

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

---

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**НАБИЕВА УМИДА ПУЛАТДЖАНОВНА**

**В ВА С СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРДА  
АУТОИММУН ХОЛАТЛАР ШАКЛЛАНИШИНИНГ  
ИММУНОПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

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

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

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

Набиева Умида Пулатджановна В ва С сурункали вирусли гепатитларда аутоиммун холатлар шаклланишининг иммунопатогенетик хусусиятлари.	5
Набиева Умида Пулатджановна Имунопатогенетические особенности формирования аутоиммунных процессов при хронических вирусных гепатитах В и С	27
Nabieva Umida Pulatdjanovna Immunopathogenetic features of formation of autoimmune processes in chronic viral hepatitis B and C	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	72

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

---

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**НАБИЕВА УМИДА ПУЛАТДЖАНОВНА**

**В ВА С СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРДА  
АУТОИММУН ХОЛАТЛАР ШАКЛЛАНИШИНИНГ  
ИММУНОПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

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

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Tib529 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Иммунология институтида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Исмаилова Адолат Абдурахимовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий  
оппонентлар:**

**Калимолдаева Салтанат Болатовна**  
тиббиёт фанлари доктори (Қозоғистон )

**Бабаходжаев Сраджедин**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Туйчиев Лазиз Нодирович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи  
ташқилот:**

Россия Федерал тиббий-биологик агентлиги  
«Иммунология институти» Давлат илмий маркази

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Tib16.01 рақамли илмий кенгашнинг 2016 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Докторлик диссертацияси билан Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология 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 2016 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2016 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

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

**З.С.Камалов**

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

**А.А.Батирбеков**

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

## КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон миқёсида аутоиммун касалликлари ва уларнинг ривожланиш тенденцияси муҳим тиббий муаммо бўлиб қолмоқда. Сурункали вирусли гепатитларнинг (СВГ)  $\frac{3}{4}$  ҳолатида учрайдиган аутоиммун жараёнлар асосий касалликни сезиларли оғирлаштиради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра В вирусли гепатитли беморлар сони 1 млрд.дан ортди. С вирусли гепатитли касалланганлар сони эса 300 млн.дан кўпроқ, бу эса дунё аҳолисининг 5% ташкил этади<sup>1</sup>.

Ўзбекистон Республикасида сифат жиҳатдан самарали соғлиқни сақлаш тизимининг жорий қилиниши натижасида аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш ва уларнинг саломатлигини мустаҳкамлаш юзасидан сезиларли ўзгаришлар рўй берди. Амалга оширилган дастурий чора-тадбирлар оқибатида аҳолининг, айниқса вирусли гепатитлар ва турли юқумли хасталиклар билан касалланиш даражаси сезиларли равишда пасайди.

Жаҳон миқёсида аутоиммун касалликлар, жумладан сурункали инфекцияларда кузатиладиган аутоиммун ўзгаришларнинг йил сайин ортиши, мустақил аутоиммун касалликни шаклланишига олиб келиши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайиб бориши тегишли йўналишларда илмий изланишларни чуқурлаштиришни талаб этмоқда. Бу борада, жумладан СВГларда аутоиммунизация кўпайишини етакчи сабабларидан яна бири аутоиммун ўзгаришларни ўз вақтида аниқлаш, шунингдек аутоиммунизацияни келиб чиқиши ва ривожланишида инсон ва кўзғатувчининг турли омиллари, жумладан иммунологик, биокимъёвий, молекуляр-генетик омилларнинг аралаш иштирокининг аҳамиятини очиқ бериш ҳамда аутоиммунизацияни эрта ташхислаш, иммунологик, биокимъёвий ва молекуляр-генетик мезонларни ишлаб чиқиш ва терапияга прогностик ёндошув чора-тадбирларини янада такомиллаштириш амалга оширилиши долзарб бўлган муҳим масалалардан ҳисобланади. Юқоридагилар, шунингдек сурункали В ва С вирусли гепатитли беморларда тизимли ва тўқимали аутоиммун ҳолатини, СВГ беморларда аутоиммунизация жараёни ва иммунитетнинг гуморал, ҳужайравий ва номахсус бўғинлари орасида сезиларли ўзаро муносабатларини аниқлаш тадқиқот мавзусининг долзарблигини изоҳлайди.

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

---

<sup>1</sup> Рекомендации по диагностике и лечению больных гепатитом В и С.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2013г.- №2.- С.41-70.

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

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.** В ва С сурункали вирусли гепатитларда аутоиммун ҳолатлар шаклланишининг иммунопатогенетик хусусиятларини ўрганишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Clinic of the Goethe University Frankfurt (Germany), Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses (Italy), Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College (London, UK), Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence (Italy), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (USA), Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (France), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (USA), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Spain), Фундаментал ва клиник иммунология илмий-тадқиқот институти (Россия) ва Иммунология институти (Ўзбекистон Республикаси) томонидан олиб борилмоқда.

Сурункали вирусли гепатитларда аутоиммун ҳолатлар шаклланишини олдини олиш ва даволашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан жаҳонда қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: СВГ лардаги жигардан ташқари кўринишлар тўртадан учтасида аутоиммун ҳолатлар шаклланиши исботланган (Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, USA); вирусли инфекцияларни ривожланиши иккита асосий механизмлар, яъни биринчиси иммунитет компонентларининг етишмовчилигида вируснинг патоген таъсири орқали кечиши (La Jolla Institute for Allergy and Immunology, USA); иккинчиси эса вирус билан зарарланган хужайраларга иммун тизим компонентларини таъсири орқали юзага келиши очиб берилган (Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College, London, UK; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Spain; Шимолни тиббий муаммолари илмий-тадқиқот институти, Россия).

Бугунги кунда сурункали вирусли гепатитларда аутоиммун ҳолатлар шаклланишининг иммунопатогенетик хусусиятларининг замонавий жиҳатлари, профилактика самарадорлигини ошириш ва даволашнинг мос усулларини танлаш бўйича жаҳон миқёсида қатор, жумладан, қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: сурункали

вирусли касалликларда аутоиммун ўзгаришлар шаклланиши механизмларини аниқлаш; аутоиммун жараён ривожланишига иммунофенотипик реактивлик таъсирини аниқлаш; аутоиммун ўзгаришлар шаклланишида генлар полиморфизминини аниқлаш; эрта ташхисни такомиллаштириш ва сурункали вирусли гепатитлардаги аутоиммун ўзгаришларни патогенетик асосланган даволаш усуллариини ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жигарнинг вирусли зарарланишида аутоиммун ўзгаришларга алоҳида эътибор қаратилган, чунки унинг патогенезида гепатотроп вирусларнинг ўрни муҳимлиги аниқдир (Hintermann E et al., 2010; Christen U., 2003). Аутоиммун ҳолатлар шаклланиши жигарнинг вирусли шикастланиш патогенезидаги аҳамияти ва ўрни бир қатор тадқиқотларда кўрсатилган (Умбетова К.Т. ва ҳаммуалифлар, 2010; Atta A.M., 2010). Бир вақтнинг ўзида бошқа муаллифлар (Волчкова Е.В. ва ҳаммуалифлар, 2003; Agarwal N., 2001) аутоиммун ўзгаришларнинг шаклланишида фаол вирусли инфекция аҳамиятига шубҳа билдирилган, ушбу ҳолатларнинг сабаби фақатгина организмнинг индивидуал хусусиятларига боғлиқ деб ҳисоблайдилар, аммо аутоантитаначалар хусусиятлари (спектри) ва уларнинг касалликнинг кечиш фаоллигига ва зурайишига таъсири тўғрисида бир аниқ фикр йўқдир (Sansanno D., 2004; Vella F. et al., 2001). Борисов А.Г. (2015 й.) фикри бўйича, иммун тизим ўз функционал ҳолатига кўра гепатоцитларни ҳимоя қилувчи, ёки шикастловчи омил бўлиши мумкин, бу эса организмнинг цитокин статусида ўз аксини топади (Аленов М.Н. ва ҳаммуалифлар, 2006).

Ўзбекистон вирусли гепатитлар тарқалиши бўйича гиперэндемик регион ҳисобланади (Мусабаев Э.И. ва ҳаммуалифлар, 2000) ва бу йўналишда вирусли В ва С гепатитлар фонида ривожланган аутоиммун эндокринопатиялар патогенетик хусусиятлари (Давлятова З.Д. ва ҳаммуалифлар, 2014), ацетилланиш турига кўра ССВГ да клиник белгилар ривожланиши (Хикматуллаева А.С. ва ҳаммуалифлар, 2015), жигар циррози ривожланиши хавф омилларини аниқлаш каби турли тадқиқотлар ўтказилган, аммо сурункали В ва С гепатитларда аутоиммун ўзгаришлар тарқалиши бўйича ҳар томонлама ва тизимли таҳлил ўтказилмаган, фақатгина ягона клиник ҳолатларни тавсифловчи тадқиқотлар мавжуд (Камилов Ф.Х., 2010).

СВГ ларда вирус ва организм омилларининг аутоиммун ўзгаришлар ривожланишига таъсири бўйича ҳар томонлама тадқиқотлар амалга оширилмаган. Аммо ушбу омилларнинг гепатотроп вирусли инфекциялар сурункалашуви механизмларидаги, яллиғланиш жараёни тартибга солишдаги, СВГда аутоиммун ҳолат ривожланиши ва авж олишидаги ўрни борасидаги масала очиклигича қолмоқда. СВГларда аутоиммун ўзгаришларни молекуляр-генетик, биохимик ва иммунологик хусусиятларни инобатга олган ташхис мезонлар аниқланмаган. Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда сурункали В ва С вирусли гепатит беморларда аутоиммун ўзгаришларни шаклланиши ва ривожланиши иммунопатогенетик механизмларида вирус ва

организм омилларининг ҳар томонлама ўрганиш орқали аниқлаш масаласи долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Иммунология институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, ФА-ФЗ-Т157 «Сурункали вирусли гепатитлар жигардан ташқи белгиларида аутоиммун ҳолатлар шаклланишининг иммунопатогенетик механизмлари» (2007-2011 йй) ва ФТҚҚ 96-08 «Сурункали С вирусли гепатит билан беморларда иммунологик ва аутоиммун ўзгаришлар шаклланишига пубертат ёшнинг гормонал фони хусусиятларининг таъсири» (2007-2009 йй) мавзуси асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали В ва С вирусли гепатитли беморларда аутоиммун ўзгаришлар шаклланиши ва ривожланиши иммунопатогенетик механизмларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

СВВГ ва ССВГ беморлар орасида тизимли (аъзоларга номахсус) ва тўқимали (аъзоларга махсус) аутоантитаначаларни топиш даражасини аниқлаш мақсадида скрининг текширувлар ўтказиш;

тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар аниқланишига кўра СВВГ ва ССВГ беморларда вирусларнинг молекуляр-генетик (репликатив фаоллиги, генотипи, вируснинг микдори) хусусиятларини аниқлаш;

тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар аниқланишига кўра СВВГ ва ССВГ беморларда организмнинг индивидуал (жинси, ёши, касалликнинг фаоллик даражаси, клиник-лаборатор кўрсаткичлар) хусусиятларини аниқлаш;

тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар аниқланишига кўра иммунитетнинг хўжайравий, гуморал ва номахсус бўғинларининг ўзгариш хусусиятлари ва аутоантитаначаларга боғлиқ бўлган иммун ўзгаришларни аниқлаш;

СВВГ ва ССВГ беморларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар, интерферонлар микдорини ҳамда уларни тизимли ва тўқимали аутоиммун ўзгаришлар шаклланиши иммунопатогенезидаги аҳамиятини аниқлаш;

СВГ беморлар клиник-лаборатор, иммунологик ва молекуляр-генетик кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини корреляцион таҳлил ёрдамида аниқлаш;

организмда аутоиммун ва иммунологик ўзгаришларни комплекс баҳолаш учун интеграл кўрсаткичлар ҳамда СВВГ ва ССВГ беморларда аутоиммун ўзгаришларни эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида сурункали В ва С вирусли гепатитли 232 нафар бемор ва 64 нафар соғлом волонтерлар танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** – вена қони ва қон зардоби тизимли ва тўқимали аутоантитаначаларни аниқлаш, В ва С гепатити вирусларини



молекуляр-генетик текширувларини ўтказиш, иммун, цитокин ва интерферон тизимларининг асосий кўрсаткичларини аниқлаш учун ишлатилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Клиник, серологик, молекуляр-генетик, биохимик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилди.

**Тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйдагилардан иборат:

илк бор сурункали В ва С вирусли гепатитли беморларда тизимли ва тўқимали аутоиммун ҳолатларни учраши аниқланди;

вирусемияда организмнинг ички аъзоларига тўқимали аутоиммунизация ҳолатининг юқори даражаси аниқланган;

умумий ҳужайравий иммунотанқисликда цитотоксик лимфоцитлар ва В-ҳужайралар томонидан гиперэргик реакция аниқланган;

иммунокомпетент ҳужайраларни апоптотик ўлими пасайишида вирусга қарши ҳимоя омиллари ва лимфоцитларнинг эрта фаоллашуви тасдиқланган;

илк бор СВГ беморларда аутоиммунизация жараёни ва иммунитетнинг гуморал, ҳужайравий ва номахсус бўғинлари орасида сезиларли ўзаро муносабатлари аниқланган;

аутоиммунизация ривожланишида вирусга қарши (ИФН- $\alpha$ ) ва регулятор (ИЛ-10) цитокинларни миқдорини пасайиши фонида яллиғланишга ҳос цитокинларнинг (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) ишонарли ортиши аниқланган;

СВГ беморларда аутоиммун ўзгаришларни аниқлаш учун комплекс алгоритм ишлаб чиқилган ва иммунологик ташхислаш мезонлари аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси:**

СВГда аутоиммун ўзгаришларни аниқлаш учун дифференциал-ташхисий мезонлар сифатида клиник-лаборатор, биокимёвий, молекуляр-генетик ва иммунологик кўрсаткичларни қўлланиши патогенетик асослаб берилган;

СВГнинг клиник-патогенетик тавсифлаш учун иммун, интерферон ва цитокин (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-6) статуслари кўрсаткичларидан фойдаланиш тавсия қилинган;

аутоиммун ўзгаришларни аниқлаш жараёнига комплекс ёндошув учун ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

беморларни вирусга қарши даволашга (ВҚД) танлаш стратегияси ишлаб чиқилган ва индивидуаллаштирилган, унда ВҚД дастурига киритилмасликнинг мезонлари сифатида СВГ беморлардаги ҳужайравий иммунодефицит даражаси ва иммун тизим гуморал бўғини фаоллашуви ва аутоиммун ўзгаришлар аниқланиши кўрсатилган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти В ва С сурункали вирусли гепатитларда аутоиммун ҳолатлар шаклланишининг иммунопатогенетик механизмлари ҳақидаги назарий маълумотларни кенгайтирган. Организмдаги ДНК- ва РНК-

сақловчи гепатотроп вируслар таъсирида аутоиммун ҳолатлар келиб чиқиши ва шаклланиши кўрсатилган. Илк бор аутоиммун компонентли СВГда регулятор Т-хужайраларни фаоллигини пасайиши фонида яққол ривожланган бирламчи яллиғланиш белгили молекулаларора бошқарув механизми аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, СВГларда аутоиммун ўзгаришларни ташҳисида янги йўналиш ишлаб чиқилганидир. СВГ беморларда аутоиммун ўзгаришларни аниқлаш учун комплекс алгоритм ишлаб чиқилгани ва иммунологик ташҳислаш мезонлари аниқлангани касалликни клиник даврига қадар босқичида ўз вақтида ва объектив ташҳислаш, патогенетик даволаш чора-тадбирларини режалаштириш ва такомиллаштиришга имкон яратади. .

