankfurt (Германия), Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses (Италия), Department of Medical Biochemistry; Department of Internal Medicine; Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Suez Canal University, King's College (Великобритания), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (США), НИИ Фундаментальной и клинической иммунологии (Россия), НИИ Медицинских проблем Севера (Россия), НИИ Вирусологии; Институт Иммунологии и геномики человека (Узбекистан).

В мире получены ряд следующих научных результатов по разработке определения иммуногенетических механизмов ответной реакции против вируса хронического вирусного гепатита С, а также новых методов диагностики и лечения: определены участвующие в репликации вируса ферменты, не связанные со структурой вируса С (NS2, NS3, NS4, NS5) – (La Jolla Institute for Allergy and Immunology, США)<sup>6</sup>; определены гены core, E1 и E2, относящийся к структуре вируса С (Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses, Италия)<sup>7</sup>; определены более 12 видов генотипов инфекции HCV (Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Suez Canal University, King's College, Великобритания)<sup>8</sup>;

<sup>5</sup> [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease); [www.who.int/mediacentre](http://www.who.int/mediacentre); [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) и на основе других источников.

<sup>6</sup> M. Sillanpää et al., 2009; M. Rafik et al., 2016

<sup>7</sup> S. Kamili et al., 2012; Jacqueline K Flynn et al., 2014

<sup>8</sup> F. Lechner et al., 2000; J. Grebely et al., 2013



обоснована взаимосвязь между эффективностью лечения против HCV-инфекции и количеством ИЛ-2 и ИФН-γ (Clinic of the Goethe University Frankfurt, Германия); доказана связь с балансом количества цитокинов Th1 и Th2 при лечении хронического вирусного гепатита С (НИИ Фундаментальной и клинической иммунологии, Россия).

В мире ведутся ряд исследовательских работ, в том числе по следующим стойким направлениям, по определению иммунопатогенетических признаков ответной реакции против вируса хронического гепатита С, по лечению и прогнозированию заболевания, в целях улучшения клинических симптомов и повышения эффективности профилактики: определение влияния полиморфизма различных генов на хронический гепатит С; определение сывороточных маркеров при циррозе печени; производство лекарственных препаратов, непосредственно влияющих на вирус при вирусных гепатитах; определение распространения генотипов хронического гепатита С на географических территориях, разнообразности среди популяций и клинических признаков, разработка методов ранней диагностики и лечения заболевания, использование препаратов генной инженерии при лечении и усовершенствование системы реабилитации.

**Степень изученности проблемы.** По данным ВОЗ 3% населения мира заражены вирусом хронического гепатита и каждый год регистрируются более 4 млн новых случаев заболевания (Thompson A.J., 2012). В мире наблюдается высокий риск хронизации вирусного гепатита С и состояния, требующие трансплантации - развитие заболевания в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак с продолжительностью жизни менее 5 лет (Ge, D., 2014). Известно, из-за осложнений ВГС каждый год умирают более 500 тысяч человек (Жданов К.В., 2014). Кроме этого, известно, не существует специального средства вакцинации против вируса гепатита С, но в настоящее время активно ведутся исследования по созданию вакцины.

Считаясь социальной проблемой, хронический гепатит С, проявляется снижением работоспособности заболевших, повышением риска развития депрессии, увеличением расходов на лечение и, конечно же, учащением случаев смерти (Venegas M., 2012).

За последние десять лет наблюдается формирование системных процессов в ряду аутоиммунных заболеваний, не поддающихся стандартному лечению, на фоне вируса хронического ВГС (Berden F.A., 2014). По прогнозам ВОЗ в следующие 10-20 лет ожидается увеличение количества пациентов с циррозом печени на 60%, с гепатокарциномой - на 68%, с декомпенсированной печенью - на 28% и смерти в 2 раза больше (13 февраля 2011 год, Syrsa V с соавторами, 2005).

Кроме того, необходимо сказать, во время назначения противовирусной терапии (ПВТ) наблюдается высокая степень побочных реакций и в 40% случаев ПВТ становится неэффективной (Abe H., 2013).

В последние годы стал известен генетический маркер, который дает возможность предсказывать результат ПВТ - это полиморфизм гена ИЛ-28, определяющий степень чувствительности иммунной системы к стимуляции с

интерфероном. Известно, что большое значение имеет определение данного маркера в динамике ПВТ у пациентов с ХВГС, у которого одногенотипический вирус гепатита С (Ge D., Fellay J., Thompson A.J., 2012; Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. et al., 2015). Вышеуказанные данные подтверждают, что определение формирования иммунопатогенетических механизмов ответной реакции против вируса у пациентов с ХВГС на фоне ПВТ является глобально и практически важной.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Исследование диссертации производилось соответственно планам работ Института иммунологии и геномики человека в ходе проектов по темам: ФА-Ф6-Т093 «Иммуногенетические механизмы резистентности к противовирусной терапии и их связь с фенотипическими изменениями у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С» (2012-2016 гг.) и АЕ10-Т092 «Модернизация методов лабораторного определения нехарактерных факторов иммунной системы и применение их в диагностировании вторичных иммунодефицитов» (2012-2013 гг.)

**Цель исследования** определение иммуногенетических признаков ответной реакции против вируса при хроническом вирусном гепатите С.

**Задачи исследования:**

на основе ретроспективного анализа оценить состояние клинического течения и иммунологических показателей хронического вирусного гепатита С на фоне его лечения;

до начала ПВТ у пациентов с ХВГС определить изменения иммунологических показателей и клинического течения болезни;

определить полиморфизм гена *ИЛ-28В* у здорового слоя населения и у больных с ХВГС;

оценить изменения иммунологических показателей ХВГС в динамике противовирусного лечения;

определить иммунопатогенетические состояния развития устойчивых и неустойчивых вирусологических ответов у больных с ХВГС.

**Объектом исследования** явились 235 больных с диагнозом хронический вирусный гепатит С и 160 здоровых людей.

**Предметом исследования** служила периферическая кровь человека и ее сыворотка для клинического и иммуногенетического анализа.

**Методы исследования.** Использовались общеклинические, серологические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С устойчивый и неустойчивый вирусологический ответ развивается в зависимости от генотипа вируса гепатита С;

у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С определена связь клинического течения и изменения иммуногенетического состояния в период противовирусного лечения;

у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до и в период противовирусного лечения определена связь между показателями клеточного звена иммунной системы и изменением количества цитокинов;

впервые у здоровых и больных ХВГС определены полиморфизм гена *ИЛ-28В*, его часто встречающиеся аллели и гаплотипические ассоциации;

доказана взаимосвязь между наличием генов локусов *rs12979860* и *rs8099917* гена *ИЛ-28В* и иммунологическими изменениями в развитии устойчивых и неустойчивых вирусологических ответов до начала лечения и в его динамике;

#### **Практические результаты исследования:**

доказаны наличие трех генотипов вируса у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, а также развитие устойчивых и неустойчивых вирусологических ответов, связанных с генотипом;

обоснована необходимость определения взаимосвязи между полиморфизмом гена *ИЛ-28В* и иммунологическими показателями при вирусном гепатите С;

доказана, что оценка устойчивых и неустойчивых вирусологических ответов должна быть основана на эффективности противовирусного лечения при вирусном гепатите С;

усовершенствованы методы патогенетически обоснованной ранней диагностики осложнения вирусного гепатита С.

**Достоверность результатов исследования** объясняется использованными подходами и методами, соответствием теоретических данных с полученными результатами, правильностью исследований с точки зрения методологии их ведения, достаточным количеством пациентов, обработкой результатов исследования методом статистического анализа, а также, сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными данными, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научное значение результатов исследования - определение иммуногенетического ответа против вируса при вирусном гепатите С создает фундамент для ведения глубоких исследований в республике в будущем. Связь между показателями клеточного звена иммунной системы и изменением количества цитокинов, полиморфизм гена *ИЛ-28В*, его часто встречающиеся аллели и гаплотипические ассоциации и их взаимосвязь с развитием устойчивых и неустойчивых вирусологических ответов при болезни объясняется получением возможности открыть новые стороны патогенеза этой патологии.

Научное значение результатов исследования - доказано наличие трех генотипов вируса у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, а также развитие устойчивых и неустойчивых вирусологических ответов, связанных с генотипом, необходимость определения взаимосвязи между полиморфизмом гена *ИЛ-28В* и иммунологическими показателями при клиническом течении вирусного гепатита С, оценка вирусологических

ответов должна быть основана на эффективности противовирусного лечения. Патогенетически обоснованный усовершенствованный метод ранней диагностики хронического гепатита С объясняется тем, что он дает возможность предупредить развитие осложнений, уменьшить рецидив заболевания, повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных результатов исследования по разработке определения иммуногенетических механизмов ответной реакции против вируса при хроническом вирусном гепатите С, новых методов диагностики и лечения:

утверждена методическая рекомендация «Взаимосвязь клиничко - лабораторных и вирусологических показателей полиморфизма гена *ИЛ-28В* при хроническом вирусном гепатите С» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/№143 от 12 июня 2018 года). Данная методическая рекомендация служит для ранней диагностики хронического вирусного гепатита С, получения информации о патогенезе и клинике болезни, а также предупреждения возникающих осложнений заболевания;

утверждена методическая рекомендация «Дифференцированный метод лечения хронического вирусного гепатита С» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/№313 от 23 ноября 2018 года). Данная методическая рекомендация служит для иммунологической диагностики больных хроническим вирусным гепатитом С, предсказания течения заболевания и своевременного применения мер;

утверждена методическая рекомендация «Клиничко-иммунологические свойства динамики противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С» (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/№222 от 4 декабря 2018 года). Данная методическая рекомендация служит для прогнозирования тяжести посредством клиничко-иммунологического диагностирования, течения заболевания, раннего начала лечения и предупреждения осложнений пациентов с хроническим вирусным гепатитом С;

полученные научные результаты по созданию новых методов диагностики и лечения, определению иммуногенетических механизмов ответа против вируса ХВГС внедрены в систему здравоохранения, в частности в практическую деятельность отделения хронических вирусных инфекций НИИ эпидемиологии, микробиологии инфекционных заболеваний, кафедры детских инфекционных и паразитарных заболеваний Института усовершенствования врачей и научного центра иммуноген-тест диагностирования (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/№222 от 4 декабря 2017 года). Внедренные результаты улучшают качество медицинской помощи, дают возможность для экономической эффективности за счет укорочения периода стационарного лечения больных, улучшения качества жизни пациентов, уменьшения осложнений, удлинения периода ремиссии заболевания посредством применения новых методов диагностики и лечения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 международных и 3 республиканских научно-практических форумах.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации всего 30 научных работ, из которых опубликованы 13 статей (в частности 10 из них в республиканских и 3 в зарубежных журналах) в рекомендованных научных публикациях Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для издания основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести разделов, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 192 страницы.

## **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 практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современное состояние вопроса об иммуногенетических аспектах противовирусного ответа при ХВГС на фоне противовирусной терапии (обзор литературы)»** диссертации проанализированы современные представления о возможностях противовирусной терапии, и об основных аспектах иммунопатогенеза ХВГС. Представлены основные иммунологические механизмы формирования противовирусного клинического и иммунного ответа на действие ПВТ в комбинации пегилированного интерферона и рибавирина. Подробно описаны основные иммунологические механизмы патогенеза ХВГС, цитокины, клеточные и гуморальные параметры иммунитета.