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали В ва С вирусли гепатитлардаги аутоиммун ўзгаришларни шаклланишини иммунопатогенетик аспекти бўйича тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, 1-юқумли касалликлар шифохонаси, ЎЗРЭМЮК клиникаси, Иммунология институтини клиник бўлими ва «Иммуноген-тест» Илмий-диагностик марказни амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 18 майдаги 8Д-3/60-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ушбу патология билан касалланган беморларни ижтимоий адаптацияси ва ҳаёт тарзи сифатини оширган, ўтказилаётган терапевтик муолажаларни самарадорлигини 28% оширган ҳамда сурункали вирусли гепатитларда аутоиммун ўзгаришлар ташҳисини такомиллаштириб, стационарда даволанишга ажратиладиган давлат бюджет маблағларини 30%га иқтисод қилиш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқотнинг натижалари 24 та илмий-амалий анжуманларда, шу жумладан 9 та халқаро конференцияларда: «Аллергология ва клиник иммунология - фанлараро муаммолар» (Москва, 2008); «Инфекциялар клиницистлар амалиётида. Шифохонадан олдин ва шифохона босқичларида бактерия ва вирусларга қарши даволаш» (Харьков, 2008); Бирлашган иммунологик форум (СПб, 2008); Тиббиётдаги реабилитация ва иммунореабилитация бўйича халқаро XII конгресс (Дубай, 2008); «Аллергология ва клиник иммунология – амалий соғлиқни сақлашга» (Москва, 2010); Тиббиётдаги ёш олимлар IV халқаро конференцияси (Курск, 2010); Юқумли касалликлар бўйича Евро-Осиё жамиятининг 1 Конгресси (СПб, 2010); «Инфекцион патологиянинг долзарб муаммолари» (Иркутск, 2014); Иммунологларнинг Урал форуми (Екатеринбург, 2014) ва 15 та республика конференцияларида: «Физиология ва биофизиканинг замонавий муаммолари» (Тошкент, 2007); «Ёш тиббиёт олимлар куни» (Тошкент, 2008); «Клиник иммунология, иммуногенетика – фанлараро муаммолар» (Тошкент, 2010); «Юқумли касалликлар ва ОИВ/ОИТСнинг долзарб масалалари» (Андижан, 2011); «Юқумли касалликларни ташҳиси ва даволашда янги технологиялар» (Тошкент, 2011); Юқумли касалликлар муаммолари бўйича II илмий-амалий конференция

(Тошкент, 2012); «Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Ўзбекистон Республикаси гастроэнтеролог ва гепатологлар миллий мактабининг IX сессияси (Андижан, 2013); «Юқумли касалликлар эпидемиологияси, ташхисоти ва даволашидаги янгиликлар» (Тошкент, 2013); «Иммунология-фанлараро муаммолар» (Тошкент, 2014), «Юқумли касалликларни ташхиси, даволаш ва профилактикасининг долзарб муаммолари» Ўзбекистон инфекционистлари II съезди (Тошкент, 2015); «Иккиламчи иммунодефицитлар ва ОИВ/ОИТС» (Тошкент, 2009); «Сурункали вирусли гепатитлар сабабчи бўлган иммунтанқислик холатларининг иммунодиагностикаси, иммунотерапияси ва иммунопро-филактикасининг замонавий жиҳатлари» (Тошкент, 2010); «Вирусли гепатитлар ва TORCH-инфекциялар сабабчи бўлган иммунтанқислик холатлари» (Тошкент, 2010); «Иммунитет ва инфекциялар: долзарб инфекцияларнинг иммунодиагностика, иммунотерапия ва иммунопрофилактикасининг замонавий жиҳатлари» (Тошкент, 2011); «Репродукция иммунологияси ва вирусли инфекцияларнинг долзарб масалалари» (Тошкент, 2012) мавзуларидаги республика ва халқаро илмий-амалий конференцияларда маъруза кўрсатилишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларнинг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 42 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 13 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан 4 та мақола халқаро илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация кириш, 5 та боб, хулоса, амалий таклифлар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, иловалар, 43 та жадвал ва 54 та расмдан ташкил топган 198 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Сурункали В ва С вирусли гепатитлар иммунопатогенези жиҳатлари ҳақида замонавий тақдимотлар тахлили**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи тахлил қилиниб, сурункали В ва С вирусли гепатитлар иммунопатогенези, СВВГ ва ССВГ даги ривожланадиган аутоиммун ўзгаришлар, аутоиммун ўзгаришларни вирусиндуцирланганлиги, ушбу ўзгаришларни намоён бўлишига қўзғатувчи хусусиятларининг таъсири ҳақидаги адабиётлар тахлили берилган, цитокинларни меъёрда ва турли патологик ҳолатларда, шулар қаторида жигар патологияларида ўрганиш бўйича дунё бўйлаб адабиёт тахлили тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Сурункали В ва С вирусли гепатитли беморларни клиник-лаборатор ташхислаш ва текшириш усулларини такомиллаштириш**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти таърифи, қўйилган муаммоларни ҳал қилишни таъминловчи усул ва методик ёндошувлар келтирилган. Тадқиқот сурункали В ва С вирусли гепатит билан касалланган беморларни амбулатор равишда қабул қилиш билан 2007 йилдан 2013 йилга қадар ўтказилган. Ташхис клиник текширувлар, лаборатор ва инструментал текширув усуллари натижасида инфекционист ва гепатолог шифокорлар томонидан қўйилган. Ташхис ЎЗР ССВнинг 05.01.2012 йилдаги 5-сонли буйруғига асосан қўйилган.

Сурункали вирусли гепатит (СВГ) билан касалланган беморларни ва назорат гуруҳидаги шахсларни тадқиқотга киритишдан олдин репрезентатив гуруҳларни шакллантириш учун тадқиқотга киритиш ва тадқиқотдан чиқариш мезонлари ишлаб чиқилди. Танлов натижасида тадқиқотга СВГ В ва С билан касалланган 232 нафар беморлар киритилди, улардан 70 нафари СВГ В билан ва 162 нафари СВГ С билан бўлди, улар 18 дан 60 ёшгача бўлиб, ўртача ёши  $36,5 \pm 0,7$  га тенг бўлди. Назорат гуруҳи 64 нафар соғлом шахслардан ташкил топди, улардан 28 нафарини эркаклар, 36 нафарини аёллар ташкил этди, ўртача ёши  $34,5 \pm 6,5$  га тенг бўлди.

Эпидемиологик, анамнестик, клиник-лаборатор, иммунологик, серологик, молекуляр-биологик ва биокимёвий текширувларни комплекс баҳолаш учун махсус анкета ишлаб чиқилди.

Аъзоларга носпецифик аутоантителоларни аниқлаш (бир занжирли ДНКга аутоантитаначалар, IgG иммуноглобулинларининг Fc-фрагментига

аутоантитаначалар, интерферон- $\alpha$  га аутоантитаначалар, нейтрофилларнинг цитоплазма антигенига аутоантитаначалар) ИФА усули билан “Вектор-Бест” ва “Иммункулус”(Россия) тест-системалари ёрдамида ўтказилди.

Аъзоларга махсус аутоантитаначаларни 10 тўқима антигенларига аниқлаш нотўғри гемагглютинация реакцияси (НГАР) усули билан зардобдаги аутоантитаначалар даражасига мувофиқ аъзоларга қарши эритроцитар диагностика умумлар ёрдамида ўтказилди (Л.Н.Шанина усули, 1985, step-test).

Лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляцияларини тестлаш учун CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> дифференцирланган моноклонал антитаначалар ва CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CDHLA-DR<sup>+</sup> активацияланган антигенлар ишлатилди. Зардобдаги иммуноглобулинлар концентрацияси: IgG, IgM, IgAларни Манчини бўйича(Mancini et al.,1969) радиал иммунодиффузия усули билан аниқланди.

Жигарни вирусли шикастланишининг этиологик верификацияси учун қон зардобда куйдаги серологик маркерлар ИФА усули билан аниқланди: HBs Ag, HBs Ab, HBe Ag, HBe Ab, HBcore Ag, HBcore Ab, HCV Ab, HAV Ab, HDV Ab. Ундан ташқари ВГВ ДНКасини ва ВГС РНКсини қон зардобиди ва иммун тизимининг моноклеар хужайраларда сифатий ва миқдорий аниқлаш ҳамда ВГС генотипини аниқлаш учун молекуляр-генетик усуллар ҳам қўлланилди.

Турли ўлчов бирликларида берилган биокимёвий, иммунологик кўрсаткичларни қиёслаш учун расмлар ва диаграммаларни тузишда ҳар бир кўрсаткич учун интеграл кўрсаткич – қиёсланувчи назорат гуруҳидаги кўрсаткичидан фарқланиш коэффициенти (ФК) санаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлил қилинганда сонли белгилар ўртача арифметик сон±ўртача арифметик сон хатоси кўринишда тақдим этилди. Тарқалишни тавсифловчи белгилар (ушбу белги бўлган ёқи бўлмаган шахслар сони) фоизда келтирилган. Тадқиқот натижалари асосида Microsoft Excel (2007) электрон жадваллар пакети ёрдамида маълумотлар базаси шакллантирилди ва Microsoft Excel ҳамда SPSS 13,0 дастур пакетлари асосида статистик таҳлил амалга оширилди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш мақсадида r корреляцияси коэффициентини қўллаб, шунингдек, t Стъудент ва  $\chi^2$  Пирсон мезонлари ёрдамида унинг аҳамиятини текшириб корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатитларда вирус омилларига боғлиқ тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида сурункали вирусли гепатитлар билан оғриган беморлар орасида тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар аниқлаш учун скрининг текшириш натижалари келтирилган. Изланишимизнинг ушбу босқичида В ва С сурункали вирусли гепатитлар билан оғриган беморларда вируснинг омилларига (вирусни этиологияси, репликатив фаоллиги, вирусни генетик тавсифи, вирусларни

миқдори) боғлиқ ҳолда тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар аниқланишини ўрганилган.

В ва С сурункали вирусли гепатитларнинг алоҳида нозологик гуруҳлари ичида САТ ларни аниқланиши қизиқиш тўғдирган. Олинган натижаларни таҳлил қилинганда оДНК ва РФ дака САТлар СВВГда ССВГга нисбатан бироз кўпроқ. ҳолларда аниқланган. ANCA ни аниқланиши ССВГ ли беморларда (22,5%) СВВГ ли беморлардагига (12,6%) нисбатан 1,8 марта кўпроқ. ИФН- $\alpha$  га аутоантитаначаларни аниқлаш частотаси, гепатитларни иккала нозологик гуруҳларида тахминан тенг экан.

СВВГ да САТ ли гуруҳ ССВГ даги САТ ли гуруҳдан кўра статистик ишонарли фарқи ( $P < 0,05$ ) 1,5 марта каттарок эди, яъни тизимли характерли аутоиммун бузилишларни аниқланиши СВВГ да, ССВГ дагидан кўра 1,5 кўпроқдир.

Кейинчалик биз СВГ В ва СВГ С билан бўлган беморларда тизимли аутоантитаначаларни ягона (оДНК ёки ANCA ёки ИФН- $\alpha$  га ёки РФ га аутоантитаначалар) ҳамда комплексли (оДНК+ANCA га аутоантитаначалар; оДНК га аутоантитаначалар+ИФН- $\alpha$  аутоантитаначалар; оДНК га аутоантитаначалар+РФ+ИФН- $\alpha$  га аутоантитаначалар) аниқланишининг такрорланишини ҳисоблаб чиқдик. СВГ ни этиологик гуруҳлари орасида ўтказилган таққослаш таҳлили натижасида аниқландики, ССВГ да САТ ни комплексли аниқланиши аҳамиятли ( $P < 0,05$ ) кўпроқ қайд қилингани билан бир вақтда, СВВГ да САТ ни ягона аниқланиши аҳамиятли ( $P < 0,05$ ) кўпроқ учраган.

Тўқимали аутоантитаначалар (ТАТ) ни баҳолашни оддийлиги ва қулайлиги учун биз алоҳида олинган ҳар бир орган ва тўқимага, шунингдек умумий тўқимали аутоиммун статусга бўлган аутоиммунизацияни яққоллик даражасини ҳисоблашга интеграл ёндошишни ишлаб чиқдик. Ташхисий чегара деб, 1:32 титр қабул қилинган.

Шундай қилиб, ССВГ тўқимали характердаги (барча ҳолатларни 73,5% и) аутоиммун бузилишларни СВВГ (61,4%) дан кўра анча кўпроқ аниқланиши билан характерланади, СВВГ учун маҳаллий (тўқимали) аутоиммун бузилишларни турли-туманлиги характерлидир, гепатитни иккала нозологияси учун характерли бўлган эндокрин органларга ТАТ ни юқори натижасини аниқланишидан ташқари, ССВГ да СВВГ дагидан кўра бўғим синовиал қобиғига фақат ТАТ кўрсаткичи бўлган бир вақтни ўзида СВВГ да ТАТ ни анча юқори кўрсаткичлари жигар, ингичка ичак ва тери тўқимасига аниқланган.

Шундай қилиб, СВВГ ССВГ дан кўра (30,2%), тизимли характердаги аутоиммун бузилишларни ССВГ учун аниқланадиган тизимли аутоиммун бузилишларни хилма-хиллиги характерли бўлган бир вақтни ўзида ишонарли ( $P < 0,05$ ) анча такрорланиши (хамма ҳолатларни 43,8% и) билан характерланади, эҳтимол бу ушбу инфекцияларнинг кечишини патогенетик хусусиятлари билан боғлиқдир.

Сурункали HCV-инфекцияни репликатив фаоллигини ўрганиб чиқишда, шу нарса аниқландики, САТ билан бўлган беморлар гуруҳида ПЦР «-» ҳолатлари САТ сиз беморлар гуруҳига нисбатан 2,7 марта аҳамиятли ( $P < 0,05$ ) кўпроқ (САТ билан бўлган гуруҳда бу ҳолатларни 38,9% ини, САТ сиз гуруҳда эса – 14,3% ини ташкил қилди. Яъни, сурункали HCV-инфекцияни латент фазасида тизимли хусусиятли аутоиммун бузилишлар, ушбу инфекциянинг фаол фазасидан кўра 2 марта кўпроқ аниқланган. Қон зардобидидаги Fc ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,01$ ) ва ANCA ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,01$ ) даражалари ҳамда ПЦР-таҳлили натижалари орасида қайтар ўртача ишонарли боғлиқлик кузатилгандаги корреляцион таҳлил маълумотлари билан ҳам тасдиқланган.