Во второй главе **«Клиническая характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** диссертации описаны клинические, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, иммунологические, вирусологические и генетические исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Сбор материала осуществлялся в рамках государственного фундаментального гранта Института иммунологии АНРУз, ФА-Ф6-Т093 «Имуногенетические механизмы резистентности к противовирусной

терапии и их взаимосвязь с фенотипическими изменениями у больных с хроническими вирусными гепатитами В и С» (2012-2016гг).

Материалом исследования явились: ретроспективный анализ анкет 115 пациентов ХВГС в динамике ПВТ; основная группа больных, обследованных в динамике ПВТ (120 пациентов ХВГС); 100 здоровых лиц узбекской популяции для генетических исследований; 60 практически здоровых лиц для клинических и иммунологических исследований. Проанализированы данные 115 больных ХВГС, получивших ПВТ за период 2011-2013гг.: основные вирусологические, биохимические, гематологические и иммунологические показатели больных ХВГС на разных сроках ПВТ (д/л, на 3, 6, 9 и 12 месяцах лечения, на 6 мес после окончания ПВТ). Мужчин - 55 (47%), женщин – 62 (52,99%). Средний возраст больных ХВГС – 39,8±4,1. Основная группа 120 больных ХВГС: из них 48 (40%) мужчин и 72 (60%) женщин. Средний возраст составил 36,5±0,7 лет. Преобладали лица молодого возраста (83%) в возрасте 20-40 лет. Всем больным ХВГС также проведены клинико-лабораторные, инструментальные методы исследования, вирусологические, иммунологические и генетические. Все пациенты находились на разных сроках ПВТ (д/л, на 3, 6, 9 и 12 месяцах, п/л и через 6 мес. катамнеза). Пациенты с ХВГС были с репликативной стадией заболевания (ПЦР-позитивные), ранее пациенты не получали ПВТ. Вирусологические и генетические исследования выполнялись в НДЦ «Иммуноген-тест», под руководством д.м.н. Хегай Т.Р. Расшифровка генетических исследований представлены на рис.1.

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с устойчивостью к лечению хронического гепатита С (ХГС) интерфероном и рибавирином.

ПОЛИМОРФИЗМ: ГЕН, ЗАМЕНА [ОБОЗНАЧЕНИЕ В NS5I]	ГЕНОТИП	ВОЗМОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА
IL28B C>T [rs12979860]	C/C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Возможно спонтанное разрешение инфекции</li> <li>■ Около 80% пациентов с ХГС отвечают на лечение</li> <li>■ Характерна высокая вирусная нагрузка</li> </ul>
	C/T	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20-40% пациентов с ХГС отвечают на лечение</li> </ul>
	T/T	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20-25% пациентов с ХГС отвечают на лечение</li> </ul>
IL28B T>G [rs8099917]	T/T	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Возможно спонтанное разрешение инфекции</li> </ul>
	G/T	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Сниженный ответ на терапию интерфероном и рибавирином</li> </ul>
	G/G	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Низкий ответ на терапию интерфероном и рибавирином</li> </ul>

**Рис. 1. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с устойчивостью к лечению ХВГС ИФН и рибавирином**

Были использованы ИФН-препараты: Пегинтрон (пегИФН-альфа-2b) и Пегасис (ПегИФН-alfa-2a) согласно инструкции.

В третьей главе «Характеристика больных ХВГС (ретроспективный анализ)» диссертации представлены клинико-лабораторные особенности

течения ХВГС. Материалом для исследования послужил ретроспективный анализ данных 115 больных. проанализированы данные больных на разных сроках ПВТ (до лечения, на 3, 6, 9 и 12 месяцах, а также в зависимости от лиц с УВО и не-УВО через 6 месяцев катамнеза). У всех больных отмечена высокая репликация вируса в периферической крови до лечения. Активность процесса и подтверждение диагноза было проведено ПЦР РНК в сыворотке крови больных. Анализ полученных результатов показал, что при изучении генотипа больных ХВГС было выявлено, что из 115 пациентов 1 генотип был выявлен у 90 больных (77,6%), 2 генотип – у 7 (6,4%) и 3 генотип – у 18 больных (16%). Согласно анкетам, основными жалобами до начала лечения явились: общая слабость – 52,5%, повышенная утомляемость – 39,6%, тяжесть и тупая боль в правом подреберье – 42%, головная боль – 19,0%, головокружения – 6,2%, эмоциональная неустойчивость – 28,3%, нарушение сна – 13,8%, кожный зуд – 8%. Выявлены следующие клинические синдромы: астеновегетативный – 80,5%, диспептический – 34,5%, артралгические – 15,8%, смешанный – 16%. Так, наиболее часто встречающейся жалобой оказалась слабость, повышенная утомляемость, тупые боли в правом подреберье, диспептические расстройства, артралгии и миалгии. Все больные получали ПВТ ИФН-терапию в комбинации с рибавирином. Причем, из 115 больных 39,3% (46) получали пегасис и 61% (69) - пегинтрон. С целью большего понимания эффективности ПВТ терапии и учитывая клиническую целесообразность, согласно литературным данным, больные ХВГС были разделены на 2 группы: с 1 генотипом и не 1-м генотипом. Согласно инструкции ПВТ, курс ПВТ у больных с 1 генотипом составил 48 недель, у больных не-1 генотипом – 24 недели.

Согласно рекомендациям существуют клинические вирусологические критерии оценки эффективности ПВТ: быстрый вирусологический ответ (БВО) - через 4 недели ПВТ; ранний вирусологический ответ (РВО) – на 12 неделе ПВТ; ответ в конце лечения - отсутствие детекции РНК ВГС по окончании полного курса ПВТ; устойчивый вирусологический ответ (УВО) - отсутствие детекции РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения. При изучении анкет больных, было установлено, что у больных 1 генотипом вируса гепатита С, вирусная нагрузка была достоверно выше в сравнении с пациентами не-1 генотипом ( $p < 0,05$ ). На 4 неделе ПВТ больных ХВГС с 1 генотипом, БВО достигнут в 46,5%. А в группе лиц не-1 генотипом БВО наблюдался в 62%. При этом трансаминазы нормализовались в группе 1 генотипом у 55%, а в группе не-1 генотипом у 66,7%. На 12 неделе РВО отмечается увеличение количества больных, отвечающих на проводимую ПВТ. Так, на 12 неделе уровень трансаминаз в группе больных 1 генотипом был в пределах нормальных значений у 73% больных, а в группе не-1 генотипом - у 86% больных. РВО достигнут в группе 1 генотипом в 56,4%, а в группе больных не-1 генотипом – в 90,5%. На 24 неделе ПВТ 21 больной ХВГС не-1 генотипом завершили лечение. Выявленные результаты показали, что на сроке 24 неделе у всех больных отмечалось отсутствие в сыворотке крови РНК ВГС.

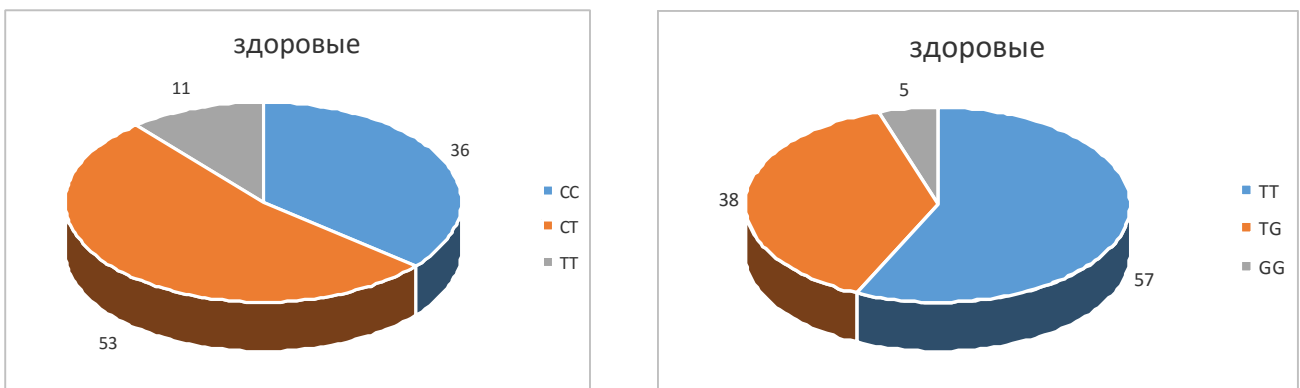
На 24 неделе больные 1 генотипом продолжили ПВТ. В группе больных 1 генотипом уровень трансаминаз нормализовался у 83%. А РНК ВГС не определялся в 80% больных. На 48 неделе ПВТ в группе больных ХВГС 1 генотипом отмечалось: ВО был достигнут у 52 (73,3%). Уровень трансаминаз нормализовался у 64 (90%) больных. Таким образом, результаты показали, что в группе больных ХВГС не-1 генотипом, прошедшим курс ПВТ 24 недели в конце ПВТ наблюдается достижение вирусологического ответа у всех больных, причем у 20 больных из 21 наблюдается нормализация трансаминаз, что составило 95,2%. Что касается больных ХВГС 1 генотипом, ВО наблюдается в 73,3% случаев, а нормализация трансаминаз в 90% случаев. Через 6 месяцев после окончания ПВТ, данные на больных ХВГС с УВО и не-УВО у больных 1 генотипом и не-1 генотипом (имеющиеся данные из анкет) показали, что УВО зафиксировано у 64,9% больных с 1 генотипом и у 82,4% не-1 генотипом. Таким образом, из ретроспективных данных выявлено, что 1 генотип ВГС выявлен в 77,6% случаях, 2 генотип – в 6,4% и 3 генотип – в 16% случаях. У лиц ХВГС 1 генотипом УВО установлен у 65% больных, а не УВО – у 35%. У лиц ХВГС не 1 генотипом УВО выявлен у 82,4% больных, а не УВО – у 17,6%.

Оценка клинико-лабораторных показателей периферической крови больных ХВГС на фоне ПВТ (ретроспективный анализ) показало, что у 84% больных с ХВГС до начала ПВТ наблюдались изменения со стороны биохимических показателей, тогда как гематологических отклонений практически не обнаружено. Выраженные изменения некоторых параметров крови были отмечены в основном в динамике ПВТ. Были проанализированы данные больных ХВГС с 1 генотипом и не 1 генотипом до начала ПВТ. Так, в группе больных 1 генотипом ВГС, содержание общего билирубина достоверно выше в 2 раза по сравнению лиц не-1 генотипом ( $p < 0,05$ ). В 2,3 раза повышено содержание АЛТ и АСТ ( $p < 0,001$ ) в сравнении между группами. Анализ уровня тимоловой пробы выявил, что в группе больных 1 генотипом ВГС, тимоловая проба оказалась достоверно высокой в 3,5 раз по сравнению с данными больных не-1 генотипом ВГС ( $p < 0,05$ ). В анкетах больных ХВГС имелись иммунологические исследования, которые были проанализированы. Так, благодаря ретроспективному анализу удалось выявить, что для больных ХВГС с 1 генотипом ВГС характерно достоверное повышение числа лейкоцитов, общего числа лимфоцитов, достоверное снижение относительного числа CD3+-лимфоцитов, CD4-клеток, достоверное повышение относительного числа CD8+-Т-цитотоксических лимфоцитов, снижение ИРИ, повышение CD16+ ЕКК, повышенная экспрессия CD38+ и CD95+, наибольшее содержание IgG и IgA, ЦИК 3% и 4%.

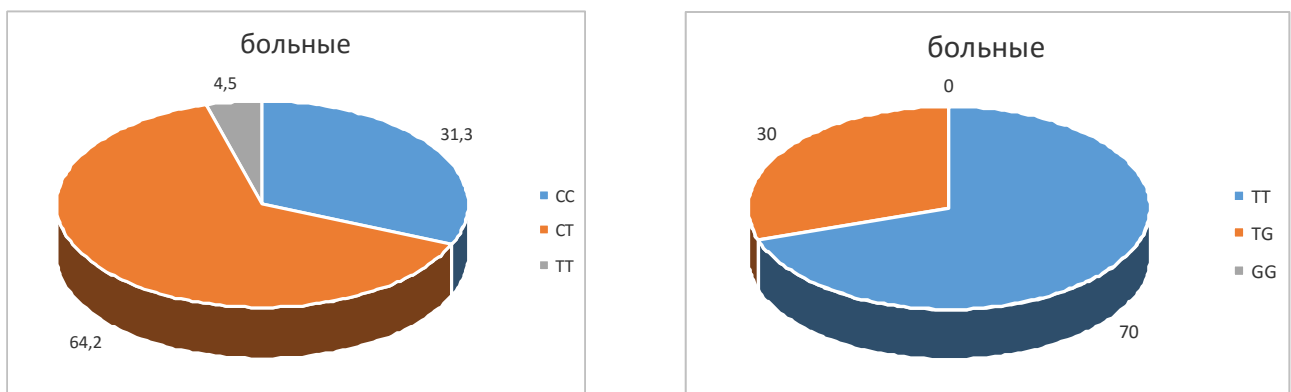
В четвертой главе **«Клиническая и иммуногенетическая характеристика больных ХВГС (основной материал исследования)»** диссертации представлены результаты основных клинико-иммунологических методов исследования основной группы больных ХВГС на фоне динамики ПВТ. Как было сказано выше, всего было обследовано в основной группе 120



больных ХВГС. Из них 48 (40%) мужчин и 72 (60%) женщин. Средний возраст больных  $36,5 \pm 4,1$  лет. Из 120 больных ХВГС полный курс ПВТ закончили 91 пациент (75,8%). Из 91 больного ХВГС, было 69 больных ХВГС 1 генотипом и 22 больных ХВГС не-1 генотипом ВГС. Анализ встречаемости генотипов ВГС в основной группе больных ХВГС показал, что 1 генотип ВГС выявлен в 79%, 2 генотип – в 8% и 3 генотип – в 13%. Средний возраст больных ХВГС 1 генотипом составил  $34,8 \pm 4,2$  года, не-1 генотипом  $39,2 \pm 3,64$  года. Согласно инструкции назначения ПВТ Пегасисом и Пегинтроном, курс ПВТ у больных ХВГС 1 генотипом составил 48 недель, у больных не-1 генотипом – 24 недели. Комбинированная ПВТ включала пегилированный ИФН- $\alpha 2a$  по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и РБВ 800-1200 мг, получали внутрь ежедневно в течении 24-48 недель (в зависимости от генотипа вируса и массы тела).



**Рис. 2. Частота встречаемости ОПН rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В среди практически здоровых лиц (генотипы, %)**



**Рис. 3. Частота встречаемости ОПН rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В у больных ХВГС (генотипы, %)**

Нами поставлена цель проанализировать ценность генетических полиморфизмов гена ИЛ-28 в локусах rs8099917 и rs12979860 для оценки прогноза эффективности ПВТ, которая является золотым стандартом терапии ХВГС. С этой целью проведено исследование генетических полиморфизмов гена ИЛ-28В у больных ХВГС до начала ПВТ. Как известно, современная ПВТ ХВГС позволяет добиться эрадикации вируса, предотвратить развитие

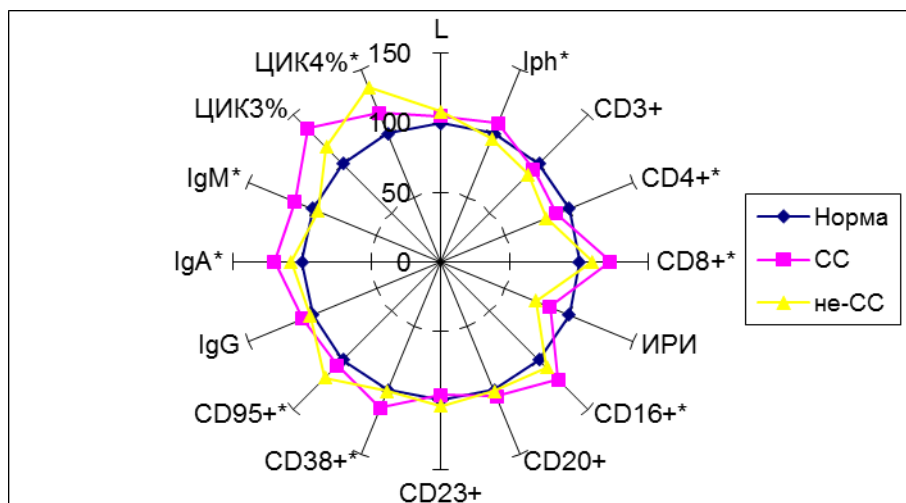
таких тяжелых осложнений, как ЦП, ГЦР и сохранить трудоспособность, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL). Для начала были изучены генотипы гена ИЛ-28В в нашем регионе среди здорового населения. Проведенный анализ генетических исследований в здоровой популяции по двум аллелям показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В, встречаемость генотипов была следующей: СС – 36%, СТ – 53%, ТТ- 11%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 57%, ТG – 38%, GG–5%. Полученные результаты представлены на рисунке 2. Следовательно, наиболее часто встречающимися генотипами гена ИЛ-28В в здоровой популяции по локусу rs12979860 является генотип СТ – 53% случаев, а по локусу rs8099917 – генотип ТТ - 57%.

Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе больных ХВГС показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 31,3%, СТ – 64,2%, ТТ – 4,5%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 70%, ТG – 30%, GG – не выявлен (0%). Следовательно, наиболее часто встречающимися генотипами гена ИЛ-28В среди обследованных лиц ХВГС по локусу rs12979860 является генотип СТ – в 64,2% случаев, а по локусу rs8099917 - генотип ТТ - 70%. Полученные результаты представлены на рисунке 3. Таким образом, анализ показал, что в здоровой популяции ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 36%, СТ – 53%, ТТ- 11%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 57%, ТG – 38%, GG – 5%. Следовательно, наиболее часто встречающимися генотипами гена ИЛ-28В в здоровой популяции по локусу rs12979860 является генотип СТ – 53% случаев, а по локусу rs8099917 - генотип ТТ - 57%. Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе больных ХВГС показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 31,3%, СТ – 64,2%, ТТ – 4,5%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 70%, ТG – 30%, GG – не выявлен (0%). Следовательно, наиболее часто встречающимися генотипами гена ИЛ-28В среди обследованных лиц ХВГС по локусу rs12979860 является генотип СТ – в 64,2% случаев, а по локусу rs8099917 - генотип ТТ - 70%.

Анализ лиц с ХВГС в зависимости от верификации 1 генотипа и не 1 генотип показал следующие различия. Анализ проведен с учетом разделения больных на 2 группы: 1 генотипом и не-1 генотипом. Исходя из этого деления, нами проанализированы иммуногенетические маркеры больных ХВГС в зависимости от генотипов вируса гепатита С. Среди лиц ХВГС с 1 генотипом ВГС встречается СС в 32% случаев, а не-СС – 68%. ТТ – 53%, не-ТТ - 47%. При не-1 генотипе ВГС наблюдается следующая картина: СС выявлен в 23% случаев, не-СС – 77%. ТТ – 56%, не-ТТ - 44%. Так, в группе здоровых лиц распределение генотипов гена ИЛ-28 следующим образом: СС составил 36%, не-СС – 64%. ТТ составил 57%, не-ТТ – 42%. Следовательно, среди лиц ХВГС с 1 генотипом ВГС встречается СС в 32% случаев, а не-СС – 68%. ТТ – 53%, не-ТТ - 47%. Учитывая аналитическую целесообразность работы, все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от 1-го или не-1 генотипов ВГС, т.е. пациенты с 1 генотипом и не-1 генотипом. Такому решению пришли в связи со значительным неоднородным материалом, полученным в ходе работы и с ознакомлением

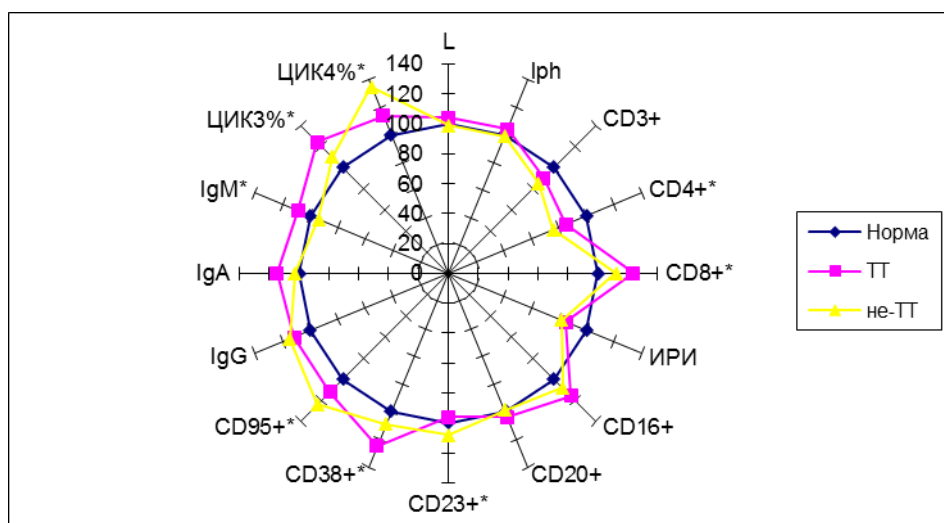
современной литературы, в которой представлены достаточно удобные деления больных на группы. Также, поводом для такого деления явилось то, что в нашей популяции наиболее распространен 1 генотип ВГС, и по данным литературы известно, что исследование полиморфизма гена ИЛ-28 наиболее важен и актуален в прогностическом течении для генотипа 1 ВГС. Согласно литературным данным и с целью выявления наиболее важных аналитических факторов исследования, больные ХВГС после проведения генетических исследований и в зависимости от генотипов ВГС, больные были разделены дополнительно еще на 4 подгруппы: генотипы гена ИЛ-28 СС и не-СС по ОПН rs12979860; 2 группа - генотипы гена ИЛ-28 ТТ и не-ТТ по ОПН rs8099917. На основании такого деления, были проанализированы иммунологические показатели больных ХВГС с 1 генотипом ВГС в зависимости от распределения генотипов гена ИЛ-28В. Ниже будут представлены основные параметры клеточного и гуморального иммунитета, интерфероновый и цитокиновый статус. Изучение основных иммунологических маркеров у больных ХВГС до назначения ПВТ в зависимости от генотипов гена ИЛ-28В, позволило выявить несмотря на различные аллели гена ИЛ-28В однонаправленные изменения, которые были характерны как для генотипов СС и не-СС, так и для генотипов ТТ и не-ТТ. Анализ изучения числа лейкоцитов в группе больных ХВГС в зависимости от ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В СС и не-СС показал, что достоверной разницы не наблюдалось. Анализ относительного числа лимфоцитов, выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение лимфоцитов в группе больных генотипом СС по сравнению со значением группы больных не-СС. Далее был изучен иммунофенотип Т-лимфоцитов у пациентов ХВГС, который показал наличие достоверного подавления экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах в обеих группах больных СС и не-СС, но при этом различий между значениями групп не наблюдалось. Видимо, снижение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) было отражением подавления числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD4+. Для больных ХВГС генотипами ИЛ-28В СС и не-СС было характерно достоверное снижение экспрессии CD4+ на Т-лимфоцитах, причем, наименьшая экспрессия была выявлена в группе больных не-СС генотипами гена ИЛ-28В ( $p < 0,05$ ). Так, CD4+ лимфоциты в группе больных генотипом СС составили  $27,3 \pm 0,8\%$ , тогда как в группе больных не-СС -  $24,5 \pm 1,2\%$  при контрольном значении -  $32,7 \pm 0,5\%$ . Анализ цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов, играющих важное значение в патогенезе вирусных гепатитов показал, что относительное число CD8+Т-лимфоцитов было достоверно повышено в обеих группах больных генотипами СС и не-СС ИЛ-28В. Наибольшее значение характерно для больных генотипом СС ИЛ-28В ( $p < 0,05$ ). Так, в группе больных генотипом СС CD8+Т-лимфоциты составили  $29,3 \pm 1,2\%$ , тогда как в группе больных не-СС генотипом -  $25,6 \pm 1,3\%$  при контрольном значении -  $23,7 \pm 0,4\%$ . Результаты представлены на рис.4.