СВВГ да касалликни фазаси тизимли хусусиятли аутоиммун бузилишларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга эмас. ССВГ да касалликнинг нореplikатив фазаси (латент), касалликни фаол шаклидан кўра тизимли аутоантитаначаларни 2,7 марта кўпроқ аниқланиши билан хос. СВВГ ва ССВГ да беморлар гуруҳларида (ТАТ билан ва ТАТ сиз) СВГ ни репликатив ва нореplikатив шакллари учрашини такрорланиши бўйича аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

Олинган маълумотларга кўра, СВГ ли беморларнинг САТ билан бўлган гуруҳида 68,1% ида ҳамда САТ сиз гуруҳда – 80,7%ида қон зардобидида кузатилмади. Ўрганилаётган гуруҳларда ТАТ бўйича вирусли юкланиш даражасини таққослашда шу нарса аниқландики, ТАТ билан бўлган СВВГ беморларини гуруҳларида вирусли юкланишни фақат юқори даражаси қайд қилинган, ТАТ билан бўлган ССВГ беморларини гуруҳида эса вирусли юкланишни паст даражаси 4,2% ҳолатларда қайд қилинган, 95,8% ҳолатларда эса – вирусни миқдорини юқори даражаси.

Периферик қонни моноклеарларида HBV ва HCV – инфекцияни персистенциясини ўрганишда вирус геноми 69,3% ҳолатларда аниқланган, шу билан бир қаторда бу ҳолатларни 22,3% ида вирус геноми қон зардобидида аниқланмади. Шу нарсани белгилаб ўтиш керакки, ССВГ да оДНК га аутоантитаначалар даражаси қонни моноклеарларида вирус РНК сини аниқланиши билан бевосита кучли аҳамиятли корреляцияга ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,001$ ) эга.

Аутоиммун бузилишларнинг ривожланиши хавфларини ҳисоблашда, аниқланди, аутоиммун бузилишларни ривожланишини такрорланиши қонни моноклеарларида вирус геноми аниқланган беморларда, моноклеарларда вирус геноми аниқланмаган беморларга нисбатан 1,52 марта юқори экан.

Бизнинг тадқиқотларимизнинг кейинги босқичида САТ билан бўлган ва САТ сиз бўлган беморлар гуруҳида гепатит В ва С ларни кўзг/атувчиларини молекуляр-генетик хусусиятларини таҳлил қилдик. Сурункали вирусли гепатит С да биз таққослаётган беморлар гуруҳларида вирусни турли генотипларини (1,2,3) учрашини такрорланишини ўрганиб чиқдик.

Турли генотипларни учрашини такрорланишини таҳлили шуни кўрсатдики, HCV-инфекциянинг 1 ва 3 генотипи тизимли характердаги

аутоантитаначаларни аниқланишига муҳим таъсирга эга бўлмаган, чунки САТ билан бўлган ва САТ сиз бўлган гуруҳларда бу генотипларни учраши тахминан бир хилдир. Бироқ 2 генотипни учраши САТ билан бўлган гуруҳда САТ сиз бўлган гуруҳдан кўра 1,4 марта ( $P<0,05$ ) кўпроқ. Яъни, HCV-инфекцияни 2 генотибида тизимли характердаги аутоиммун бузилишлар аҳамиятли кўпроқ аниқланган.

ТАТ билан бўлган ва ТАТ сиз бўлган гуруҳларда HCV-инфекциянинг 1 ва 3 генотиплари тахминан бир хил такрорланиш билан учрайдилар. Лекин 2 генотипни учраши ТАТ билан бўлган гуруҳда 2,4 марта ( $P<0,05$ ), ТАТ сиз бўлган гуруҳдагидан кўра кўпроқ, яъни HCV-инфекцияни 2 генотибида тўқимали характердаги аутоиммун бузилишлар аҳамиятли кўпроқ аниқланган.

Бизнинг тадқиқотларимизнинг натижаларига кўра аниқланди, САТ ли гуруҳда (68,4% ҳолатларда), САТ сиз (28,9% ҳолатларда) гуруҳдагидан кўра HBV-инфекцияни мутант (HBsAg-негатив) штамми, яъни организмдан вахший штамм элиминацияланган бўлган бир вақтнинг ўзида вирусга персистенция қилишга йўл қўйиб берадиган штамм 2,4 марта ( $P<0,05$ ) аҳамиятли кўпроқ учраган.

ТАТ билан бўлган гуруҳда эса (65,1% ҳолатларда), ТАТ сиз гуруҳдан кўра (40,7% ҳолатларда) HBV-инфекцияни мутант (HBsAg-негатив) штами аҳамиятли ( $P<0,05$ ) кўпроқ аниқланган.

Шундай қилиб, HBV-инфекцияни HBsAg-негатив штаммида тўқимали аутоиммун бузилишлар аҳамиятли кўпроқ ( $P<0,05$ ) ривожланар экан.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатитларда организм омилларига боғлиқ тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар кўрсаткичлари**» деб номланган тўртинчи бобида организм омиллари ва СВГни клинко-лаборатор кечиш хусусиятларини тизимли ва тўқимали аутоантитаначаларни аниқланишига боғлиқлик холда ўрганиш далиллари келтирилган.

Организм омиллари тизимли аутоантитаначаларни аниқланишига боғлиқлик холда ўрганишни СВВГ ва ССВГ билан оғриган беморларни таққосланиётган гуруҳларида жинси ва ёшини таркибини ўрганишдан бошланган.

Олинган далилларга кўра СВВГда САТ билан бўлган гуруҳда аёллар САТ сиз гуруҳдан кўра 1,5 маротаба кўпроқ учраган. СВВГ ва ССВГ билан оғриган беморларни орасида САТ билан бўлган турли ёшли гуруҳларда ишонарли фарқлар аниқланган. СВВГ да 3/4 ҳолатларда (72,9%) 35 ёшгача бўлган ёшлар аниқланган, ССВГ да эса бу ёшдигилар фақат 41,8% ташкил этган, ва кўрсаткичлар фарқи ишонарли ( $P<0,01$ ). Энг фаол ва ижтимоий умумдор ёшдаги (36-50 ёшдаги) беморлар ССВГ да СВВГ га нисбатан 2 маротаба ишонарли ( $P<0,01$ ) устиворлик қилган (35,7% ва 18,6%, нисбатли). Қариялар орасида САТларни аниқланиши ССВГ да (22,5% ҳолатларда САТлар аниқланган) СВВГ га нисбатан (8,5% ҳолатларда) 3 маротаба кўпроқ ( $P<0,01$ ).



Кейинроқ СВВГ ва ССВГ беморларини таққосланаётган гуруҳларида тахминий касаллик давомийлигини кўриб чиқилган. СВВГ да САТ билан бўлган гуруҳда касалликни ўртача давомийлиги  $4,2 \pm 1,6$ , САТ сиз бўлган гуруҳда эса  $4,5 \pm 1,2$  йилни ташкил этган. ССВГ да САТ билан бўлган гуруҳда касаллик давомийлиги бироз юқорироқ бўлган ва  $4,5 \pm 1,2$  йилни ташкил қилган САТ сиз бўлган гуруҳдаги  $3,5 \pm 0,6$  йилга нисбатан ....Шундай қилиб СВВГ да касаллик давомийлиги ва тизимли аутоантитаначаларни аниқланиши билан ўзаро боғлиқлик аниқланмаган, ССВГ да эса касаллик давомийлиги ошгани сари тизимли тусга эга бўлган аутоантитаначаларни аниқланиш эхтимоллиги кўпайишига тенденция аниқланган.

Иккала гуруҳни биокимёвий фаолликни ҳар бир даражасини учрашига кўра солиштирдик. Ўтказилган таҳлил натижасида СВВГ беморларини САТ билан бўлган гуруҳида биокимёвий фаолликни паст даражаси (2-3 меъёр) (24,1% холатларда), ва ўртача даражаси (3-5 меъёр) (39,5% холатларда) учраши САТ сиз бўлган ва ушбу фаоллик даражалари 8,2% ва 10,1% ларда нисбатли учраган гуруҳга нисбатан ишонарли ( $P < 0,05$ ) кўроқ холларда аниқланган. СВВГ беморларини САТ сиз гуруҳига эса САТ сиз гуруҳига нисбатан 2 ва 3 марота кўпроқ учрайдиган меъёрий ва минимал биокимёвий фаоллик даражалари хос дир. Яъни СВВГ беморларида паст ва ўртача биокимёвий фаоллик даражалари билан бирга тизимли аутомаркерлар аниқланиши кузатилган.

СВВГ беморларида фаоллик даражаларини солиштирганда яққол ривожланган фаоллик даражаси САТ сиз гуруҳида 8,3% холатида аниқланган. Таққосланиётган иккала гуруҳдаги беморларнинг асосий қисмида минимал фаоллик даража аниқланган ( 54,6% ва 54,2% холатларда). Аммо меъёрий биокимёвий кўрсаткичлар САТ билан бўлган гуруҳда (27,3% да) САТ сиз бўлган гуруҳга нисбатан 1,64 маротаба кўпроқ холларда ( $P < 0,05$ ) аниқланган. Гепатит С вирус омилларини ўрганишда 2 генотипни устиворлиги аниқланганлигини инобатга олиб, жараённи фаоллик даражаларини ўрганишда, турли фаоллик даражаларини учрашини аниқланган гепатит С вирусини генотипига қараб ўрганишни хал қилинган.

1 расмдам кўриниб туришича, ССВГ беморларини 1 генотипида яққол ривожланган фаоллик даражали СВГ кузатилган (66,7% да), иккинчи ўринни эса кузатилиши бўйича сурункали жараён минимал фаоллик даражаси билан эгаллаган (36% да). Бошқаларга нисбатан камроқ холларда сурункали жараён ўртача фаоллик даражаси билан кечган.

НСV ни генотиплари гуруҳларини орасида сурункали жарённи фаоллик даражасини тахлилини ўтказилганда биз аниқладикки 1 ва 2 генотипли беморларда (36% ва 44% холатларда нисбатли) 3 генотипга (20% холатларда) нисбатан кўпроқ холларда минимал фаоллик даражаси сурункали жараён кузатилган. Бир вақтнинг ўзида меъёрий биокимёвий фаолликли сурункали жараён 3 генотипли беморлари орасида кўпроқ учраган. Шунинг дек тақидлаш керакки, яққол ривожланган фаоллик даражаси ишонарли кўпроқ холларда фақат 1 ва 2 генотипли беморларда (66,7% ва 33,3% холларда,

нисбатли) кузатилган, 3 генотипли беморларда эса ушбу фаоллик даражаси умуман аниқланмаган.

СВГ ли беморларни клиник кўринишлари аҳамиятли фарқ қилади. Жигар зарарланишига хос бўлган белгилардан ташқари, кўпинча жигардан ташқари белгилари алоҳида шикоятлар ёки мустақил касалликлар кўринишида кузатилади, улар СВГ бошлангич ва ягона белгилари бўлиб, яйрим ҳолатларда касалликнинг клиник кўринишида олдинга чиқиб, касалликни прогнози ва якуини аниқлаши мумкин.

Бизнинг тадқиқотимизда белгиланишича, касалликнинг биринчи клиник белгилари бўлиб 45,1% беморларда жигар шикастланиши белгилари, 21,2% да – жигардан ташқари белгилар, ва 23,3% да – СВГнинг белгисиз кечиши кузатилган.

СВВГ ва ССВГни бошлангич клиник белгилари ўзига хос хусусиятларга эга. Олинган далилларга кўра, ССВГда 32,7% ҳолатларда ва СВВГда 23,1%да жигардан ташқари белгилар билан бошланган. Ушбу маълумотни муҳимлиги шундаки, жигардан ташқари белгилар касалликни асосий сабабини яшириб, беморларни тегишли мутахассисларга кеч мурожат қилиши, ва бу туфайли ССВГни кеч ташҳисоти олиб келиши дир.

Жигардан ташқари ва САТларни аниқланишини солиштирганда, шу аниқландики, СВВГда жигардан ташқари белгиларни аниқланиши (23,1%) САТларни аниқланишига (43,8%) нисбатан бирроз пастроқ, бу эса тизимли аутоиммунизация ҳали клиник намоён бўлмаганлиги билан боғлиқлиги тахмин қилинади. ССВГ да жигардан ташқари ва САТларни аниқланишини тахминан бир хил бўлган (32,7% ва 30,2% ҳолатларда, нисбатли).

Цитолитик синдром гепатоцитларни шикастланиши билан боғлиқ жараёнларни акс эттиради, ва кўпинча жигардаги патологик жараённи фаоллигини кўрсатқичи бўлади. Цитолитиз кўрсатқичи СВВГ да ССВГ га нисбатан ишонарли юқорироқ. Таққосланаётган гуруҳларни орасидаги фарқлик тўғрисида гап юритса, СВВГ да САТ билан бўлган ва САТ сиз бўлган гуруҳлар ўзаро ишонарли ( $P < 0,05$ ) АсАТ ва АлАТ кўрсатқичлари бўйича фарқланади, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) кўрсатқичи бўйича ...САТ билан бўлган беморлар гуруҳида юқорироқ кўрсатқичларга тенденция бор экан. Яъни, аутоиммун ўзгаришлар билан кечувчи СВВГ да ССВГга нисбатан цитолитик синдром яққолроқ намоён бўлган.

деРитис коэффициенти (АсАТ/АлАТ нисбатлиги) жигардаги фиброзни ривожланганлигини эгри маркерларидан бири дир. Ушбу кўрсатқични СВВГ ва ССВГ беморларининг таққосланаётган гуруҳларидаги таҳлили шуни кўрсатдики, иккала нозологияларда ушбу кўрсатқич юқори бўлган, шуниндек САТ билан бўлган иккала гепатитлар гуруҳларида деРитис коэффициенти САТ сиз бўлган гуруҳларга нисбатан (0,83 ва 0,81, нисбатли) бирроз юқорироқ бўлган (0,93 ва 0,96, нисбатли, мьёрда 0,80). Вирусли этиологияли жигар циррозларида ушбу кўрсатқич 2,3 га тенг. Шундай қилиб, СВГларда тизимли тусга эга бўлган аутоиммун ўзгаришлар аутоиммун

ўзгаришларсиз кечувига нисбатан яққолроқ ривожланган фибротик жараён ривожланишига ёндошади.

Мезенхимал-яллиғланиш синдром мезенхималғстромал (ноэпитеал) жигар элементларини юқори фаоллиги ҳамда патологик жараёнга организмнинг номахсус ва махсус ҳимоя кучларини реакцияси билан боғлиқ ҳолда ривожланади. Ушбу синдромни ривожланганлиги СВГ беморлари орасида ССВГ беморларини САТ билан бўлган гуруҳида ишонарли ( $P < 0,05$ ) юқорироқ.

Ўтти ҳосил бўлиши ва чиқарилишини бузилиши билан боғлиқ холестатик синдром ССВГ беморларини САТ билан бўлган гуруҳида СВВГ беморларига кўра яққолроқ ривожланган, СВВГ беморларини иккала гуруҳида (САТ билан бўлган ва САТ сиз) холестаз кўрсаткичларини ошишига фақат бирроз тенденция бор.

Шундай қилиб, СВВГда тизимли тусга эга бўлган аутоиммун ўзгаришлар яққол ривожланган цитолитик синдром билан кечади, ССВГда эса мезенхимал-яллиғланиш ва холестатик синдромлар кўпроқ ривожланган, жигар тўқимасининг фиброзланиш жараёни эса гепатитларни иккала нозологияларида аутоиммун ўзгаришларсиз СВГга нисбатан кузатилган.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатитларда иммунитетнинг хўжайравий, гуморал ва номахсус бўғинлари хусусиятларига боғлиқ тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар кўрсаткичлари**» деб номланган бешинчи бобида СВГли беморларини иммунореактивлигини хусусиятлари аутоантитаначаларни аниқланишига боғлиқ ҳолда келтирилган.

СВВГ беморларини периферик қонидаги лейкоцитларни ўртача миқдори назорат гуруҳига нисбатан ишонарли ( $P < 0,05$ ) пасайган, САТ билан бўлган гуруҳида эса САТ сиз гуруҳига нисбатан супрессия яққолроқ ривожланганлиги аниқланган.

СВВГ ва Сда САТ билан бўлган ва САТ сиз гуруҳларни лимфоцитларни нисбий миқдорини ўрганганда турли даражада ривожланган лимфопения аниқланди, ишонарли ( $P < 0,05$ ) фарқланиш эса фақатгина ССВГ беморларини САТ билан бўлган гуруҳида аниқланган.

Абсолют кўрсаткичлар томонидан САТ билан бўлган СВВГ беморларини гуруҳида САТ сиз бўлган СВВГ беморларига, ҳамда САТ билан бўлган ССВГ беморлари гуруҳига нисбатан ишонарли ( $P < 0,05$ ) фарқга эга бўлган лимфоцитоз кузатилган, бу эса СВВГнинг патогенетик хусусиятларини акс эттиради. Бошқа гуруҳларда эса, СВВГ ва ССВГ беморларини САТ сиз бўлган гуруҳларида назорат кўрсаткичларига ( $2238,1 \pm 89,1$  1 мкл да) нисбатан абсолют лимфоцитоз кузатилган ( $1788,9 \pm 209,7$  ва  $1716,4 \pm 104,5$  1 мкл да, нисбатли) ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ , нисбатли).

СВВГ ва ССВГ беморларида назорат гуруҳига нисбатан Т-лимфоцитлардаги CD4+ ни экспрессияни ишонарли пасайиши кузатилган ( $P < 0,05$  и  $P < 0,001$ , нисбатли).

Текширилган беморлар гуруҳларида назорат гуруҳининг далилларига нисбатан CD8+Т-лимфоцитларни миқдори ишонарли ( $P < 0,05$ ) ошганлиги

аниқланган. Аммо СВВГ беморларини САТ билан бўлган гуруҳида САТ сиз бўлган ( $26,6 \pm 1,7\%$ ) ва назорат ( $23,7 \pm 0,4\%$ ) гуруҳларига нисбатан CD8+Т-лимфоцитларни экспрессияси ( $20,5 \pm 2,9\%$ ) ишонарли ( $P < 0,05$ ) пасайиши кузатилган.

Жигарнинг вирусли шикастланишида CD4+Т-хелпер/индукторларни CD8+Т-лимфоцитлар миқдорини нисбати билан аниқлановчи иммунорегулятор индекс (ИРИ) муҳим аҳамиятга эга. Меъёрда соғлом одамларда ИРИ ўртача  $1,3 \pm 0,03$  тенг бўлади. САТ билан бўлган СВВГ ли беморлар гуруҳида ИРИни бирроз пасайиши кузатилган, бу эса CD8+Т-лимфоцитларни экспрессиясини пасайиши боғлиқ деб ҳисоблаймиз. Бошқа текришилган гуруҳларда CD8+Т-лимфоцитларни миқдори ошган фонидаги CD4+Т-хелперов/индукторларни камайиши ИРИни пасайишига олиб келган, унинг ривожланиш даражаси САТ билан бўлган ССВГ беморлари гуруҳида энг юқори бўлган ( $P < 0,05$ ). Шубҳасиз, ИРИни пасайиши СВГларда Т-хўжайравий иммунотанқис ҳолатни чуқурлигини белгиловчи муҳим мезондир. Текширилган СВВГ ва ССВГ беморлари САТ билан бўлган гуруҳлари ўзаро ишонарли фарқланади ( $P < 0,05$ ).

Шундай қилиб, СВВГда тизимли тусга эга аутоиммун ўзгаришларни патогенетик механизмлари бўлиб В-лимфоцитлар билан антитаначаларни ишлаб чиқаришини стимуляциялаш ва суғ ривожланган вирусга қарши жавобдаги кўзғатувчини элиминацияси пасайганлиги бўлиб топилган. ССВГда эса тизимли тусга эга аутоиммун ўзгаришлар чуқур Т-хўжайравий иммунотанқислик ҳолат ва яхши ривожланган вирусга қарши жавобнинг фонида ривожланган.

Лимфоцитлардаги CD25+ активацион маркерни экспрессияси СВВГ беморларида назорат гуруҳидаги миқдорига нисбатан ишонарли ошган ( $P < 0,05$ ). ССВГ беморларини ва назорат гуруҳини кўрсаткичлари солиштирганда ишонарли фарқ аниқланмаган. Аммо САТ билан бўлган СВВГ беморларинидаги CD25+ экспрессиясини активацияси САТ билан бўлган ССВГ беморларига кўра ишонарли ( $P < 0,05$ ) юқорирок, ва  $28,7 \pm 2,1\%$  ва  $22,7 \pm 2,2\%$  нисбатли ташкил этган. Кўринишича, СВВГ беморларидаги тизимли тусга эга бўлган аутоиммун ўзгаришларни ривожланишидаги лимфоцитларни активацияси (CD25+) яллиғланишни таъминловчи цитокинларни макрофаглар, хусусан CD8+Т-лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ.

CD23+ молекулани экспрессияси СВВГ беморларини САТ сиз бўлган гуруҳида ошган ( $25,7 \pm 1,3\%$ ), шу билан бир вақтда САТ билан бўлаган СВВГ беморларини гуруҳида ушбу кўрсаткич пасайган, ва бу кўрсаткичлар ишонарли фарқга эгадир ( $P < 0,05$ ).

Лимфоцитлардаги CD38+ ни экспрессиясини ўрганиш таҳлили ушбу маркерни СВВГ ва ССВГ беморлари САТ билан бўлган гуруҳларида назорат гуруҳ ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,05$ , нисбатли) ва САТ сиз бўлган беморларни гуруҳларига ( $P < 0,05$ ) нисбатан ишонарли ошганлигини аниқлашга имкон берди. Ва ушбу кўрсаткич оДНКга бўлган аутоантитаначаларни миқдори

билан тўғри ишонарли ва ўрта кучли алоқага эга ( $r=0,46$ ;  $p=0,014$ ). Демак, таҳлил кўрсатишича, CD38+ активация маркерини экспрессиясини САТ билан бўлган СВВГ ва ССВГ беморларида ўсиши Т- ва В- хўжайравий лимфоцитларнинг активациясидан далолат беради ва тизимли тусга эга бўлган аутоиммун ўзгаришларни ривожланишини асос бўлади.

Лимфоцитларда CD HLA-DR+ ни экспрессиясини ССВГ беморларида САТ билан бўлган ва САТ сиз гуруҳларида назорат гуруҳга нисбатан ошиши аниқланган ( $P<0,001$  ва  $P<0,05$ , нисбатли). СВВГ беморларни гуруҳларида эса экспрессия кўрсаткичлари ишонарли фарқланмаган. Лейкин, САТ билан бўлган гуруҳларда СВВГ ва ССВГ беморларини орасида ишонрали фарқланиш аниқланган ( $P<0,05$ ).

СВВГ ва ССВГ беморларида иммуноглобулинларни ҳамма синфларини ошиши хос бўлган, бу бошқа муаллифлар далиллари билан ҳам тасдиқланади, уларнинг далилларига кўра иммуноглобулинларни ҳамма синфларини ошиши жигарнинг функционал имкониятларини бузилиши кўрсаткичи деб ҳисобланади. ССВГ беморларини САТ билан бўлаган гуруҳида САТ сиз бўлган гуруҳига нисбатан Ig G ва Ани қийматлари энг баланд белгиланган ( $P<0,05$ ). САТ билан бўлган СВВГ беморлари гуруҳида эса САТ сиз бўлган гуруҳга нисбатан Ig M кўрсаткичлари ишонарли баланд бўлган ( $P<0,05$ ).

СВВГ ва ССВГ беморларини ҳаммасида йирик (ЦИК, 3%) ва майда (ЦИК, 4%) ЦИКларни юқори даражаси белгиланган. СВВГ беморларида САТ билан ва САТ сиз бўлган гуруҳларда йирик ва майда ЦИКларни кўрсаткичларини орасида ишонарли фарқ аниқланган ( $P<0,05$  и  $P<0,01$ , нисбатли). СВВГ беморларида САТ билан бўлган гуруҳдаги йирик ва майда ЦИКларни миқдори САТ сиз бўлаган беморлар гуруҳига нисбатан 2 маротаба юқори бўлган. ССВГ беморларида эса САТ билан бўлган гуруҳда САТ сиз бўлган гуруҳга нисбатан ЦИКларни кўрсаткичларини кўтарилишига тенденция аниқланган. Шундай қилиб, ЦИКларни кўрсаткичларидаги аниқланган ўзгаришлар тизимли тусга эга бўлган аутоантитаначаларни ривожланиши иммунопатологик ўзгаришларни иммунокомплек табиатини кўрсатади.

СВГлардаги ЦИКларни юқори миқдори фақатгина вирусли антигенларга бўлган иммун жавобни фаоллашуви эмас, яъна уларни элиминация механизмларини сустраниши ҳам сабаб бўлади (айниқса, СВВГда, кўзгатувчининг элиминациясида асосий рол ўйнувчи CD8+Т-лимфоцитларни экспрессиясини пасайиши билан боғлиқ бўлгани учун). Оҳиргиси эса иммун комплексларни ютувчи ва дезинтеграция қилувчи моноцитарғмакрофагал тизимнинг хўжайраларини фаоллигини пасайиши билан боғлиқ. Бундан СВГ беморларини нейтрофилларини фагоцитар фаоллигини сустраниши далолат беради. СВВГ ва ССВГ беморлари САТ билан бўлган гуруҳларида нейтрофилларни фагоцитар фаоллигини дефицити яққолроқ ривожланган. Аниқланган дисфункция, биз фикримизча, вируснинг ушбу хўжайраларга тўғридан тўғри таъсири балн боғлиқ.

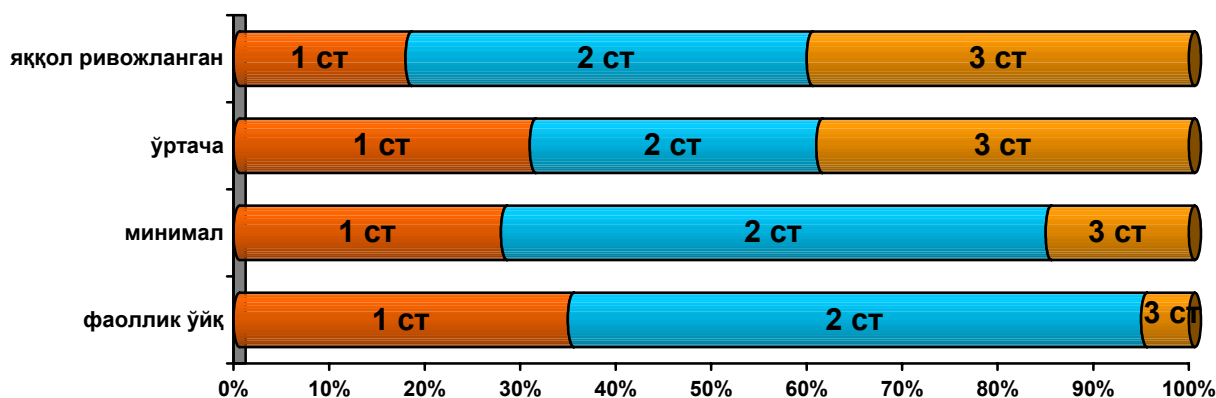
Яъни, тизимли аутогентигенемияда вирусга қарши ҳимояни фаоллашувидан далолат берувчи ЦИКларни юқори кўрсатқичлари (САТ сиз бўлган гуруҳга нисбатан) билан биргаликда нейтрофилларни фагоцитар фаоллигини дефицити кузатилади, бу эса ўз навбатида иммунопатологик жараённи яъна ҳам ёмонлаштиради.

Диссертациянинг «Тизимли ва тўқимали аутоантитаначалар кўрсатқичларига боғлиқ сурункали вирусли гепатитларда цитокин ва интерферон статуси ва уларнинг иммунопатогенездаги роли» деб номланган олтинчи бобида СВГли беморларинини цитокин ва интерферон статусларини баҳолаш натижалари аутоантитаначаларни аниқланишига боғлиқ ҳолда келтирилган, ушбу кўрсатқичларни СВГда аутоиммун ўзгаришларни иммунопатогенезидаги аҳамияти кўриб чиқилган.

САТ борлиги ва йўқлигига боғлиқ ҳолда СВВГ ва ССВГ беморларини кўрсатқичларини таҳлилида ҳамма текширилаётган гуруҳларда ИФН- $\alpha$  ни ишлаб чиқарилиши ишонарли ( $P < 0,05$ ) пасайганини аниқланган. Фақатгина САТ билан бўлган ССВГ беморлар гуруҳида ИФН- $\alpha$  миқдори ( $38,5 \pm 4,4$ ) назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарққа эга эмас, аммо САТ сиз ССВГ беморлари гуруҳидан ( $23,4 \pm 4,0$ ) ( $P < 0,05$ ) САТ билан бўлган СВВГ беморлари гуруҳидан ( $23,8 \pm 4,8$ ) ( $P < 0,05$ ) ишонарли юқорироқлиги аниқланган. Яъни СВВГ да интерферогенезни сусланиши ССВГ га нисбатан яққолроқ ривожланган.

СВВГ ва ССВГ беморларидаги ИФН- $\alpha$  ни бир йўналишга қаратилган ўзгаришлардан (пасайишидан) чиққан ҳолда, СВГларда ИФН- $\alpha$  пасайиш даражасини жараённи фаоллик даражасига кўра кўриб чиқишни ҳал қилдик (расм.1).

ИФН- $\alpha$  ни пасайишини уч даражаси аниқланган: 1- 27% беморларда ўртача реакция, 2 – 44% беморларда кучсиз (етарлиэмас) реакция ва 3 даража – 29% беморлардаги ИФН- $\alpha$  ни депрессияси. ИРИ ни ИФН- $\alpha$  ни пасайиш даражасини билан корреляцияси кузатилган.



Расм.1. СВГ да жараённи фаоллигига кўра ИФН- $\alpha$  ни пасайиш даражалари

СВВГ ва ССВГ беморларини ҳамма текширилаётган гуруҳларида ИФН- $\gamma$  ни миқдори назорат кўрсатқичлардан ишонарли баланд бўлган. Агар САТ сиз гуруҳларда бу кўрсатқичлар назорат сонлардан СВВГда 2,9 марта ва

ССВГда 2,1 марта ошган бўлса, САТ билан бўлган гуруҳларда бу кўрсаткичлар назорат кўрсаткичлардан 7,5 ва 4,6 марта нисбатли юқорирок.

ИФН-γ ни миқдорини аниқланган ўзгаришлари ножуя ташхисий белгидир, чунки ИФН-γ ни гиперпродукцияси (айниқса САТ билан бўлган гуруҳлардагика яққол ривожлангани) касалликни фаол прогрессирлоавчи кечишига ёндошади, бу эса тизимли тусга эга бўлган аутоиммун ўзгаришлар бўлганда хаддан ташқари салбий ҳолатдир.

ИЛ-6 ни спонтан ишлаб чиқарилиши ўрганганда СВВГ ва ССВГ беморларини САТ билан бўлган гуруҳларини назорат гуруҳига нисбатан кўрсаткичлар орасида ишонарли фарқлик ( $P < 0,05$ ) аниқланган. Ва СВВГ ли беморларда ИЛ-6 ни миқдори 4,8 маротаба, ССВГ ли беморларда эса 1,9 маротаба назорат кўрсаткичлардан ошганлиги аниқланган.