Для генотипа СС гена ИЛ-28 характерно повышение общего числа лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, ЕКК, сывороточного содержания IgA, IgM, ЦИК3%, CD38+. Наименьшая экспрессия CD4+, повышение CD95+, повышение ЦИК4% выявлено в группе больных не-СС.



**Рис. 4. Состояние иммунореактивности больных ХВГС 1 генотипом в зависимости от ОНП rs 12979860 гена ИЛ-28В (СС и не-СС)**

Гуморальное звено иммунитета у больных ХВГС с генотипами СС и не-СС гена ИЛ-28В характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgA и IgM, особенно это было характерно для больных генотипом СС гена ИЛ-28В по сравнению со значениями больных не-СС генотипом. Для генотипа ТТ гена ИЛ-28В характерно повышение лимфоцитов, повышение относительного числа CD8+Т-лимфоцитов, повышение ИРИ, CD38+, повышение содержания IgA и IgM, повышение ЦИК3%. Наименьшая экспрессия CD4+, повышение CD95+ и CD23+, повышение ЦИК4% выявлено в группе больных не-ТТ генотипом гена ИЛ-28В. Представлен анализ клеточных и гуморальных факторов иммунитета больных ХВГС генотипами гена ИЛ-28В ТТ и не-ТТ на рис. 5.



**Рис. 5. Состояние иммунореактивности больных ХВГС 1 генотипом ВГС в зависимости от ОНП rs8099917 гена ИЛ-28В (ТТ и не-ТТ)**

Анализ полученных результатов у больных ХВГС позволил выявить определенные изменения в клеточном звене иммунитета, которые

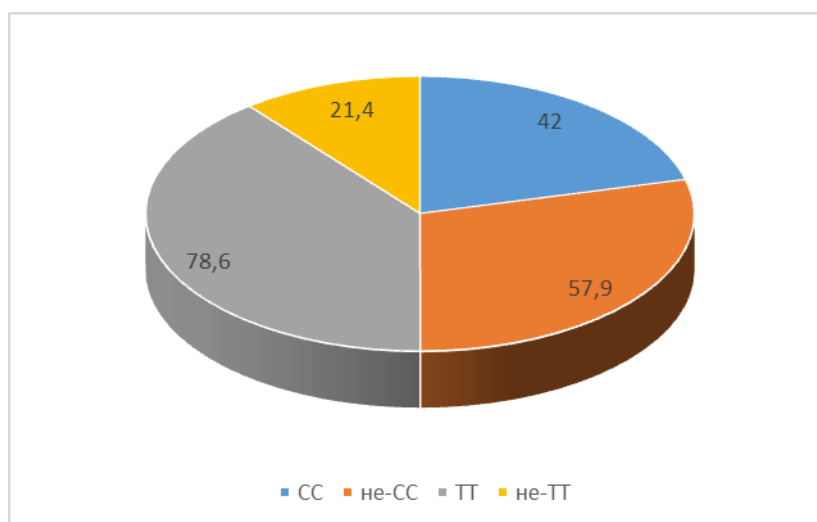
проявились подавлением CD3+Т-лимфоцитов, CD4+Т-хелперов/индукторов, ИРИ, значительным повышением экспрессии CD8+Т-лимфоцитов, CD16+клеток, повышенной экспрессией CD23+, CD38+ и CD95+, со стороны гуморального иммунитета - повышением сывороточных концентраций IgG и IgA, ЦИК, наиболее характерных для ТТ генотипа. Исходя из проанализированных данных видно, что при ХВГС наблюдается выраженный дисбаланс в функционировании клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Гуморальное звено характеризовалось активацией, которое отражено повышением ЦИК3% и 4%, а также дисбалансом основных сывороточных иммуноглобулинов. Следует отметить, что при анализе течения ХВГС в зависимости от генотипов гена ИЛ-28В видно, что со стороны гомозиготных генотипов СС и ТТ наблюдается выраженная активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Выявленный Т-клеточный иммунодефицит объясняется Т-клеточного истощением. Выраженная активация лимфоцитов наиболее выражена при гомозиготных генотипах СС и ТТ гена ИЛ-28В. В то время, пониженная иммунореактивность Т - клеточного звена, которая наблюдается при не-СС и не-ТТ генотипах может рассматриваться как результат нарушения представления антигена АПК, а также как нарушение функциональных свойств Т-клеток, активация которых, видимо затруднена. Изучение состояния основных интерферонов и цитокинов иммунной системы у больных ХВГС в зависимости от генотипов ИЛ-28В показал, что при не-СС и не-ТТ выявлено достоверное снижение ИФН-альфа по сравнению со значениями СС в 1,4 раза, ТТ в 1,5 раз. Так, в группах больных не-СС и не-ТТ сывороточная концентрации ИФН-альфа были наименьшими. По уровню антител к ИФН достоверные различия выявлены между группами больных генотипами СС и не-СС, ТТ и не-ТТ, наибольшие значения антител к ИФН-альфа выявлены в группах больных не-СС и не-ТТ в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Анализ ИФН-гамма в группах больных ХВГС в зависимости от различных генотипов гена ИЛ-28В выявил, что в группах больных СС и ТТ уровень сывороточного ИФН-гамма был повышен по сравнению со значением контрольной группы и со значениями групп больных не-СС и не-ТТ. У больных генотипами СС и не-СС разница в 1,6 раз, а при ТТ и не-ТТ в 1,4 раза. Изучены цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-альфа.

Уровень ИЛ-2 в группе больных СС был повышен в 1,6 раза по сравнению со значением ИЛ-2 в группе не-СС. Наибольшее значение ИЛ-2 наблюдалась в группе больных генотипом СС. ИЛ-2 у больных ХВГС с генотипом ТТ повышен в 1,44 раза по сравнению со значением группы не-ТТ. Анализ сывороточной концентрации ИЛ-4 позволил выявить достоверное повышение его уровня в группах больных генотипами не-СС и не-ТТ. ИЛ-4 в группе больных ХВГС генотипом СС был повышен в 1,4 раз по отношению к группе не-СС. При сравнении между группами ТТ и не-ТТ достоверной разницы не выявлено. Максимальное значение ИЛ-6 выявлен в группах больных ХВГС не-СС и не-ТТ. Так, ИЛ-6 повышен в группе не-СС в 1,4 раза, а в группе не-ТТ – в 1,5 раза по отношению к группам СС и ТТ.

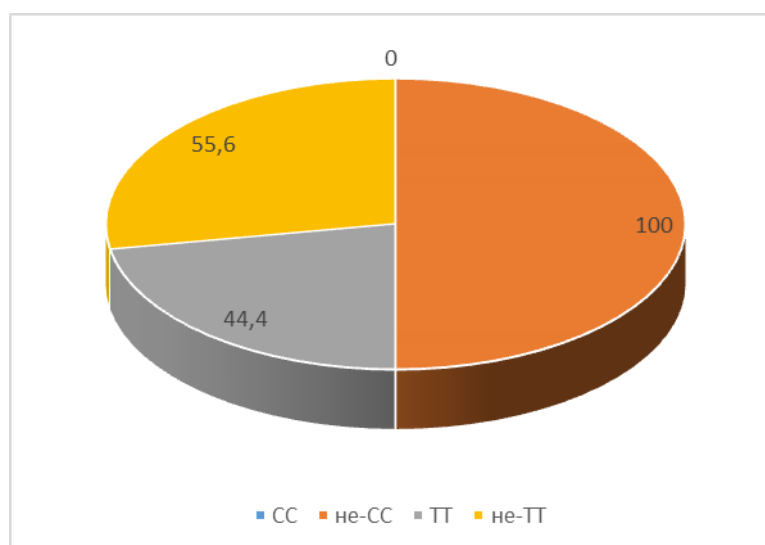
Анализ показал, что сывороточная концентрация ФНО-альфа была повышена во всех исследуемых группах больных ХВГС. Выявлено, что ФНО-альфа был повышен в группе больных генотипом не-ТТ в 1,3 раза по сравнению со значением ТТ.

В пятой главе «Характеристика больных ХВГС УВО и не УВО на фоне ПВТ» диссертации представлены данные больных ХВГС, которые закончили ПВТ в срок и были обследованы на результаты ПВТ, т.е. пациенты, у которых сформировался УВО и не сформировался УВО. В связи с этим, пациенты были разделены на 2 группы: с УВО и не-УВО.

Представлены рисунки 6 и 7 по распределению генотипов гена ИЛ-28В в зависимости от формирования УВО и не-УВО. Как показано, среди лиц с УВО генотипы гена ИЛ-28В распределены следующим образом: генотип СС встречается в 42% случаев, не-СС – в 57,9%; ТТ – в 78,5%, не-ТТ – в 21,4%. Среди лиц с не-УВО генотипы гена ИЛ-28В: генотип СС встречается в 0% случаев, не-СС – в 100%; ТТ – в 44,4%, не-ТТ – в 55,6%.