Ҳамма СВГли беморларда назорат гуруҳига нисбатан ФНО-α миқдорини ошиши кузатилган, аммо САТ билан бўлган СВВГ беморларида назорат гуруҳига нисбатан 3,1 маротаба САТ билан бўлган ССВГ беморларида 2,7 маротаба юқорирок бўлган бўлса, САТ сиз гуруҳларда бу кўрсаткич 1,5 маротабанигина кўрсатган ( $P < 0,05$ ).

Олинган кўрсаткичларни таҳлили сурункали инфеекцион жараён фониди ИЛ-10 пасайишга тенденцияси борлигини аниқлади. САТ билан бўлган СВВГ ва ССВГ беморларида ИЛ-10 миқдори 3,8 ва 3,1 маротаба, нисбатли пасайганлиги ( $P < 0,05$ ), ( $P < 0,05$ ). САТ сиз бўлган беморларда эса ИЛ-10 миқдори меъёрдан биррозгина пастроқлиги ( $P > 0,05$ ) кўрсатилган.

Регулятор цитокинларни миқдорини (ИЛ-10, ИЛ-6, FNO-α) жараённи фаоллиқ даражасига қараб ўтказилган солиштирма таҳлил ўзгаришларни бир йўналишдалигини кўрсатдики, аммо САТ билан бўлган беморлар гуруҳларида аниқланган ўзгаришлар яққолроқ бўлган.

Шундай қилиб, аутоиммун компонентли СВГда молекулярро регуляция босқичида аниқланган ўзгаришлар, регулятор Т-хўжайраларни фаоллигини пасайиши фониди яққол ривожланган иммун яллиғланишдан олдинги белгилар билан тарифланади ва фаоллиқ даражаси, СВГни клиник белгилари билан корреляция қилади ва жигарнинг вирусли касалликларида тизимли тусли аутоиммун ўзгаришларни патогенетик ва клиник аҳамиятидан далолат беради.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатитларда молекуляр-генетик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларининг ўзаро муносабати**» деб номланган еттинчи бобида СВГ бемоларини ўрганилган кўрсаткичлари орасидаги солиштирма ва корреляцион таҳлили натижасида ўзаро алоқаларни топиш ва баҳолаш натижалари келтирилган.

Турли кўрсаткичлар орасидаги алоқаларни сонини кўпайиши, уларни хажмий информативлигини пасайиши, кўп якка иммунологик параметрларни ўзаро ва бошқа тизимларни параметрлари билан кучсиз интеграцияси аниқланган, бу эса ўз навбатида сурункали вирусли гепатитларда иммунорегулятор механизмларни дискоординацияси тўғрисида далолат

беради, аутоиммун ўзгаришлар кузатилган ҳолатларда бу ўзгариш яққолроқ ривожланган.

Иммун статусни параметрлари ва бошқа биокимёвий кўрсаткичларни ўзаро алоқасини статистик таҳлил қилдик. ГГТП ва тимол синамасини турли ошиш даражали гуруҳларини солиштирганда энг қизиқарли далиллар олинди. ГГТПни ҳар қандай ошишида лимфоцитларни субпопуляцион таркиби ҳамма ИКХ мусбат сонини, CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD20<sup>+</sup>- хўжайраларни нисбий сонини пасайиши билан тарифланди. Ўхшаш ўзгаришлар тимол синамаси ва альбумин учун ҳам белгиланган.

Биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни ўзаро алоқасини ўрганиш учун Спирмен бўйича рангли корреляцион таҳлили қўлладик. Асосий иммунокомпетент CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> хўжайралар ва цитоллиз кўрсаткичлари ва тимол синамаси орасида тескари тусга эга алоқа аниқланган. CD3<sup>+</sup>-лимфоцитларни (нисбий миқдорини) қўйдаги корреляция коэффициентлари олинди: АЛТ билан: -0,38, p= 0,006; АСТ билан: -0,35, p=0,057; ГГТП билан: -0,56, p=0,005, тимол синамаси билан: -0,43, p=0,006. CD4<sup>+</sup>-лимфоцитлар учун ўхшаш ўзаро алоқалар қўйдагича тарифланди: АЛТ билан: -0,41, p=0,003; АСТ билан аҳамиятли корреляции аниқланмаган; ГГТП билан: -0,49, p=0,016, тимол синамаси билан: -0,34, p=0,035. ушбу фенотипли лимфоцитларни мусбат миқдори фақатгина ГГТПни фаоллиги билан корреляция қилди (CD3<sup>+</sup> билан r=-0,51; p=0,01; CD4<sup>+</sup> билан r=-0,56; p=0,005).

Гуморал бўлимни кўрсаткичлари билан ўзаро алоқаларни таҳлили тимол синамани ЦИК миқдори билан ижобий корреляцияни (r=-0,73; p<0,001) кўрсатилган. Ундан ташқари ишхорий фосфатазани фаоллиги ва ЦИК миқдори билан ижобий корреляция (r= 0,37, p=0,044) аниқланган.

Цитокинларни клинко-лаборатор параметрлар билан бўлган корреляцион ўзаро алоқаларни текширганда ИЛ-10 ни АлАТ миқдори билан тўғри корреляцияси аниқланган, бу эса СВГлардаги ўзгаришларни яққол ривожланган иммунопатологик тусга эгаллигини кўрсатади, бунинг негизида эса яллиғланишни таъминловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларни нисбатини дисбаланси ётади. ИЛ-6 ни концентрацияси ва цитоллиз фаоллиги билан тўғри корреляция аниқланган (r=0,95; p=0,01). ИЛ-10 кўрсаткичлари касалликнинг даври ва фаоллигига боғлиқ, АлАТ миқдори билан тўғри корреляция аниқланган (r=0,91; p=0,001). ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6 миқдорларини фиброзни ривожланганлиги билан бўлган статистик ишонарли яққол тўғри корреляцияси СФМни гиперфаоллигига кўрсатади ва касалликни тизимли ўзгаришларини тушинтиради. ФНО-α ва ИЛ-10 фиброз даражиси билан бўлган юқори тўғри корреляцияси туфайли бу кўрсаткичларни СВВГ ва ССВГдаги аутоиммун ўзгаришларни кечиши ва прогнози учун қўшимча ташҳис мезонлари сифатида қўллашга имкон беради.



## ХУЛОСА

1. Ўтказилган скрининг тадқиқотлар натижасида сурункали вирусли гепатит В ва С беморлари орасида тизимли (аъзоноспецифик) аутоантитаначалар 43,8% ва 30,2% ҳолатларда нисбатли ва тўқимали (аъзоспецифик) аутоантитаначалар 61,4 ва 73,5% ҳолатларда нисбатли аниқланган.

2. ССВГда ССВГ га нисбатан кўпроқ ҳолларда САТни яққа спектри аниқланган (87,2% ва 62,3% ҳолатларда, нисбатли). ССВГда ССВГга нисбатан 3 маротаба кўпроқ ҳолларда САТни комплекс спектри аниқланган (37,7% ва 12,8% ҳолатларда, нисбатли). ТАТлар аниқланганда эндокрин аъзоларга нисбатан аутоантитаначаларни юқори кўрсаткичлари ССВГда ҳам, ССВГда ҳам аниқланган. Жигар, буйрак, ингичка ичак ва териға бўлган ТАТни юқори кўрсаткичлари ССВГда, бўғимларнинг синовиал оболочкасиға эса ССВГда аниқланган.

3. САТ ва ТАТни аниқланиши ва вирус омиллари билан кўйдаги ўзаро алоқалари аниқланган: ССВГни нореplikатив шакли (САТ аниқланиши 2 маротаба кўпроқ ҳолларда), HCV-инфекцияни 2 генотиби (САТ аниқланиши 1,4 маротаба, ТАТ аниқланиши 2,4 маротаба кўпроқ ҳолларда), ҳамда HBV-инфекцияни (HBeAg-негатив) штамми (САТ аниқланиши 2,4 маротаба, ТАТ аниқланиши 1,6 маротаба кўпроқ ҳолларда) ва вирус микдорини юқори кўрсаткичларида САТ ва ТАТни аниқланиши ишонарли юқори.

4. ССВГда САТ ва ТАТни аниқланиши ва организм омиллари билан кўйдаги ўзаро алоқалари аниқланган: 18-35 ёшдагилар устиворлик қилмоқда (САТда 72,5% ҳолларда, ТАТда 70% ҳолларда), аёллар (62,5% ҳоллар САТ сиз гуруҳдаги 44,4% қарши, 53,3% ҳоллар ТАТ сиз гуруҳдаги 26,3% қарши), биокимёвий фаолликни паст ва ўртача даражалари кўпроқ САТ аниқланиши билан кечади, бошқа биокимёвий кўрсаткичлар бўйича цитолитик синдром фиброзланиш аломатлири билан устиворлик қилган.

5. ССВГда САТ ва ТАТни аниқланиши ва организм омиллари билан кўйдаги ўзаро муносабатлари аниқланган: 36-50 ёшдагилар устиворлик қилмоқда (ТАТда 70% ҳолларда), САТ билан бўлган гуруҳда САТ сиз бўлган гуруҳга нисбатан меъёрий биокимёвий кўрсаткичлар 1,64 маротада кўпроқ ҳолларда учраган, бошқа биокимёвий кўрсаткичлар бўйича мезенхимал-яллиғланиш ва холестатик синдромлар фиброзланиш аломатлиги билан устиворлик қилган.

6. ССВГда тизимли тусға эға аутоиммун ўзгаришларни патогенетик механизмлари бўлиб В-лимфоцитлар билан антитаначаларни ишлаб чиқаришини стимуляциялаш ва суғ ривожланган вирусға қарши жавобдаги кўзғатувчини элиминацияси пасайганлиги бўлиб топилган. ССВГда эса тизимли тусға эға аутоиммун ўзгаришлар чуқур Т-хўжайравий иммунотанқислик ҳолат ва ноадекват ривожланган вирусға қарши жавобнинг фонида ривожланган.

7. ССВГда беморларни иммун статуси лимфоцитларни асосий субпопуляцияларини мутлоқ сони пасайиши (айниқса CD8<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-

хўжайраларни) билан тарифланади. Кузатилаётган лимфоцитозга (нисбий) CD20<sup>+</sup>- лимфоцитларни миқдорини ошиши сабаб бўлган. Ўрганилган иммунореактивликни хўжайраларини миқдори ўзгарган, бунда лейкоцитлар, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>- лимфоцитлар, ЦИКлар пасайган, лимфоцитлар (%), IgM, IgG ошган, бошқа кўрсаткичлар эса аралаш ҳолда ўзгарган. Аниқланган ўзгаришлар таркибий-функционал ўзгаришларни адаптив йўналишини тарифлайди, ҳозирги ҳолатда эса Th2 жавобни Th1 жавобдан устиворлигини акс эттиради.

8. Аутоиммун компонентли СВГда молекуляраро регуляция босқичида аниқланган ўзгаришлар, регулятор Т-хўжайраларни фаоллигини пасайиши фонида яққол ривожланган иммун яллиғланишдан олдинги белгилар билан тарифланади ва фаоллик даражаси, СВГни клиник белгилари билан корреляция қилади ва жигарнинг вирусли касалликларида тизимли тусли аутоиммун ўзгаришларни патогенетик ва клиник аҳамиятидан далолат беради.

9. Ҳар бир алоҳида олинган аъзо ёки тўқимага аутоиммунизация ундан ташқари умумий тўқимали аутоиммун статусни ривожланиш даражасини ҳисоблаш учун интеграл кўрсаткичлар ишлаб чиқилган.

10. Турли кўрсаткичлар орасидаги алоқаларни сонини кўпайиши, уларни хажмий информативлигини пасайиши, кўп якка иммунологик параметрларни ўзаро ва бошқа тизимларни параметрлари билан кучсиз интеграцияси аниқланган, бу эса ўз навбатида сурункали вирусли гепатитларда иммунорегулятор механизмларни дискоординацияси тўғрисида далолат беради, аутоиммун ўзгаришлар кузатилган ҳолатларда бу ўзгариш яққолроқ ривожланган.

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

---

**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ**

**НАБИЕВА УМИДА ПУЛАТДЖАНОВНА**

**ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ФОРМИРОВАНИЯ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ  
ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С**

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

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ-2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.5Тib529**

Докторская диссертация выполнена в Институте иммунологии.

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

**Научный консультант:**

**Исмаилова Адолат Абдурахимовна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Калимолдаева Салтанат Болатовна**  
доктор медицинских наук (Казахстан)

**Бабаходжаев Сраджедин**  
доктор медицинских наук, профессор

**Туйчиев Лазиз Нодирович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России (Москва).

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

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

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

**Т.У. Арипова**

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

**З.С. Камалов**

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

**А.А. Батирбеков**

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

## ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

### **Актуальность и востребованность темы диссертации.**

Аутоиммунные заболевания и тенденция к их росту во всем мире является важной медицинской проблемой. Аутоиммунизация при хронических вирусных гепатитах (ХВГ), встречающаяся в  $\frac{3}{4}$  случаев существенно отягощает течение основного заболевания. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число больных с вирусным гепатитом В составляет более 1 млрд. Человек, число инфицированных вирусных гепатитом С в мире более 300 млн., что составляет 5% населения земного шара<sup>1</sup>.

В республике Узбекистан процессу преобразования системы здравоохранения придается статус государственной политики. В годы независимости претворение в жизнь мероприятий, направленных на оказание высококачественной медицинской помощи населению, достигнуты весомые успехи. В вопросе охраны здоровья населения, снижения заболеваемости инфекционными заболеваниями, в частности, ХВГ получены определенные результаты.

На мировом уровне аутоиммунные заболевания, в частности, аутоиммунные нарушения при хронических инфекциях ежегодно увеличиваются, с формированием сочетанного аутоиммунного заболевания, снижением качества жизни больных, что преобразилось в одно из значимых медико-социальных проблем. Вследствие того, что ведущей причиной роста частоты аутоиммунизации при ХВГ является несвоевременная диагностика аутоиммунных нарушений, а в возникновении и развитии аутоиммунизации участвуют различные факторы организма и возбудителя: иммунологические, биохимические, молекулярно-генетические или сочетанное действие нескольких факторов, реализация ранней диагностики аутоиммунизации, разработка иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических критериев и совершенствование прогностических подходов к терапии определяет актуальность проблемы. Все вышеперечисленное, а также изучение частоты аутоиммунизации системного и тканевого характера у больных хроническими вирусными гепатитами В и С, выявление взаимосвязи между процессом аутоиммунизации и гуморальными, клеточными и неспецифическими звеньями иммунитета при хронических вирусных гепатитах определяет актуальность тематики научного исследования.

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

---

<sup>1</sup> Рекомендации по диагностике и лечению больных гепатитом В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2013г. - №2. - С.41-70.

Узбекистан от 29 марта 2012 года «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и совершенствованию организации деятельности медицинских учреждений», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология» ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** Изучением иммунопатогенетических механизмов внепеченочных и аутоиммунных проявлений хронических вирусных гепатитов занимаются крупные научно-исследовательские центры и высшие учебные заведения, такие как: Clinic of the Goethe University Frankfurt (Germany), Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses (Italy), Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College (London, UK), Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence (Italy), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (USA), Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (France), American Academy of Allergy, Astma and Immunology (USA), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Spain), Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (Россия), Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (Россия) и Институт иммунологии (Республика Узбекистан).