**Рис. 6. Распределение генотипов гена ИЛ-28 у лиц 1 генотипом с УВО**



**Рис. 7. Распределение генотипов гена ИЛ-28 у лиц 1 генотипом с не УВО**

Основные иммунологические параметры больных ХВГС с УВО и не-УВО на фоне ПВТ показали, что при изучении клеточных факторов иммунитета наблюдаются следующие изменения. Выявлено, что при УВО наблюдается достоверное повышение лейкоцитов, при не-УВО наблюдается достоверное подавление CD4<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне достоверного повышения CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сравнении со значением лиц с УВО. ИРИ было подавлено у больных с не-УВО по сравнению с УВО в 1,6 раз. Для не-УВО было характерно повышение CD16<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> в сравнении с данными больных с УВО. Для пациентов с УВО характерно достоверное повышение CD38<sup>+</sup>, что свидетельствует об активации клеточных звеньев иммунной системы. Анализ гуморальных факторов иммунитета показал, что для больных ХВГС с УВО при сравнении со значениями не-УВО характерно повышение сывороточного IgA в 1,8 раза, а также недостоверно различимые содержания IgG и IgM. Изучение ЦИК выявило, что при УВО характерно повышение ЦИК3%, т. е. крупных величин в 1,8 раз по сравнению со значением не-УВО. А для не-УВО характерно повышение содержания ЦИК4% в 1,9 раз. Анализ сывороточных интерферонов позволил выявить, что ИФН-альфа достоверно повышен в группе лиц с УВО в 2 раза по сравнению с не-УВО. Антитела к ИФН-альфа достоверно повышены в группе не-УВО в 2,4 раза по сравнению со значением лиц с УВО. В свою очередь ИФН-гамма был достоверно повышен в группе лиц УВО по сравнению со значением не-УВО в 2,3 раза. Изучение основных цитокинов иммунной системы позволило выявить следующие изменения. Для лиц с УВО было характерно значительное повышение ИЛ-2 в сыворотке периферической крови в 3,2 раза по сравнению с данными не-УВО. ИЛ-4 также достоверно был повышен в группе лиц не-УВО в 2,1 раз по сравнению с данными больных ХВГС с УВО. Такая же картина наблюдается по содержанию ИЛ-6, в группе больных не-УВО выявлено достоверное повышение ИЛ-6 почти в 2,4 раза по сравнению со значением лиц УВО. При исследовании ФНО-альфа достоверной разницы между исследуемыми группами не выявлено. Хотя наблюдается незначительное повышение ФНО-альфа в группе лиц не-УВО. Таким образом, сравнительный анализ клеточных и гуморальных параметров иммунитета при УВО и не-УВО показал, что при УВО наблюдается достоверное повышение лейкоцитов, повышение CD4<sup>+</sup>, снижение CD8<sup>+</sup>, повышение ИРИ, снижение CD16<sup>+</sup>, повышение CD38<sup>+</sup> и снижение CD95<sup>+</sup> при сравнении с не-УВО. Для лиц с не-УВО характерно достоверное подавление CD4<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне достоверного повышения CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, подавление ИРИ, повышение CD16<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> в сравнении со значением лиц с УВО. Анализ гуморальных факторов иммунитета показал, что при УВО наблюдается снижение сывороточного IgA, повышение ЦИК3%, ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-2 по сравнению с данными не-УВО. Для лиц с не-УВО характерно повышение иммуноглобулина А, ЦИК4%, антител к ИФН-альфа, ИЛ-4, ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-2 на фоне ПВТ может быть связано со способностью препаратов а-ИФН кратковременно повышать уровень ИЛ-2 в сыворотке крови, или с развитием аутоиммунных реакций на фоне лечения. Избыточное содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-а) у больных ХГС и его усугубление под действием а-ИФН отражает повышенную активацию макрофагов и способствует поддержанию воспалительного процесса в печени

больных ХВГС. Уровень ИЛ-4 у больных ХВГС повышен, что характеризует иммунный ответ при ХВГС преимущественно по Тх2-типу. Повышение уровней ИЛ-4, особенно у лиц с не-УВО свидетельствует об активации Тх2, что способствует хронизации и дальнейшей персистенции вирусной инфекции. Более выраженная активация гуморального иммунитета может отражать преимущественную активацию Тх2-цитокинов в группе не-УВО, особенно повышенные значения ЦИК4% мелких величин. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов ФНО-а является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на лечение. Повышенные уровни ИЛ-4 также способствуют неэффективности ИФН-терапии, отражая повышение продукции Тх2-цитокинов. Уровни лейкоцитоза, подавление CD4+, ИРИ, повышение CD38+, CD95+, а также уровни цитокинов ИЛ-4, ФНО-а, ИЛ-6 могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования ответа на ИФН-терапию. Как известно, ИФН-терапия способствует усугублению имеющегося дисбаланса клеточного иммунитета и цитокиновой регуляции.

В шестой главе «**Иммунологические особенности больных ХВГС с УВО и не УВО в динамике ПВТ**» диссертации изучены иммунологические параметры больных ХВГС в динамике ПВТ с УВО и не-УВО. Проведен анализ иммунологических данных лиц ХВГС с 1 генотипом в динамике ПВТ. Были рассмотрены иммунологические данные больных ХВГС в динамике ПВТ в зависимости от наличия УВО и не-УВО. Изучение клеточного звена иммунитета у больных ХВГС с УВО на фоне ПВТ в динамике на сроках до лечения, через 1,3,6,9 и 12 месяцев лечения, показал, что минимальное общее число лейкоцитов было характерно для больных ХВГС на 1 и 3 месяцах ПВТ, к концу ПВТ наблюдалось незначительное повышение. Следует сказать, что во всех группах больных ХВГС уровень лейкоцитов был понижен по отношению к контрольной группе. Уровень лейкоцитов в контрольной группе составил  $6200 \pm 225,0$  мкл, тогда как в группах больных д/л -  $5700 \pm 226,08$  мкл, на 1 мес ПВТ -  $3450 \pm 170,0$  мкл, на 3 мес -  $3940 \pm 150,4$  мкл, на 6 мес -  $4900 \pm 190,65$  мкл, на 9 мес -  $4650 \pm 190,0$  мкл и на 12 мес -  $5300 \pm 215,5$  мкл. С в динамике наблюдения, низкое значение лимфоцитов наблюдалось в группе больных до начала ПВТ, тогда как затем наблюдалось достоверное повышение общего числа лимфоцитов в середине ПВТ и нормализовалось к концу ПВТ. Выявлено, что относительное число CD3+ Т-лимфоцитов во всех группах больных ХВГС на фоне ПВТ достоверно было снижено по сравнению со значениями контрольной группы и группы до ПВТ. Самое низкое значение CD3+ наблюдалось в группе больных на 9 мес ПВТ. К концу ПВТ уровень Т-лимфоцитов восстановился. CD3+ д/л было подавлено в 1,2 раза, на 1 мес ПВТ – 1,3 раза, на 3 мес – в 1,3 раза, на 6 мес – 1,2 раза, на 9 мес – в 1,4 раза и на 12 мес – в 1,2 раза. Анализ относительного числа CD4+ Т-хелперов/индукторов выявил достоверное подавление по отношению к контрольной группе. Низкое значение CD4+ наблюдается в группе больных на 9 месяце ПВТ и к концу ПВТ подходит к значениям до лечения, но не достигает до значения контрольной группы. Так, CD4+ было подавлено по отношению к контрольному значению д/л в 1,3 раза, на 1 мес – 1,33 раза, на 3 мес – 1,26 раза, на 6 мес – 1,34 раза, на 9 мес – 1,5 раза и на 12 мес – 1,3 раза. Относительное число CD8+ на различных сроках ПВТ также менялось. Наибольшее значение



CD8+ наблюдалось в группе больных д/л, и самое низкое число в группе больных ХВГС на 12 месяце ПВТ. Анализ показал, что CD8+ в группах больных был повышен в группе д/л в 1,6 раза по отношению к контрольному значению, на 1 мес – 1,45 раза, на 3 мес – 1,3 раза, на 6 мес – 1,37 раза, на 9 мес – 1,3 раза и на 12 мес – 1,22 раза. ИРИ в группах больных ХВГС на различных сроках ПВТ имел свои особенности. ИРИ более повышенный отмечен на 9 месяце ПВТ, а наиболее приближенный к норме наблюдался в группах лиц к концу ПВТ. Значение ИРИ было подавлено в группах больных по отношению к контрольному значению: д/л – в 1,3 раза, на 1 мес – 1,6 раза, на 3 мес – 1,44 раза, на 6 мес – 1,5 раза, на 9 мес – 1,8 раза, на 12 мес – 1,3 раза. Анализ относительного числа зрелых В-лимфоцитов CD20+ показал, что CD20+ минимальный в группе больных на 9 месяце ПВТ, но при этом не был снижен значения контрольной группы. CD20+ во всех группах больных ХВГС был повышен по отношению к значению контрольной группы. Так, д/л число В-лимфоцитов было повышено в 1,2 раза, на 1 мес – 1,24 раза, на 3 мес – 1,25 раза, на 6 мес – 1,2 раза, на 9 мес – 1,1 раза и к концу ПВТ – 1,2 раза. Относительное число CD16+ ЕКК во всех группах больных ХВГС было повышено. Максимальное значение CD16+ отмечено через 1 месяц ПВТ. К концу ПВТ наблюдается приближение значения CD16+ к контрольному значению. Так, число ЕКК было повышено в группах больных на фоне ПВТ по отношению к контрольному значению д/л – в 1,26 раза, на 1 мес ПВТ – 1,3 раза, на 3 мес – 1,1 раза, на 6 мес – 1,05 раза, на 9 мес – 1,12 раза и на 12 мес – 1,1 раза. Следовательно, изучение основных клеточных параметров иммунитета позволило выявить определенные колебания значений фенотипических лимфоцитов, причем, к концу ПВТ значения лимфоцитов приближаются к нормальным. Изучение активационных маркеров лимфоцитов показало, что CD95+ и CD23+ в группе больных д/л ПВТ был достоверно повышен, в процессе терапии наблюдается достоверное снижение и приближение к значениям нормы. CD38+ был достоверно повышен по сравнению со значением группы контроля, в период ПВТ его значение достаточно колебалось, но к концу ПВТ, CD38+ оставался достоверно повышенным контрольного значения, и самые высокие значения были выявлены д/л и на 9 месяце ПВТ. Так, CD95+ в группах больных по отношению к контролю был достоверно повышен: д/л – 1,12 раза, на 1 мес – 1,08 раза, на 3 мес – был подавлен в 0,9 раза, на 6 мес – повышен 1,1 раза, на 9 мес – 1,14 раза и на 12 мес – был подавлен в 0,9 раза. CD23+ был повышен д/л в 1,1 раза, на 1 мес – подавлен в 0,99 раза, на 3 мес – повышен в 1,14 раза, на 6 мес – повышен в 1,1 раза, на 9 мес – в 1,04 раза и на 12 мес – 1,04 раза. Самое высокое значение CD23+ характерно на этапе д/л и на 3 месяце ПВТ. CD38+ также имел определенные колебания: д/л повышен в 1,14 раза, на 1 мес – 1,35 раза, на 3 мес – в 1,09 раза, на 6 мес – 1,09 раза, на 9 мес – 1,35 раза, на 12 мес – 1,3 раза по отношению к контролю. Следовательно, клеточное звено иммунитета у больных ХВГС на фоне ПВТ характеризовалось низкими значениями лейкоцитов, особенно к концу 1-го мес ПВТ, затем наблюдается незначительное повышение лейкоцитов, лимфоцитов, подавлением CD3+ и CD4+ на 9 мес ПВТ; повышением CD8+ на 6 мес ПВТ; подавлением ИРИ на 9 мес ПВТ; активацией CD20+ на 1 и 3 мес ПВТ; повышением CD16+ на 1 мес ПВТ. Со стороны