В мире по профилактике формирования аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах и по их лечению получены следующие научные результаты, в том числе доказано, что в трех четвертых случаях внепеченочных проявлений формируются аутоиммунные состояния (Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy; American Academy of Allergy, Astma and Immunology, USA); развитие вирусных инфекций обусловлено двумя ключевыми механизмами, один из которых определяется патогенным действием вируса на фоне иммунных нарушений, связанных с недостаточностью компонентов иммунитета и/или с отсутствием активации на определенный патоген (La Jolla Institute for Allergy and Immunology, USA; второй реализуется за счет действия на загруженные вирусом клетки компонентов иммунной системы (Imperial College London, Allergy and Clinical Immunology, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College, London, UK; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Spain; Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Россия).

В настоящее время на мировом уровне, по изучению иммунопатогенетических особенностей формирования аутоиммунных процессов при хрони-

ческих вирусных гепатитах, по повышению эффективности профилактических и выбору соответствующих лечебных методов ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям, в том числе: изучение механизмов формирования аутоиммунных нарушений при хронических вирусных заболеваниях; влияния иммунофенотипической реактивности на развитие аутоиммунизации и совершенствованию ранней диагностики и адекватного лечения аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах.

**Степень изученности проблемы.** Учитывая особое место аутоиммунных нарушений в патогенезе вирусных поражений печени, предполагают существенную роль гепатотропных вирусов в этиологии некоторых аутоиммунных заболеваний (Hintermann E et al., 2010; Christen U., 2003). Проведены исследования о значении и месте аутоиммунных нарушений в патогенезе вирусных поражений печени (Умбетовой К.Т. и др., 2010; Atta A.M., 2010). В то же время ряд авторов (Волчкова Е.В. с соавт., 2003; Agarwal N., 2001) высказывает сомнение о роли активной вирусной инфекции в запуске аутоиммунных реакций, считая, что они обусловлены только индивидуальными особенностями организма, но нет единого мнения о характере (спектре) и влиянии аутоантител на активность заболевания и его прогрессирование (Sansonne D., 2004; Vella F. et al., 2001). Борисов А.Г. (2015 г.) считает, что в зависимости от функционального состояния иммунная система может являться как защитой, так и повреждающим фактором гепатоцитов, что найдет свое непосредственное отражение в цитокиновом статусе организма (Аленов М.Н. и др., 2006).

В Узбекистане, который по распространенности вирусных гепатитов наш регион относится к гиперэндемичным (Мусабаев Э.И. и др., 2000), проведены разноплановые исследования по изучению патогенетических аспектов развития аутоиммунных эндокринопатий на фоне вирусных гепатитов В и С (Рустамова Х.Т. и др., 2010), клинических симптомов ХВГС в зависимости от типа ацетилирования (Давлятова З.Д. и др., 2014), факторов риска развития цирроза печени (Хикматуллаевой А.С. и др., 2015), однако комплексного и системного анализа частоты, распространенности аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С не проводилось, имеются лишь единичные описания клинических случаев (Камилов Ф.Х., 2010).

Работы, посвященные комплексному изучению влияния факторов вируса и хозяина на развитие аутоиммунных нарушений при ХВГ не проводились. Остается открытым вопрос о роли этих факторов в механизмах хронизации гепатотропных вирусных инфекций, в регуляции воспалительного процесса, их участии в развитии и прогрессировании аутоиммунизации при ХВГ. Не определены диагностические критерии, учитывающие молекулярно-генетические, биохимические, иммунологические характеристики развития аутоиммунных нарушений при ХВГ. Учитывая вышесказанное, выявление иммунопатогенетических механизмов формирования и развития аутоиммунных нарушений путем комплексного

исследования факторов вируса и организма у больных хроническими вирусными гепатитами В и С является актуальным и практически важным.

**Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ научно-исследовательских учреждений, где выполняется диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института иммунологии ФА-ФЗ-Т157 «Имунопатогенетические механизмы формирования аутоиммунных состояний при внепеченочных проявлениях хронических вирусных гепатитов» (2007-2011 гг); ФПФИ 96-08 «Влияние особенностей гормонального фона пубертантного возраста на формирование иммунных и аутоиммунных нарушений у больных с хроническим вирусным гепатитом С» (2007-2009 гг).

**Целью исследования** является выявление иммунопатогенетических механизмов формирования и развития аутоиммунных нарушений у больных хроническими вирусными гепатитами В и С.

**Задачи исследования:**

провести скрининговые исследования больных ХВГВ и ХВГС с целью изучения частоты выявления системных (органонеспецифических) и тканевых (органоспецифических) аутоантител;

выявить молекулярно-генетические особенности вирусов (репликативная активность, генотип, вирусная нагрузка) у больных ХВГВ и ХВГС в зависимости от наличия системных и тканевых аутоантител;

выявить особенности индивидуальных характеристик организма (пол, возраст, степень активности заболевания, клинико-лабораторные показатели) у больных ХВГВ и ХВГС в зависимости от наличия системных и тканевых аутоантител;

охарактеризовать изменения клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунитета в зависимости от наличия системных и тканевых аутоантител и определить иммунные нарушения, ассоциированные с выявлением аутоантител;

определить уровни провоспалительных, противовоспалительных, цитокинов, интерферонов и установить их роль в иммунопатогенезе формирования и выявления системных и тканевых аутоиммунных нарушений у больных ХВГВ и ХВГС;

определить взаимосвязи между клинико-лабораторными, иммунологическими и молекулярно-генетическими показателями больных ХВГ путем корреляционного анализа;

разработать интегральные показатели для комплексной оценки аутоиммунных и иммунологических нарушений в организме и оптимальный алгоритм ранней диагностики аутоиммунных нарушений у больных ХВГВ и ХВГС;

**Объектом исследования** являются 232 больных хроническими вирусными гепатитами В и С и 64 практически здоровых людей контрольной группы.



### **Предмет исследования**

составляет венозная кровь и сыворотка для определения системных и тканевых аутоантител, для проведения молекулярно-генетических исследований вирусов гепатита В и С, для количественного определения основных показателей иммунного, цитокинового и интерферонового статуса.

**Методы исследования.** В диссертации применены такие исследовательские методы, как клинические, серологические, молекулярно-генетические, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые выявлена частота аутоиммунизации системного и тканевого характера у больных хроническими вирусными гепатитами В и С;

выявлена повышенная тканевая аутоиммунизация к внутренним органам организма при наличии вирусемии;

установлена гиперэргическая реакция со стороны цитотоксических лимфоцитов и В-клеток при общем клеточном иммунодефиците;

выявлены факторы противовирусной защиты и ранней активации лимфоцитов при снижении апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток;

впервые определены иммунопатогенетически значимые взаимосвязи процессов аутоиммунизации и показателей гуморального, клеточного и неспецифического звена иммунитета у больных с ХВГ;

выявлено достоверное повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) на фоне угнетения продукции противовирусных (ИФН- $\alpha$ ) и регуляторных цитокинов (ИЛ-10) при развитии аутоиммунизации;

разработан алгоритм комплексного обследования для выявления аутоиммунных нарушений у больных ХВГ и определены иммунологические критерии диагностики.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

патогенетически обосновано использование в качестве дифференциально-диагностических критериев клинико-лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических и иммунологических показателей для выявления аутоиммунных нарушений при ХВГ;

предложено использование показателей иммунного, интерферонового и цитокинового (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-6) статусов для определения клинико-патогенетического характера ХВГ;

разработан алгоритм диагностики аутоиммунных нарушений, предлагающий комплексный подход к процессу выявления аутоиммунных нарушений;

разработана и индивидуализирована стратегия отбора больных на противовирусную терапию (ПВТ), по которой одним из критериев невключения в программу ПВТ является наличие ауоиммунных нарушений у больных с ХВГ с учетом уровня клеточного иммунодефицита и активации гуморального ответа иммунной системы.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования обоснована достаточным числом обследованных больных, адекватными, современными клиническими, иммунологическими, серологическими, молекулярно-генетическими, биохимическими и статистическими методами исследований.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов работы заключается в изучении выявляемости аутоиммунных нарушений при ХВГ с определением иммунопатогенетических механизмов развития. Расширен уровень теоретических представлений о механизмах формирования аутоиммунизации, вызванных ДНК- и РНК-содержащими гепатотропными вирусами. Сформулированы механизмы межмолекулярной регуляции ХВГ с аутоиммунным компонентом, которые характеризуются выраженными симптомами доиммунного воспаления на фоне снижения активности регуляторных Т-клеток. Выявленные особенности коррелируют со степенью активности, клиническими проявлениями ХВГ и свидетельствуют о патогенетической и клинической роли аутоиммунных нарушений при вирусных заболеваниях печени.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработано новое направление в диагностике аутоиммунных нарушений при ХВГ – комбинированный метод обследования больных, позволяет не только своевременно и объективно на доклиническом этапе диагностировать аутоиммунные нарушения, но и помогает оптимизировать лечебно – патогенетические мероприятия у больных ХВГ с аутоиммунными нарушениями при планировании ПВТ. Получены новые данные о клинико-лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических и иммунологических критериях диагностики аутоиммунных нарушений при вирусных поражениях печени.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты по исследованию иммунопатогенетических аспектов формирования аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность 1-городской инфекционной больницы, клиники УзНИИЭМИЗ, клинический отдел Института иммунологии АН РУз, Научно-диагностического центра «Иммуноген-тест» (Заключение Министерства здравоохранения № 8Д-3/ от 18 мая 2016 года). Внедренные результаты в практическую медицину показали улучшение социальной адаптации и качества жизни больных с данной патологией и повышение эффективности терапевтических процедур на 28% и совершенствование диагностики аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах с сокращением расхода государственных бюджетных средств на пребывание в стационаре на 30%.

**Апробация результатов исследований.** Основные положения диссертации представлены и доложены на 24 научно-практической

конференции, в том числе 9 международных конгрессах, конференциях, в частности, «Аллергология и клиническая иммунология – междисциплинарные проблемы» (Москва, 2008); «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапе» (Харьков, 2008); Объединенном иммунологическом форуме (СПб, 2008); XII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2008); «Аллергология и клиническая иммунология – практическому здравоохранению» (Москва, 2010); IV Международной конференции молодых ученых в медицине (Курск, 2010); 1 Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (СПб, 2010); «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Иркутск, 2014); Уральском форуме иммунологов (Екатеринбург, 2014); и 15 республиканских, в частности, «Современные проблемы физиологии и биофизики» (Ташкент, 2007); «Ёш тиббиёт олимлар куни» (Ташкент, 2008); «Клиническая иммунология, иммуногенетика – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2010); «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ/СПИДа» (Андижан, 2011); «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний» (Ташкент, 2011); II Научно-практической конференции по проблемам инфекционных заболеваний (Ташкент, 2012); «Актуальные проблемы гастроэнтерологии», IX сессия национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан (Андижан, 2013); «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний» (Ташкент, 2013); «Иммунология-междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014); II съезде инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний» (Ташкент, 2015); «Вторичные иммунодефициты и ВИЧ//СПИД» (Ташкент, 2009); «Современные аспекты иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики при иммунодефицитных состояниях, обусловленных вирусными гепатитами» (Ташкент, 2010); «Иммунодефицитные состояния, обусловленных вирусными гепатитами и TORCH-инфекциями» (Ташкент, 2010); «Иммунитет и инфекции: современные аспекты иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики актуальных инфекций» (Ташкент, 2011); «Актуальные вопросы иммунологии репродукции и вирусных инфекций» (Ташкент, 2012).

**Опубликованность результатов исследований.** По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, из них 13 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 – в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 5 глав собственных исследований, выводов, списка использованной литературы, приложений, текста на 198 страницах, 43 таблиц, 54 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные представления об иммунопатогенезе хронических вирусных гепатитов В и С»** изложен обзор литературы, в котором отражены данные об иммунопатогенезе хронических вирусных гепатитов В и С, аутоиммунных нарушениях при ХВГВ и ХВГС, вирусиндуцированности аутоиммунных нарушений, влиянии возбудителя заболевания на выявляемость этих нарушений, а также представлен анализ мировой литературы по изучению цитокинов при различных патологических состояниях, и в отдельности при патологии печени.

Во второй главе диссертации **«Клинико-лабораторная характеристика больных хроническими вирусными гепатита В и С и совершенствование методов их исследования»** представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Исследования проводились с 2007 по 2013 гг. амбулаторно, у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. Диагноз установлен врачами инфекционистами и гепатологами на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз был верифицирован на основании клинико-лабораторных данных на основании приказа МЗ РУз № 5 от 05.01.2012 г.

Перед включением в исследование больных с ХВГ и лиц контрольной группы были сформулированы критерии включения и исключения, позволяющие сформировать репрезентативные исследуемые группы. В результате отбора в исследование было включено 232 пациента с ХВГ В и С, из них 70 пациентов с ХВГ В и 162 – с ХВГ С в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст составил  $36,5 \pm 0,7$  лет. Контрольная группа состояла из 64 практически здоровых лиц, из которых мужчин – 28 и женщин – 36; средний возраст составил  $34,5 \pm 6,5$  лет.

Для комплексной оценки эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических, серологических, молекулярно-биологических и биохимических исследований была разработана специальная анкета.

Определение органоспецифических аутоантител (аутоантитела к одноцепочечному ДНК, аутоантитела к Fc-фрагменту иммуноглобулинов IgG, аутоантитела к интерферону- $\alpha$ , аутоантитела к цитоплазматические

антигену нейтрофилов) проводилось ИФА-методом с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» и МИЦ «Иммункукус», Россия.

Определение органоспецифических аутоантител к 10 тканевым антигенам оценивался согласно уровню сывороточных аутоантител в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием противоорганых эритроцитарных диагностикумов (по методике Л.Н.Шаниной, 1985, step-test).

Для тестирования лимфоцитов и их субпопуляций применяли моноклональные антитела дифференцировочных CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и активационных антигенов CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CDHLA-DR<sup>+</sup>. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (Mancini et al., 1969) с помощью набора моноспецифических сывороток против IgG, IgA, IgM производства НИИ ЭМИЗ им. Гамалей (РФ, Москва). Определение уровня цитокинов и интерферонов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

В целях верификации этиологии вирусного поражения печени определялись серологические маркеры в сыворотке крови методом ИФА: HBs Ag, HBs Ab, HBe Ag, HBe Ab, HBcore Ag, HBcore Ab, HCV Ab, HAV Ab, HDV Ab. Были использованы также молекулярно-генетические методы для качественного и количественного определения ДНК ВГВ и РНК ВГС в сыворотке крови и в моноклеарных клетках иммунной системы, и генотипирование ВГС.

При построении рисунков, диаграмм для сравнения биохимических, иммунологических показателей, выраженных разными единицами измерения, для каждого показателя рассчитывался интегральный показатель - коэффициент отклонения (КО) этих величин от сравнимых показателей контрольной группы.

При статистической обработке результатов исследования количественные признаки выражались как среднее арифметическое  $\pm$  ошибка среднего арифметического. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах. По результатам исследования в пакете электронных таблиц Microsoft Excel (2007) была сформирована база данных, на основе которой с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13,0 осуществлялся статистический анализ. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции  $r$  и проверкой его значимости с помощью критериев  $t$  Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона.