активационных маркеров лимфоцитов, видно, что CD95+ повышен во всех группах больных, особенно на 9 мес ПВТ; CD23+ повышен на 3 мес ПВТ; CD38+ повышен на 1 и 9 мес ПВТ. Анализ гуморальных параметров показал, что гуморальное звено иммунитета было активировано на фоне ПВТ. Так, IgG в сыворотке периферической крови повышен д/л в 1,23 раза, на 1 мес – наблюдалось подавление в 1,2 раза, на 3 мес – подавлен в 1,06 раза, на 6 мес – повышен в 1,04 раза, на 9 мес – подавление в 1,15 раза и к концу ПВТ – снижен в 1,1 раза по отношению к контрольному значению. IgM повышен незначительно, так, по отношению к контрольному значению д/л – повышен 1,05 раз, на 1 мес – 1,13 раз, на 3 мес – 1,04 раза, на 6 мес – 1,08 раз, на 9 мес – 1,2 раза и на 12 мес – изменений по отношению к контролю не наблюдалось. IgA д/л повышен в 1,2 раза, на 1 мес – 1,25 раза, на 3 мес – 1,2 раза, на 6 мес – 1,15 раза, на 9 мес – 1,75 раза, на 12 мес – 1,4 раза. Как видно, самое высокое значение наблюдалось в группе больных на 9 и 12 месяцах ПВТ. До лечения ЦИК3% крупные повышены по отношению к контрольному значению – в 5,6 раз, на 1 мес – 2,3 раза, на 3 мес – 2,9 раза, на 6 мес – 2,46 раз, на 9 мес – 3,76 раз и на 12 мес – 3,46 раз. А ЦИК4% мелкие повышены д/л – в 3,72 раза, на 1 мес - 2,95 раз, на 3 мес - 3,16 раз, на 6 мес – 2,5 раз, на 9 мес – 1,99 раз и на 12 мес – 2,5 раз. Как видно, наибольшее значение ЦИК4% наблюдалось на сроках д/л и на 3 мес ПВТ. Следовательно, наблюдается активация гуморальных факторов иммунной системы, которые выражаются в повышении IgG д/л ПВТ с последующей нормализацией ближе к концу ПВТ; повышении IgM на сроке 9 мес ПВТ; повышении IgA на сроке 9 мес ПВТ; повышении ЦИК3%, причем наибольшее значение наблюдается на сроке 9 мес ПВТ; повышении ЦИК4%, особенно на сроке 3 мес ПВТ.

Анализ ИФН-альфа показал, что минимальное значение наблюдается д/л, а максимальное значение на 6 и 12 месяцах ПВТ, причем к концу ПВТ значения приблизились к норме, но оставались повышенным после 6 месяцев катамнеза. Так, ИФН-альфа д/л снижен по отношению к норме 1,4 раза, на 1 мес ПВТ повышен в 2,8 раз, на 3 мес – в 1,9 раз, на 6 мес – в 7,4 раза, на 9 мес – 2,4 раза, на 12 мес – 3,4 раза. И при УВО повышен в 2,2 раза, а не-УВО – 1,35 раз. Антитела к ИФН-альфа также были повышены в динамике ПВТ. Анализ показал, что антитела к ИФН-альфа повышены по отношению к норме д/л в 1,2 раза, на 1 мес ПВТ повышен в 1,9 раз, на 3 мес – в 1,7 раз, на 6 мес – в 4 раза, на 9 мес – в 2 раза, на 12 мес – 2,1 раз. И при УВО повышен в 2 раза, а не-УВО – 2,8 раз. Содержание ИФН-гамма также было повышено в группах больных в динамике ПВТ. ИФН-гамма повышен по отношению к норме д/л в 1,5 раз, на 1 мес ПВТ повышен в 4,6 раз, на 3 мес – в 3,2 раза, на 6 мес – в 5,5 раз, на 9 мес – в 1,4 раза, на 12 мес – в 3,5 раз. И при УВО повышен в 2,2 раза, а не-УВО – в 1,1 раз. Изучение состояния основных цитокинов позволило выявить, что в динамике ПВТ наблюдается достоверное повышение ИЛ-2, как иммуномодулирующего белка Т-клеточного звена иммунитета. Установлено, что д/л ИЛ-2 был повышен нормативных значений в 1,6 раз, на 1 мес – в 4 раза, на 3 мес – в 3,7 раз, на 6 мес – в 4,6 раз, на 9 мес – в 3 раза, на 12 мес. – в 2,3 раза. При УВО выявлено повышение нормы в 1,5 раза, при не-УВО – подавление выработки ИЛ-2 в 1,3 раза. ИЛ-4 также был повышен практически на всех этапах ПВТ. Максимальное значение ИЛ-4 выявлено на 9 мес ПВТ, а минимальное при УВО. Так, д/л ИЛ-4

был повышен нормативных значений в 1,6 раз, на 1 мес – в 2,3 раз 4 раза, на 3 мес – в 1,9 раз, на 6 мес – в 2 раза, на 9 мес – в 2,3 раза, на 12 мес. – в 1,9 раз. При УВО выявлено недостоверное повышение от нормы, при не-УВО – достоверное повышение в 2,1 раз. ИЛ-6 в свою очередь был достоверно повышен на всех этапах ПВТ. Анализ показал, что ИЛ-6 был повышен нормативных значений д/л в 3 раза, на 1 мес – в 4 раза, на 3 мес – в 4,5 раза, на 6 мес – в 3,6 раза, на 9 мес – в 3,2 раза, на 12 мес. – в 2,8 раз. При УВО выявлено повышение от нормы 1,4 раза, при не-УВО – повышение в 2,3 раза. Изучение ФНО-альфа показало, что д/л ФНО-альфа было повышено нормативных значений в 2,4 раза, на 1 мес – в 2,8 раз, на 3 мес – в 2,5 раз, на 6 мес – в 3,3 раза, на 9 мес – в 2,9 раз, на 12 мес. – в 2,1 раз. При УВО выявлено повышение от нормы в 1,4 раза, при не-УВО – повышение в 2,4 раза. Таким образом, для лиц ХВГС 1 генотипом при УВО характерно: генотип СС встречается в 42% случаев, не-СС -57,9%; ТТ -78,5%, не-ТТ – 21,4%. Среди лиц с не-УВО генотипы гена ИЛ-28В распределены следующим образом: генотип СС встречается в 0% случаев, не-СС -100%; ТТ - 44,4%, не-ТТ – 55,6%.

Состояние клеточных параметров больных ХВГС в динамике ПВТ с не-УВО. Анализ показал, что у больных ХВГС с не-УВО в динамике ПВТ на сроках до лечения, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения, наблюдается минимальное общее число лейкоцитов на 1 и 3 месяцах ПВТ, но к концу ПВТ незначительное повышение. Уровень лимфоцитов был понижен по отношению к контрольной группе на 1, 3 и 6 месяцах ПВТ. Максимальное число лимфоцитов выявлено на 6 мес. ПВТ, достоверное подавление содержания CD3+ и CD4+-лимфоцитов наблюдается на 9 мес ПВТ; повышение CD8+ на 6 мес ПВТ; достоверное подавление ИРИ на 1 и 9 мес ПВТ; повышение CD16+ на 1 и 9 мес ПВТ, активация CD95+ и CD38+. Состояние гуморальных параметров у лиц ХВГС с не УВО показало, что гуморальное звено иммунитета было активировано у больных ХВГС не-УВО, что характеризовалось повышенными значениями IgA на д/л и на 9 мес ПВТ, повышением ЦИК3% д/л, однако, его содержания в дальнейшем снижалось, и наблюдалось повышение ЦИК4%. Минимальное значение ИФН-альфа наблюдалось д/л, а максимальное значение на 6 мес ПВТ. Антитела к ИФН-альфа достоверно повышены в динамике ПВТ на 1, 6 и 9 мес ПВТ. Содержание ИФН-гамма достоверно снижалось на 9 мес ПВТ и концу ПВТ. Максимальные значения ИЛ-2 соответствовали 1 мес ПВТ, которые на фоне ПВТ постепенно снижались. Максимальные значения ИЛ-4 наблюдались на 1 и 9 мес ПВТ. Высокие значения ИЛ-6 характерны для больных с не-УВО на 1, 3, 6 мес ПВТ. ФНО-альфа максимальные значения выявлены д/л и на 1 мес ПВТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Согласно ретроспективным данным 1 генотип ВГС выявлен в 77,6% случаях, 2 генотип – в 6,4% и 3 генотип – в 16% случаях. У лиц ХВГС 1 генотипом УВО установлен в 65% случаев, а не УВО – в 35%.

2. В здоровой популяции ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 36%, СТ – 53%, ТТ- 11%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 57%, TG – 38%, GG – 5%.

3. Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе больных ХВГС представлен ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 31,3%, СТ – 64,2%, ТТ – 4,5%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 70%, TG – 30%, GG – не выявлен (0%).

4. Сравнительный анализ состояния иммунитета при СС и не-СС, при ТТ и не ТТ характеризовался для генотипов СС и ТТ благоприятным состоянием: повышением общего числа лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, ЕКК, сывороточного содержания IgA, IgM, ЦИК3%, CD38+. Наименьшее содержание CD4+, повышение CD95+ и CD23+, повышение ЦИК4% выявлено в группе больных не-СС и не-ТТ.

5. Выявлено при генотипах не-СС и не-ТТ достоверное снижение ИФН-альфа, повышение содержания антител к ИФН-альфа. Концентрация ИФН-гамма достоверно повышена в группах с генотипами СС и ТТ по сравнению в группах не-СС и не-ТТ. Уровень ИЛ-2 в группе больных СС был повышен в 1,6 раза, при генотипе ТТ был повышен в 1,44. ИЛ-4 был достоверно повышен в группах больных генотипами не-СС и не-ТТ в 1,6 и в 1,8 раз. Максимальное значение ИЛ-6 наблюдается в группах больных ХВГС не-СС и не-ТТ в 1,3 раза и в 1,4 раза. Уровень ФНО-альфа был повышен в группе больных генотипом не-ТТ в 1,4 раза.

6. Сравнение состояния иммунитета лиц с УВО и не-УВО выявило, что для лиц с не-УВО характерно подавление CD4+ лимфоцитов, ИРИ, повышение CD16+, CD95+, ЦИК4%, подавление ИФН-альфа, ИФН-гамма, повышены антител к ИФН-альфа, ИЛ-4, ИЛ-6. Для пациентов с УВО характерно достоверное повышение CD38+, повышение сывороточного IgA, ЦИК3%, значения ИФН-альфа и ИФН-гамма в пределах нормы, повышенные значения ИЛ-2. Не-УВО на ПВТ ассоциируется с преобладанием функции Тх2 над Тх1, что проявляется при не-УВО повышением ИЛ-4, ИЛ-6, подавлением CD4+, ИРИ.