В третьей главе диссертации **«Выявляемость аутоантител и изучение системных и тканевых аутоантител при хронических вирусных гепатитах в зависимости от факторов вируса»** приводятся данные по результатам скринингового обследования больных с ХВГ на выявляемость

системных и тканевых аутоантител, а также о факторах вируса в зависимости от выявляемости аутоантител. На этом этапе наших исследований мы решили выяснить выявляемость системных и тканевых аутоантител при хронических вирусных гепатитах В и С в зависимости от факторов вируса (этиология вируса, репликативная активность, генетические характеристики вируса, уровень вирусной нагрузки).

Представлял интерес вопрос о выявляемости САТ среди отдельной нозологической группы хронических вирусных гепатитов В и С. После анализа результатов исследований было установлено, что такие САТ, как аутоантитела к оДНК и РФ несколько чаще выявляются при ХВГВ, чем при ХВГС. А частота выявления АНСА в 1,8 раза больше у больных ХВГС (22,5%), по сравнению с больными ХВГВ (12,6%). Частота выявления аутоантител к ИФН- $\alpha$ , была примерно равна при обеих нозологиях гепатитов.

Группа с САТ при ХВГВ была достоверно ( $P < 0,05$ ) в 1,5 раза больше, чем группа с САТ при ХВГС, т.е. частота выявления аутоиммунных нарушений системного характера в 1,5 раза чаще при ХВГВ, чем при ХВГС.

Далее мы рассчитали частоту одиночного (оДНК или АНСА или аутоантитела к ИФН- $\alpha$  или РФ) и комплексного (аутоантитела к оДНК + АНСА; аутоантитела к оДНК + аутоантитела к ИФН- $\alpha$ ; аутоантитела к оДНК + РФ + аутоантитела к ИФН- $\alpha$ ) выявления системных аутоантител у больных ХВГ В и ХВГ С. В результате проведенного сравнительного анализа между этиологическими группами ХВГ установлено, что при ХВГВ достоверно ( $P < 0,05$ ) чаще встречается одиночное выявление САТ, в то время как при ХВГС достоверно ( $P < 0,05$ ) чаще зарегистрировано комплексное выявление САТ.

Для простоты и удобства оценки тканевых аутоантител (ТАТ) мы разработали интегральный подход к подсчету степени выраженности аутоиммунизации к каждому отдельно взятому органу или ткани, а также к общему тканевому аутоиммунному статусу. За диагностический порог был взят титр 1:32.

Таким образом, ХВГС характеризуется более частым (в 73,5% всех случаев) выявлением аутоиммунных нарушений тканевого характера, чем ХВГВ (61,4%), для ХВГВ характерно многообразие выявляемых местных (тканевых) аутоиммунных нарушений, так как кроме выявления высокого уровня ТАТ к эндокринным органам, что было характерно для обеих нозологий гепатита, при ХВГВ определены более высокие показатели ТАТ к ткани печени, почек, тонкого кишечника и коже, тогда как при ХВГС только показатель ТАТ к синовиальной оболочке сустава был выше, чем при ХВГВ.

Таким образом, ХВГВ характеризуется достоверно ( $P < 0,05$ ) более частым (в 43,8% всех случаев) выявлением аутоиммунных нарушений системного характера, чем ХВГС (30,2%), в то время для ХВГС характерно многообразие выявляемых системных аутоиммунных нарушений, что видимо это связано с патогенетическими особенностями течения этих инфекций.

При изучении репликативной активности хронической HCV-инфекции, выявлено, что в группе с САТ больных частота ПЦР «-» случаев была достоверно ( $P < 0,05$ ) в 2,7 раза чаще, чем в группе без САТ больных (в группе с САТ это составило 38,9%, а в группе без САТ – 14,3% случаев). Т.е., при хронической HCV-инфекции в латентной фазе в 2 раза чаще выявляются аутоиммунные нарушения системного характера, чем при активной фазе этой инфекции, что подтверждается и данными корреляционного анализа, при котором выявлена обратная средняя достоверная связь между уровнем Fc ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,01$ ) и ANCA ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,01$ ) и результатами ПЦР-анализа в сыворотке крови.

При ХВГВ фаза заболевания (репликативная или нерепликативная) не имеет существенного значения при выявлении аутоиммунных нарушений системного характера. При ХВГС нерепликативная фаза заболевания (латентная) характеризуется в 2,7 раза большей выявляемостью системных аутоантител, чем при активной форме заболевания. При ХВГВ и ХВГС в группах больных (с и без ТАТ) не выявлено достоверных различий по частоте встречаемости репликативных и нерепликативных форм ХВГ.

По полученным данным у 68,1% больных ХВГ в группе с САТ и у 80,7% - в группе без САТ была выявлена персистенция вируса в сыворотке крови, у 31,9% больных группы с САТ и у 19,3% - в группе без САТ – генетического материала вируса (ДНК или РНК) в сыворотке не было обнаружено. При сравнении уровня вирусной нагрузки в изучаемых группах по ТАТ выявлено, что в группах больных ХВГВ с ТАТ регистрировался только высокий уровень вирусной нагрузки, а в группе больных ХВГС с ТАТ в 4,2% случаев регистрировался низкий уровень вирусной нагрузки, а в 95,8% случаев – высокий уровень ВН.

При изучении персистенции HBV и HCV-инфекции в мононуклеарах периферической крови геном вируса был выявлен в 69,3% случаев, причем в 22,3% из этих случаев геном вируса в сыворотке крови выявлен не был. Важно отметить, что уровень аутоантител к оДНК при ХВГ С имел прямую сильную достоверную корреляцию ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,001$ ) с выявлением РНК вируса в мононуклеарах крови.

При подсчете рисков развития аутоиммунных нарушений, выявлено, что частота развития аутоиммунных нарушений в 1,52 раза выше среди больных, у которых геном вируса была выявлен в мононуклеарах крови по сравнению с больными, у которых геном вируса в мононуклеарах не выявлен.

На следующем этапе наших исследований мы анализировали молекулярно-генетические особенности возбудителей гепатитов В и С в группах больных с наличием и отсутствием САТ. При хроническом вирусном гепатите С мы изучали частоту встречаемости различных генотипов вируса (1, 2, 3) в сравниваемых группах больных.

Анализ частоты встречаемости различных генотипов показал, что 1 и 3 генотип HCV-инфекции не имели существенного влияния на выявляемость аутоантител системного характера, так как в группах с и без САТ встречаемость

этих генотипов примерно одинакова. Однако встречаемость 2 генотипа в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ) чаще в группе с САТ, чем в группе без САТ. Т.е. при 2 генотипе HCV-инфекции достоверно чаще выявляются аутоиммунные нарушения системного характера.

В группах с и без ТАТ 1 и 3 генотипы HCV-инфекции встречаются с примерно одинаковой частотой. Однако встречаемость 2 генотипа в 2,4 раза ( $P < 0,05$ ) чаще в группе с ТАТ, чем в группе без ТАТ, т.е. при 2 генотипе HCV-инфекции достоверно чаще выявляются аутоиммунные нарушения тканевого характера.

По результатам наших исследований выявлено, что в группе с САТ достоверно ( $P < 0,05$ ) в 2,4 раза чаще (в 68,4% случаев), чем в группе без САТ (в 28,9% случаев) мутантный (HBeAg-негативный) штамм HBV-инфекции, т.е. штамм, который позволит вирусу персистировать и тогда, когда дикий штамм будет элиминирован из организма. А в группе с ТАТ (в 65,1% случаев) достоверно ( $P < 0,05$ ) чаще, чем в группе без ТАТ (в 40,7% случаев) выявлялся мутантный (HBeAg-негативный) штамм HBV-инфекции. Таким образом, при HBeAg-негативного штамме HBV-инфекции достоверно ( $P < 0,05$ ) чаще развиваются тканевые аутоиммунные нарушения.

В четвертой главе диссертации **«Изучение системных и тканевых аутоантител при хронических вирусных гепатитах в зависимости от факторов организма»** приводятся данные об изучении факторов хозяина и клинико-лабораторных особенностей течения ХВГ в зависимости от выявления аутоантител

Изучение влияния факторов организма на выявляемость системных аутоантител мы решили начать с изучения полового и возрастного состава в сравниваемых группах больных ХВГВ и ХВГС.

По полученным данным при ХВГВ, женщины в группе с САТ встречались в 1,5 раза чаще, чем в группе без САТ. Однако при сравнении разных возрастных групп с САТ среди больных с ХВГВ и ХВГС выявлены достоверные отличия. Так при ХВГВ почти в 3/4 случаев (в 72,9%) выявляется лица молодого возраста – до 35 лет, тогда как при ХВГС на этот возрастной диапазон приходится лишь 41,8% случаев выявления САТ, и разница показателей достоверна ( $P < 0,01$ ). Больные наиболее активного и социально продуктивного возраста (36-50 лет) в 2 раза достоверно ( $P < 0,01$ ) преобладают при ХВГС по сравнению с ХВГВ (35,7% и 18,6%, соответственно). Выявление САТ среди пожилых людей в 3 раза чаще при ХВГС (22,5% случаев выявления САТ), чем при ХВГВ (8,5% случаев) ( $P < 0,01$ ).

Далее мы рассматривали предположительную длительность заболевания в сравниваемых группах больных ХВГВ И ХВГС. Средняя продолжительность заболевания при ХВГВ в группе с САТ составила  $4,2 \pm 1,6$ , а в группе без САТ  $4,5 \pm 1,2$  лет. При ХВГС длительность заболевания в группе с САТ была несколько выше и составила  $4,5 \pm 1,2$  года, чем в группе без САТ  $3,5 \pm 0,6$  года. Т.е. при ХВГВ не обнаружено взаимосвязи между



длительностью заболевания и выявлением системных аутоантител, а при ХВГС имеется тенденция, что с увеличением длительности заболевания увеличивается вероятность выявления аутоантител системного характера.

Мы сравнили обе группы по частоте встречаемости каждой из степеней биохимической активности. В результате проведенного анализа, мы выявили, что для группы с САТ больных ХВГВ характерно достоверно ( $P < 0,05$ ) более частая встречаемость низкой (2-3 нормы) (в 24,1% случаев) и умеренной (3-5 норм) биохимической активности (в 39,5% случаев), по сравнению с группой без САТ, где эти степени активности встречались в 8,2% и в 10,1% случаев, соответственно. А для группы без САТ больных ХВГВ характерны нормальная и минимальная степень биохимической активности, которые встречались в 2 и в 3 раза чаще, чем в группе с САТ больных ХВГВ. То есть, низкая и умеренная степень биохимической активности чаще сопутствуют выявляемости системных аутомаркеров у больных с ХВГВ.

При сравнении степеней активности у больных ХВГС выявлено, что выраженная степень активности выявлена в 8,3% случаев в группе без САТ. Минимальная степень была выявлена у большинства больных обеих сравниваемых групп (в 54,6% и 54,2% случаев). Однако, нужно отметить, что нормальные биохимические показатели выявлены в группе с САТ в 1,64 раза чаще (в 27,3%), чем в группе без САТ ( $P < 0,05$ ). Учитывая, что при изучении факторов вируса гепатита С было выявлено преобладание 2 генотипа вируса, то при изучении степеней активности процесса мы решили, изучить встречаемость различных степеней активности в зависимости от выявленного генотипа вируса гепатита С.

Как видно из рисунка 1., у больных ХВГС с 1 генотипом чаще наблюдался ХВГ с выраженной степенью активности (66,7%), второе место по частоте встречаемости занимал хронический процесс с минимальной степенью активности (36%). Реже наблюдались умеренная степень активности хронического процесса.

Проведя анализ по степени активности хронического процесса между группами генотипов HCV, мы обнаружили, что у больных с 1 и 2 генотипами чаще (соответственно в 36% и 44%), чем при 3 генотипе (в 20% случаев) наблюдался хронический процесс с минимальной степенью активности. В то же время хронический процесс с нормальной биохимической активностью чаще наблюдался среди больных со 3 генотипом. Также нужно отметить, что хронический процесс с выраженной степенью активности наблюдался только у больных с 1 и 2 генотипами достоверно чаще (соответственно в 66,7% и 33,3%), а у больных с 3 генотипом этой степени активности процесса вообще не определялось.

Клиническая картина больных ХВГ значительно варьирует. Кроме симптомов печеночного характера, достаточно часто наблюдаются и внепеченочные проявления в виде отдельных жалоб или самостоятельных заболеваний, являющихся порой и началом и единственными признаками

ХВГ, которые в ряде случаев выходят на первый план в клинической картине заболевания и даже могут определять прогноз и исход основного процесса.

В нашем исследовании, отмечено, что первыми клиническими признаками заболевания у 45,1% больных ХВГ были печеночные проявления, у 21,2% - внепеченочные, в 4,5% случаев – сочетание печеночных и внепеченочных проявлений, а в 23,3% случаев – бессимптомное течение ХВГ.

Клинические проявления в дебюте ХВГВ и ХВГС имеют свои особенности распределения. По полученным данным, заболевание начинается в 32,7% случаев при ХВГС и в 23,1% случаев при ХВГВ с внепеченочных проявлений. Важность данного факта заключается в том, что внепеченочные проявления, маскируя истинную этиологию заболевания, являются одной из причин позднего обращения больного к соответствующему специалисту и вследствие этого – поздняя диагностика ХВГС.

При сравнении частоты выявления внепеченочных проявлений и САТ, мы отметили, что при ХВГВ частота внепеченочных проявлений (23,1%) несколько ниже, чем частота выявления САТ (43,8%), что видимо, связано с тем, что системная аутоиммунизация еще не выразилась через клинические проявления. При ХВГС частота выявления внепеченочных проявлений и САТ была примерно одинаковой (32,7% и 30,2% случаев, соответственно).

Цитолитический синдром отражает процессы, связанные с повреждением гепатоцита, и часто является показателем активности патологического процесса в печени. Показатели цитолиза при ХВГВ достоверно выше, чем при ХВГС. А если говорить о разнице между сравниваемыми группами больных, то при ХВГВ, группа с САТ и группа без САТ достоверно ( $P < 0,05$ ) отличаются между собой по показателям АсАТ, АлАТ, а по показателю лактатдегидрогеназы (ЛДГ) имеется только тенденция к более высоким цифрам в группе с САТ больных. Т.е. ХВГВ с аутоиммунными нарушениями протекает с более выраженным цитолитическим синдромом, по сравнению с ХВГС.

Коэффициент деРитиса (соотношение АсАТ/АлАТ) является одним из непрямых маркеров выраженности фиброза в печени. При анализе этого показателя у больных ХВГ В и С в сравниваемых группах показал, что при обоих нозологиях, этот показатель повышен, а также, что в группах больных с САТ при обоих гепатитах коэффициент деРитиса был несколько выше (0,93 и 0,96, соответственно, при контроле 0,80), чем в группах больных без САТ (0,83 и 0,81, соответственно). При циррозах печени вирусной этиологии этот показатель бывает равен 2,3. Таким образом, аутоиммунные нарушения системного характера при ХВГ способствуют развитию более выраженного фибротического процесса, чем у больных без аутоиммунизации.

Мезенхимально-воспалительный синдром развивается в связи с повышенной активностью мезенхимально-стромальных (неэпителиальных) элементов печени, а также с реакцией на патологический процесс

неспецифических и специфических защитных сил организма. Выраженность этого синдрома у больных ХВГ достоверно ( $P < 0,05$ ) более выражена в группе больных ХВГС с САТ.