7. Состояние иммунитета у больных ХВГС с УВО в динамике ПВТ характеризовалось подавлением числа лейкоцитов и общего числа лимфоцитов на начальных сроках ПВТ с последующим повышением. Минимальные значения CD3+, CD4+, ИРИ наблюдались в группах больных на 9 мес ПВТ. Высокие значения маркеров активации лимфоцитов CD95+ и CD23+ наблюдались д/л ПВТ, а CD38+ к концу ПВТ. Повышенные значения IgG и IgM наблюдались на 9 и 12 месяцах ПВТ. Наибольшее значение ЦИК4% наблюдалось д/л и на 3 мес ПВТ.

ИФН-альфа д/л снижен по отношению к норме с последующим повышением в 3,4 раза от нормы на 12 мес ПВТ. При УВО антитела к ИФН-альфа повышены в 1,8 раз, а не-УВО – в 2,8. При УВО ИФН-гамма повышен в 2,4 раза, а не-УВО – в 1,1 раз. При УВО ИЛ-2 повышен в 1,5 раза, при не-УВО – подавление продукции в 1,3 раза от нормы. Максимальное значение ИЛ-4 выявлено на 9 мес ПВТ с последующим снижением сывороточной концентрации. При УВО ИЛ-6 повышен от нормы 1,4 раза, при не-УВО – повышен в 2,4 раза.

8. В группе больных ХВГС в динамике ПВТ с не-УВО наблюдается достоверное подавление содержания CD3+ и CD4+, ИРИ на 9 мес ПВТ; повышение CD8+ на 6 мес ПВТ; повышение CD16+ на 1 и 9 мес ПВТ, активация CD95+ и CD38+; повышение IgA д/л и на 9 мес ПВТ; повышение ЦИК3% д/л.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.30.08.2018.Tib.50.01 AWARDING OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND  
HUMAN GENOMICS**

---

**INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

**ADILOV DJAMSHID GAYRATOVICH**

**IMMUNOGENETIC MECHANISMS ANTI-VIRAL  
RESPONSE FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

**14.00.36 - Allergy and immunology**

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

**TASHKENT - 2019**

**The subject of the doctoral (DSc) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan, at the number B2017.1.DSc/Tib129.**

Dissertation completed at the Institute of Immunology and Human Genomics

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) and Ziyonet information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific consultant:** **Ismailova Adolat Abdurahimovna**  
Doctor of Medicine

**Official opponents:** **Irsaliyeva Fatima Khusnutdinovna**  
Doctor of Medicine

**Akhmedova Holida Yuldashevna**  
Doctor of Medicine

**Kamilov Farhod Khaidarovich**  
Doctor of Medicine

**Leading organization:** **Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Russia)**

Protection will be held on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019 at \_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, Acad. Y. Gulyamov street, 74. Tel./fax: (+99871) 233-08-55; e-mail: [immunology2015@mail.ru](mailto:immunology2015@mail.ru)).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Institute of Human Immunology and Genomics (registered under number \_\_\_\_). (Address: 100060, Tashkent, ul. Academician Y. Gulyam, 74. Tel. / Fax: (+99871) 233-08-55.

The dissertation author's abstract was sent \_\_\_\_\_ 2019 y.  
(registry of distribution protocol No. \_\_\_\_\_ of \_\_\_\_\_, 2019 y).

**T.U. Aripova**  
Chairman of the Scientific Council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

**Z.S. Kamalov**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the award academic degrees, doctor of medical sciences, professor

**A.A. Batyrbekov**  
Deputy Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the award of scientific degrees  
doctor of medicine, professor

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

**The urgency and relevance of the dissertation topic.** Viral hepatitis C (HCV) is one of the most important public health problems due to the high frequency of spread, the constant increase in the incidence, the high risk of developing cirrhosis of the liver (decompensated, which requires transplantation) and hepatocellular cancer (HCC), moreover, characterized by a low 5-year survival rate (less than 5%). It has been established that 365 thousand people die from the complications of chronic hepatitis C annually. It is known that according to WHO estimates, about 200 million people in the world, or 3% of the population, are infected with HCV infection. In Uzbekistan, 8% of the population is infected. Viral hepatitis C is among the socially significant diseases. Chronic HCV infection reduces working capacity, increases the risk of developing severe depression, increases the cost of medical resources, and increases mortality. These data indicate the extreme relevance of this disease, causing socio-economic damage to the state and reducing, ultimately, its performance.

**The aim of the study** is to study the immunopathogenetic mechanisms of the formation of the antiviral response in patients with chronic viral hepatitis C against the background of antiviral therapy (AVT).

### **Objectives of the study:**

on the basis of a retrospective analysis, assess the state of the clinical course and immunological indicators of chronic viral hepatitis C against the background of its treatment;

before the onset of AVT in patients with CVHC, determine changes in immunological parameters and the clinical course of the disease;

to determine the polymorphism of the gene IL-28B in a healthy layer of the population and in patients with CVHC;

assess changes in immunological parameters of CVHC in the dynamics of antiviral treatment;

to determine the immunopathogenetic states of development of resistant and unstable virological responses in patients with CVHC.

**The object of the study** are 235 patients with CHCV and 160 healthy individuals.

### **Scientific novelty of the research:**

it is proved that in patients with chronic viral hepatitis C, a steady and unstable virological response develops depending on the genotype of the hepatitis C virus;

in patients with chronic viral hepatitis C, the relationship between the clinical course and changes in the immunogenetic state during antiviral treatment was determined;

in patients with chronic viral hepatitis C, before and during antiviral treatment, the relationship between the indicators of the cellular link of the immune system and the change in the number of cytokines was determined;

For the first time in healthy and sick with CVHC, the polymorphism of the IL-28B gene, its frequent alleles and haplotype associations have been identified;

the interrelationship between the presence of the rs12979860 and rs8099917 loci genes of the IL-28B gene and immunological changes in the development of stable and unstable virological responses before the start of treatment and in its dynamics has been proven;

**Practical results of the study:**

the presence of three genotypes of the virus in patients with chronic viral hepatitis C, as well as the development of resistant and unstable virological responses associated with the genotype;

the necessity of determining the relationship between the polymorphism of the gene IL-28B and immunological parameters in viral hepatitis C has been substantiated;

it has been proven that the assessment of resistant and unstable virologic responses should be based on the effectiveness of antiviral treatment for viral hepatitis C;

methods of pathogenetically substantiated early diagnosis of complications of viral hepatitis C have been improved.

**The implementation of the research results.** Based on the scientific results of a study to develop a definition of immunogenetic response mechanisms against the virus in chronic viral hepatitis C, new methods of diagnosis and treatment:

the methodological manual on the “interrelation of clinical, laboratory and virological indicators of the polymorphism of the IL-28V gene in chronic viral hepatitis C” was approved (reference by the Minister of Health 8n-d /№143 of 12 June 2018) This methodological guide serves for the early diagnosis of chronic viral hepatitis C, for obtaining information about the pathogenesis and clinic of the disease, as well as for preventing the resulting complications of the disease;

a methodological guide was approved on the “differential treatment of chronic viral hepatitis C” (reference from the Ministry of Health 8n-d /№313 dated November 23, 2018). This methodological guide serves for the immunological diagnosis of patients with chronic viral hepatitis C, the prediction of the course of the disease and the timely application of measures;

methodological guidelines on the “clinical and immunological properties of the dynamics of antiviral treatment of chronic viral hepatitis C” have been approved (reference by the Minister of Health 8n-s / №222 of December 4, 2018) initiation of treatment and prevention of complications in patients with chronic viral hepatitis C;

scientific results obtained on the creation of new methods of diagnosis and treatment, the definition of immunogenetic response mechanisms against the HVGS virus are introduced into the Public Health System, for example, in the Department of Chronic Viral Infections of the Research Institute of Epidemiology, Microbiology of Infectious Diseases, in the practice of the Department of Pediatric Infectious and Parasitic Diseases of the Institute of Advanced Medical and Center scientific immunogenic - diagnostic test (certificate of the Ministry of Health 8n-s / №222 of December 4, 2017). The present results improve the quality of medical care, make it possible for economic efficiency due to shortening the period of inpatient treatment of patients, improving the quality of life of patients, reducing



complications, lengthening the period of remission of the disease by using new methods of diagnosis and treatment.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, six sections, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 192 pages.

### **The outline of thesis**

1. According to retrospective data, 1 HCV genotype was detected in 77.6% of cases, 2 genotype - in 6.4% and 3 genotype - in 16% of cases. In HVGS 1 individuals, the SVR genotype was established in 65% of cases, and not 35% in SVR - in 35%.

2. In the healthy population of the rs12979860 arrester of the IL-28B gene: SS - 36%, CT - 53%, TT - 11%; The arrester rs8099917 of the gene IL-28B: TT - 57%, TG - 38%, GG - 5%. Frequently occurring genotypes of the IL-28B gene in a healthy population are CT genotypes - 53% of cases and TT - 57%.

3. Analysis of the polymorphism of the IL-28V gene in the group of patients with chronic hepatitis C disease is represented by the rs12979860 ILD-28V gene: AR: 31.3%, CT - 64.2%, TT - 4.5%; The arrester for rs8099917 gene IL-28B: TT - 70%, TG - 30%, GG - not detected (0%). The most frequently encountered genotypes of the IL-28B gene among the CVHC individuals examined are the CT genotype - in 64.2% and TT - 70%.

Thus, in the group of healthy individuals, the distribution of genotypes of the IL-28 gene: CC is 36%, non-CC is 64%; TT - 57%, non-TT - 42%. CVH is found in individuals with HCV genotype 1, SS - 32%, and non-CC - 68%. TT - 53%, non-TT - 47%.

4. Comparative analysis of immunity in CC and non-CC, in TT and non-TT was characterized for the genotypes of CC and TT by a favorable condition: an increase in the total number of lymphocytes, CD8 + T-lymphocytes, EKK, serum IgA, IgM, TSIK3%, CD38 +. The lowest CD4 + content, an increase in CD95 + and CD23 +, an increase in CIC4% was found in the group of patients with non-CC and non-TT.

5. Identified with genotypes of non-CC and non-TT, a significant decrease in IFN-alpha, an increase in the content of antibodies to IFN-alpha. The concentration of IFN-gamma was significantly increased in the groups with genotypes CC and TT compared with non-CC and non-TT groups. The level of IL-2 in the group of patients with SS was increased 1.6 times, with the TT genotype increased to 1.44. IL-4 was significantly increased in groups of patients with non-CC and non-TT genotypes 1.6 and 1.8 times. The maximum value of IL-6 is observed in groups of patients with CVHC of non-CC and non-TT 1.3 times and 1.4 times. The level of TNF-alpha was increased in the group of patients with the non-TT genotype 1.4 times.

6. Comparison of the state of immunity of persons with SVR and non-SVR revealed that individuals with non-SVR are characterized by suppression of CD4 + lymphocytes, IRI, elevated CD16 +, CD95 +, CIC4%, suppression of IFN-alpha, IFN-gamma, increased antibodies to IFN- alpha, IL-4, IL-6. For patients with SVR, a significant increase in CD38 +, increase in serum IgA, CIC3%, IFN-alpha

and IFN-gamma values within the normal range, elevated IL-2 values are characteristic. Non-SVR at HTP is associated with the predominance of the function of Tx2 over Tx1, which is manifested in the case of non-SVR with an increase in IL-4, IL-6, suppression of CD4 +, IRI.

7. The state of immunity in patients with CVH with SVR in the dynamics of PVT was characterized by the suppression of the number of leukocytes and the total number of lymphocytes at the initial periods of PVT with a subsequent increase. The minimum values of CD3 +, CD4 +, IRI were observed in groups of patients for 9 months of HTP. High values of activation markers of lymphocyte CD95 + and CD23 + were observed in d / 1 HTP, and CD38 + by the end of HTT. Elevated IgG and IgM values were observed at 9 and 12 months of HTP. The highest CIC4% value was observed in d / 1 and for 3 months of HTP.

IFN-alpha d / 1 reduced in relation to the norm with a subsequent increase by 3.4 times from the norm for 12 months of HTP. With SVR, antibodies to IFN-alpha are increased by 1.8 times, and non-SVO - by 2.8. With SVR, IFN-gamma is increased 2.4 times, and non-SVR - 1.1 times. In the case of SVR, the IL-2 was increased by 1.5 times, while in the case of non-SVR, the product was suppressed by 1.3 times the norm. The maximum value of IL-4 was detected for 9 months of PVT with a subsequent decrease in serum concentration. In the case of SVR, IL-6 was elevated from the norm 1.4 times, in the case of non-SVO, it was increased 2.4 times.

8. In the group of patients with CVHS in the dynamics of PVT with non-SVR, there is a significant suppression of the content of CD3 + and CD4 +, IRI for 9 months of PVT; increase in CD8 + for 6 months of HTP; increase in CD16 + by 1 and 9 months of PVT, activation of CD95 + and CD38 +; increase of IgA d / 1 and for 9 months of PVT; increase CEC3% d / 1.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Умарова А.А., Арипова Т.У., Петрова Т.А., Адылов Д.Г. Состояние цитокинового спектра при прогрессировании хронических вирусных поражениях печени. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011. - №1.- С.78-80.(14.00.00; №3)

2. Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Петрова Т.А., Набиева У.П., Алимова Д.Б., Нуриева Э.И. Цитокиновый и интерфероновый спектр у больных с хроническим вирусным гепатитом С. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2012-№4.-С.26-30. (14.00.00; №15)

3. Адылов Д.Г., Исмаилова А.А., Набиева У.П., Арипова Т.У., Ходжаева А.Ш., Хегай Т.Р., Петрова Т.А., Каримова Л.В. Иммунологические аспекты больных хроническим вирусным гепатитом С в динамике общепринятой противовирусной терапии. // Журнал теоретической и клинической медицины –Ташкент, 2014. –№3, том 1 - С.233-236. (14.00.00; №3)

4. Исмаилова А.А., Набиева У.П., Адылов Д.Г., Петрова Т.А., Каримова Л.В. Результаты современной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. // Журнал теоретической и клинической медицины –Ташкент, 2014. –№3, том 1 - С.61-63. (14.00.00; №3)

5. Набиева У.П., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Петрова Т.А., Убайдуллаев С.А. Прогностическая значимость молекулярно-биологических методов исследования при противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. 2014.-№3, том 2.-С.7-10. (14.00.00; №15)

6. Арипова Т.У., Набиева У.П., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Хегай Т.Р., Ходжаева А.Ш. К вопросу о взаимосвязи полиморфизма гена IL28В с биохимическими показателями при хроническом вирусном гепатите С. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015.- №4.- С.10-12. (14.00.00; №3)

7. Адылов Д.Г., Исмаилова А.А., Набиева У.П., Петрова Т.А., Нигматова Л.М., Уралова Ш.А., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев С.А. Оценка лабораторных параметров крови у больных ХВГС на разных сроках противовирусной терапии (ретроспективный анализ). // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015.- №4.-С.34-37. (14.00.00; №3)

8. Исмаилова А.А., Набиева У.П., Адылов Д.Г., Шер Л.В., Убайдуллаев С.А., Петрова Т.А., Уралова Ш.А., Нигматова Л.М., Хакимова Г.Б. Иммунологические особенности больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от ответа на противовирусную терапию. //

Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2016. - № 3. – С.113-115. (14.00.00; №3)

9. Nabieva U.P., Ismailova A.A., Adilov D.G. Prognosing significance of molecular-biologic methods in antiviral therapy of chronic viral hepatitis C. // European Science Review. – Austria, Vienna. 2016. - № 5-6. – P. 94-96.(14.00.00; №19)

10. Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Набиева У.П., Адылов Д.Г., Розумбетов Р.Ж., Ходжаева А.Ш. Особенности интерферонового и цитокинового профиля у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от результатов противовирусной терапии. // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент,- 2017. - №1. – С.134-138.(14.00.00; №3)

11. Rozumbetov R.J., Ismailova A.A., Adilov D.G., Petrova T.A., Dolimov T.K., Kasimova M.S., Rakhimjonov A.A., Saydaliev A.E., Nigmatova L.M. Evaluation of interferon- $\alpha$  production potential of immune cells and the level of cryoglobulins in patients with chronic viral hepatitis B and C in uzbek population. // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2017, 4(12), p. 490-492. (23) SJIF Impact Factor: 4.897

12. Adilov D.G., Aripova T. U., Ismailova A. A., Rozumbetov R. J. Rahimdjanov A. A. The level of cytokines in patients with chronic viral hepatitis C, depending on the IL-28b genotypes // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2018, 5(11), p. 5-9. (23) SJIF Impact Factor: 4.897

13. Adilov D.G., Rozumbetov R.J., Aripova T.U., Ismailova A.A., Petrova T.A., Kasimova M.S., Rakhimjanov A.A. Exhaustion of peripheral blood immune cells in CHBV and CHCV patients: an evaluation of IFN-alpha and IFN-gamma production. // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2018, 5(11), p. 10-12. (23) SJIF Impact Factor: 4.897

## **II бўлим (II часть; IIpart)**

14. Арипова Т.У., Набиева У.П., Исмаилова А.А., Ходжаева А.Ш., Петрова Т.А., Адылов Д.Г., Хегай Т.Р., Нагаев Ш.А., Назаров Э.У. Комплекс обследования больных хроническим вирусным гепатитом С с определением нуклеотидного полиморфизма гена IL28B. // Российский аллергологический журнал (Труды XII Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии». 11-13 марта 2013г. Москва). – Москва.2013. -№2.-С.16-17.

15. Арипова Т.У., Набиева У.П., Исмаилова А.А., Ходжаева А.Ш., Петрова Т.А., Адылов Д.Г., Хегай Т.Р., Нагаев Ш.А. Ведение больных хроническим вирусным гепатитом С с учетом нуклеотидного полиморфизма гена IL-28. // Сборник тезисов Научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2013. – С.58-59.

16. Арипова Т.У., Набиева У.П., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Адылов Д.Г., Ходжаева А.Ш., Каримова Л.В., Нагаев Ш.А. Полиморфизм гена ИЛ-

28В и результаты эффективности противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С. // Журнал инфекционной патологии. –Иркутск., 2014.- №1-2.- С.22-24.

17.Исмаилова А.А., Набиева У.П., Адылов Д.Г., Петрова Т.А., Ходжаева А.Ш., Нагаев Ш.А., УбайдуллаевС.А. Прогнозирование результатов противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. // Труды международного форума «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы».- Казань., 2014.- С.98-100.

18.Aripova T.U., Ismailova A.A., Nabieva U.P., AdilodD.G., Khodjaeva A.Sh., Petrova T.A., Nagaev Sh.A. Comprehensive examination of the chronic viral hepatitis C patients with detection of the IL28В nucleotidepolymorphism. // Журнал теоретической и клинической медицины –Ташкент, 2014. –№3, том 2 - С.128.

19.Адылов Д.Г., Исмаилова А.А., Набиева У.П., Арипова Т.У., Петрова Т.А. Динамика циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) различных величин на фоне противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С. // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2014. –№3, том 2 - С.10.

20.Адылов Д.Г., Набиева У.П., Исмаилова А.А., Петрова Т.А. Результаты противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С в зависимости от генетических характеристик вируса и человека. // Российский иммунологический журнал. – Москва, 2014- том 8(17), № 3.- С. 767-769.

21.Исмаилова А.А. Набиева У.П., Адылов Д.Г., Мусабаев Э.И., Убайдуллаев С.А., Петрова Т.А. Влияние противовирусной терапии на биохимические и гематологические показатели крови у больных с ХВГС (ретроспективный анализ). // Журнал теоретической и клинической медицины –Ташкент, 2015. –№4 - С.227. (14.00.00; №3)

22.Арипова Т.У., Набиева У.П., Исмаилова А.А., Ходжаева А.Ш., Петрова Т.А., Адылов Д.Г. Алгоритм обследования больных хроническим вирусным гепатитом С с определением нуклеотидного полиморфизма гена IL28В. // Аллергология и иммунология. – Москва, 2015.- Том 16, №2, -С.227.

23.Набиева У.П., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Петрова Т.А. Молекулярно-генетические исследования при хроническом вирусном гепатите С. // Сборник тезисов научно-практической конференции с конкурсом молодых ученых «Инфекция, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». – Ташкент, 2015.- С.60.

24.Уралова Ш.А., Адылов Д.Г., Исмаилова А.А., Набиева У.П., Арипова Т.У., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев С.А., Нигматова Л.М., Петрова Т.А. Состояние интерферонов у больных с ХВГС в динамике лечения противовирусной терапии (ретроспективный анализ). // Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий», 18-19 сентября 2015г. Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015.- №4.- С.265.

25. Адылов Д.Г., Петрова Т.А., Набиева У.П., Нигматова Л.М., Ходжаева А.Ш. Динамика изменений иммунологических показателей в разные сроки противовирусной терапии у больных с ХВГС (ретроспективный анализ). // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015.- №4.- С.227.

26. Набиева У.П., Агзамова Т.А., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г. Влияние генетических факторов на противовирусную активность иммунной системы при хронической HCV-инфекции // Вестник КазНМУ.- Алматы, 2018.- №3.- С.465-468.

27. Adilov J.G. Characteristics of interferone status in case of chronic viral hepatitis c dependently on il-28b expression// International conference of European Academy of Science (Chemical & Material Science / Medical Chemistry) - Germany, 2018. – P. 51.

28. Adilov J.G. Peculiarities of cytokine status in case of chronic viral hepatitis c dependent on il-28b expression // International conference of European Academy of Science (Chemical & Material Science/Medical Chemistry)-Germany, 2018. – P. 52.

29. Адылов Д. Г. Изучение сывороточных уровней цитокинов иммунитета при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от экспрессии ИЛ-28В // «Российская наука в современном мире» XVIII Международная. – Москва, 2018. С. 20-21.

30. Адылов Д. Г. Интерфероновый статус при хроническом вирусном гепатите с в зависимости от экспрессии ИЛ-28В // «Российская наука в современном мире» XVIII Международная научно-практическая – Москва, 2018. С. 22-23.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 07.01.2019.  
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 4. Адади: 100. Буюртма: №04

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмаҳонасида чоп этилди.