Холестатический синдром, связанный с нарушением образования и выведения желчи, более выражен у больных ХВГС с САТ, по сравнению с больными ХВГВ, у которых в обеих сравниваемых группах (с и без САТ) отмечена лишь небольшая тенденция к повышению показателей холестаза.

Таким образом, аутоиммунные нарушения системного характера при ХВГВ протекают с более выраженным цитолитическим синдромом, при ХВГС более выражен мезенхимально-воспалительный и холестатический синдромы, тогда как процесс фиброзирования печеночной ткани наблюдается при обоих нозологиях гепатита, по сравнению с ХВГ без аутоиммунных нарушений.

В пятой главе диссертации **«Изучение системных и тканевых аутоантител при хронических вирусных гепатитах в зависимости от особенностей клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунитета»** приводятся особенности иммунореактивности больных с ХВГ в зависимости от выявления аутоантител.

Среднее содержание лейкоцитов в периферической крови у больных ХВГВ было достоверно подавлено в сравнении с данными контрольной группы ( $p < 0,05$ ), причем супрессия в группе с САТ была более выраженная, чем в группе без САТ.

Изучение относительного содержания лимфоцитов между группами с и без САТ при ХВГ В и С выявил лимфопению различной степени выраженности, имеющую достоверную разницу ( $p < 0,05$ ) только в группе больных ХВГС без САТ. Со стороны абсолютных показателей отмечен лимфоцитоз в группе больных ХВГВ с САТ, который имел достоверную разницу ( $p < 0,05$ ) как с контрольными показателями, так и с группой больных ХВГВ без САТ, а также достоверно отличался и от группы больных ХВГС с САТ, что отражает патогенетические особенности ХВГВ. А в остальных группах больных отмечен абсолютный лимфоцитоз, имеющий достоверную разницу по сравнению с контрольными показателями ( $2238,1 \pm 89,1$  в 1 мкл) в группах больных ХВГВ и ХВГС без САТ ( $1788,9 \pm 209,7$  и  $1716,4 \pm 104,5$  в 1 мкл, соответственно) ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ , соответственно).

У больных ХВГВ и ХВГС наблюдалось достоверное подавление экспрессии CD4+ на Т-лимфоцитах по сравнению со значениями контрольной группы ( $P < 0,05$  и  $P < 0,001$ , соответственно).

В исследуемых группах больных наблюдалось достоверное повышение относительного содержания CD8+Т-лимфоцитов при сравнении с данными контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Однако при ХВГВ в группе больных с САТ было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение экспрессии CD8+Т-лимфоцитов ( $20,5 \pm 2,9\%$ ) по сравнению и с группой без САТ ( $26,6 \pm 1,7\%$ ), и с показателями контрольной группы ( $23,7 \pm 0,4\%$ ).

Существенное значение при хронических вирусных поражениях печени имеет иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который является соотношением количества CD4+Т-хелперов/индукторов к количеству CD8+Т-лимфоцитов. В норме ИРИ у здоровых составляет в среднем  $1,3 \pm 0,03$ . В группе больных ХВГВ с САТ отмечено некоторое повышение ИРИ, видимо за счет снижения экспрессии CD8+Т-лимфоцитов. Во всех остальных исследуемых группах подавление CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения числа CD8+Т-лимфоцитов привело к снижению ИРИ, степень выраженности которого было наибольшим в группе больных ХВГС с САТ ( $P < 0,05$ ). Очевидно, снижение ИРИ является важным критерием глубины Т – клеточного иммунодефицитного состояния при хронических вирусных гепатитах. Значения ИРИ между исследуемыми группами больных с САТ при ХВГВ и ХВГС различались между собой достоверно ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, при ХВГВ патогенетическими основами развития аутоиммунных нарушений системного характера является стимуляция продукции антител В-лимфоцитами, и снижение элиминации возбудителя, при слабо выраженном противовирусном ответе. Тогда как при ХВГС аутоиммунные нарушения системного характера развиваются на фоне глубокого Т-клеточного иммунодефицитного состояния и выраженного противовирусного ответа с достаточной элиминацией возбудителя.

Экспрессия активационного маркера CD25+ на лимфоцитах у больных ХВГВ в сравнении со значением контрольной группы была достоверно повышена ( $P < 0,05$ ). В сравнении между группами больных ХВГС и контрольными показателями достоверной разницы не выявлено. Однако, активация экспрессии CD25+ на лимфоцитах в группе больных ХВГВ с САТ была достоверно ( $P < 0,05$ ) выше, чем в группе больных ХВГС с САТ составила  $28,7 \pm 2,1\%$  и  $22,7 \pm 2,2\%$ , соответственно. Видимо, активация лимфоцитов (CD25+) при развитии аутоиммунных нарушений системного характера у больных ХВГВ была связана с продукцией провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами и в частности CD8+Т-лимфоцитами.

Экспрессия CD23+ молекулы повышена в группе больных ХВГВ без САТ ( $25,7 \pm 1,3\%$ ), в то время как в группе больных ХВГВ с САТ ( $21,8 \pm 1,4\%$ ) это показатель снижен, и разница этих показателей достоверна ( $P < 0,05$ ).

Анализ по изучению экспрессии CD38+ на лимфоцитах позволил выявить достоверное повышение данного маркера в группах больных ХВГВ и ХВГС с САТ, по сравнению с данными контрольной группы ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,05$ , соответственно) и по сравнению данного показателя с группами больных без САТ ( $P < 0,05$ ). И данный показатель имеет прямую достоверную связь, среднюю по силе с уровнем аутоантител к оДНК ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,014$ ). Следовательно, анализ показывает, что рост экспрессии CD38+ маркеров активации в группах больных ХВГВ и ХВГС с САТ свидетельствует о повышенной Т- и В-клеточной активации лимфоцитов, что видимо, и лежит в основе развития аутоиммунных нарушений системного характера.

В группах больных ХВГС с и без САТ выявлено повышение экспрессии CD HLA-DR+ на лимфоцитах по сравнению со значением контрольной группы ( $P < 0,001$  и  $P < 0,05$  соответственно). Тогда как в группах больных ХВГВ с и без САТ показатели экспрессии достоверно не отличались. Причем, достоверная разница установлена между группами с САТ у больных ХВГВ и ХВГС ( $P < 0,05$ ).

Для больных ХВГВ и ХВГС было характерно повышение всех классов иммуноглобулинов, что подтверждается и данными других авторов, согласно которым повышение содержания всех классов иммуноглобулинов рассматривается как показатель нарушения функциональной способности печени. Причем, более высокие цифры Ig G и A были отмечены в группе больных ХВГС с САТ и было достоверно выше, чем в группе больных ХВГС без САТ ( $P < 0,05$ ). Тогда как в группе больных ХВГВ с САТ достоверно выше были показатели Ig M по сравнению с группой без САТ ( $P < 0,05$ ).

У всех больных с ХВГВ и ХВГС отмечен высокий уровень и крупных (ЦИК, 3%) и мелких (ЦИК, 4%) ЦИКов. Разница между показателями крупных и мелких ЦИКов в группах с и без САТ имела достоверную разницу ( $P < 0,05$  и  $P < 0,01$ , соответственно) у больных ХВГВ. Так при ХВГВ уровень крупных и мелких ЦИКов в группе больных с САТ почти в 2 раза был выше, чем те же показатели в группе больных без САТ. При ХВГС имела тенденция к повышению показателей ЦИКов в группе с САТ по сравнению с группой без САТ. Таким образом, выявленные изменения в показателях ЦИКов, показывают иммунокомплексную природу иммунопатологических изменений при выявлении аутоантител системного характера.

Высокий уровень ЦИК у больных с ХВГ обусловлен не только активацией иммунного ответа на вирусные антигены, но и снижением механизма их элиминации (особенно при ХВГВ, что связано с снижением экспрессии CD8+Т-лимфоцитов, играющих главную роль в элиминации возбудителей). Последнее также связано с ослаблением функции клеток моноцитарно-макрофагальной системы - клеток, поглощающих и дезинтегрирующих иммунные комплексы. Об этом свидетельствуют данные о снижении фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных с ХВГ. Причем дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов более выражен у больных ХВГВ и ХВГС в группах с САТ. Выявленная дисфункция, по нашему мнению, связана непосредственно с действием вируса на эти клетки.

Т.е. при системной аутоантигемии наряду с высокими показателями ЦИК (по сравнению с группой без САТ), свидетельствующими об активации противовирусной защиты, отмечается и дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов, что еще более усугубляет иммунопатологический процесс.

В шестой главе диссертации **«Цитокиновый и интерфероновый статус при хронических вирусных гепатитах и их роль в иммунопатогенезе в зависимости от выявления системных и тканевых аутоантител»** приводятся результаты оценки цитокинового и интерферонового статуса у

больных ХВГ в зависимости от выявления аутоантител, рассматривается роль этих показателей в иммунопатогенезе аутоиммунных нарушений при ХВГ.

При анализе показателей больных ХВГВ и ХВГС в зависимости от наличия или отсутствия САТ, определено, что почти во всех исследуемых группах отмечается достоверное снижение продукции ИФН- $\alpha$  ( $P < 0,05$ ). Только в группе больных ХВГС с САТ уровень ИФН- $\alpha$  ( $38,5 \pm 4,4$ ) не имел достоверной разницы сравнительно с контрольными показателями, но был достоверно выше, чем в группе больных ХВГС без САТ ( $23,4 \pm 4,0$ ) ( $P < 0,05$ ) и в группе больных ХВГВ с САТ ( $23,8 \pm 4,8$ ) ( $P < 0,05$ ). Т.е. степень угнетения интерферогенеза-альфа при ХВГВ более выражен, чем при ХВГС.

Исходя из однонаправленных изменений (снижения) уровня ИФН- $\alpha$  у больных ХВГВ и ХВГС, мы решили рассмотреть степени угнетения ИФН- $\alpha$  у больных ХВГ с САТ в зависимости от активности процесса (рис.1.).

Определены три степени угнетения уровня ИФН- $\alpha$ : 1 - умеренная реакция у 27% больных, 2 - слабая (недостаточная) реакция у 44% и 3 степень - депрессия ИФН- $\alpha$  у 29% больных. Наблюдается корреляция ИРИ со степенью угнетения ИФН- $\alpha$ .

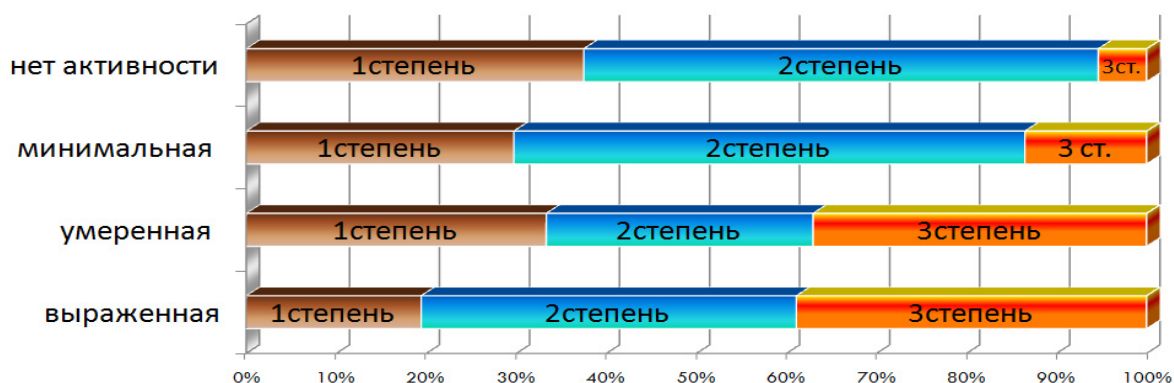


Рис.1. Степени угнетения ИФН- $\alpha$  при ХВГ в зависимости от активности процесса

Уровень ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови достоверно превышал контрольные значения во всех исследуемых группах больных ХВГВ и ХВГС. Причем, если в группах без САТ эти показатели превышали контрольные цифры в 2,9 раза при ХВГВ и в 2,1 раза при ХВГС, то в группах с САТ это составило в 7,5 и 4,6 раза больше контрольных показателей, соответственно.

Выявления изменения уровня ИФН- $\gamma$  являются неблагоприятным диагностическим признаком, поскольку гиперпродукция ИФН- $\gamma$  (особенно настолько выраженная, как в группах с САТ) способствует активному прогрессирующему течению заболевания, что крайне неблагоприятно при наличии аутоиммунных нарушений системного характера.

Изучение спонтанной продукции ИЛ-6 выявило достоверную разницу между показателями в группах больных ХВГВ и ХВГС с САТ и контрольной группой ( $P < 0,05$ ). Причем, у больных ХВГВ уровень ИЛ-6 был выше 4,8 раза, а у больных ХВГС в 1,9 раза, по сравнению с контрольными показателями.

У всех больных с ХВГ отмечалось повышение уровня ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой, но если в группе больных ХВГВ с САТ они были выше контрольных показателей в 3,1 раза, а в группе больных ХВГС с САТ в 2,7, то в группах без САТ они не превышали 1,5 раз ( $P < 0,05$ ).

Анализ полученных показателей выявил, что наблюдается тенденция к снижению ИЛ-10 на фоне хронического инфекционного процесса. Показано, что уровень ИЛ-10 у больных ХВГВ и ХВГС с САТ был подавлен в 3,8 и 3,1 раза, соответственно ( $P < 0,05$ ), то у больных без САТ уровень ИЛ-10 был незначительно ниже нормы ( $P > 0,05$ ).

Проведенный сравнительный анализ уровней регуляторных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в зависимости от степени активности процесса показал, однонаправленность изменений, однако в группах больных с САТ выявленные изменения были более выраженными.

Таким образом, на уровне межмолекулярной регуляции хронический вирусный гепатит С с аутоиммунным компонентом характеризуется выраженными симптомами доиммунного воспаления на фоне снижения активности регуляторных Т-клеток. Выявленные особенности коррелируют со степенью активности, клиническими проявлениями ХВГ и свидетельствуют о возможной патогенетической и клинической роли аутоиммунных нарушений системного характера при вирусных заболеваниях печени.

В седьмой главе диссертации **«Выявление взаимосвязи между иммунологическими и молекулярно-генетическими, биохимическими показателями при хронических вирусных гепатитах»** диссертации приводятся результаты проведенного сравнительного и корреляционного анализа для выявления и оценки взаимосвязей между изученными показателями у больных с ХВГ.

При хронических гепатитах выявлено увеличение количества связей между различными показателями при снижении их суммарной информативности, слабой интеграция множества отдельных иммунологических параметров между собой и с параметрами других систем, что свидетельствует о дискоординации иммунорегуляторных механизмов при хронических гепатитах.

Мы провели статистический анализ взаимосвязи изменения параметров иммунного статуса и значений других биохимических показателей. Наиболее интересные данные получены при сравнении групп с разной степенью повышения ГГТП, и тимоловой пробы. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов по уровню содержания ГГТП в сыворотке крови характеризовалось достоверным снижением абсолютного количества всех

ИКК и относительного – CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD20<sup>+</sup>- клеток, при любой степени повышения ГГТП. Подобные изменения были зарегистрированы для тимоловой пробы и альбумина.

Для изучения взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей мы применили ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Выявлен обратный характер взаимосвязи между основными иммунокомпетентными клетками CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> с показателями цитолиза и тимоловой пробой. Получены следующие коэффициенты корреляции CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов (относительного содержания): с АЛТ: -0,38, p= 0,006; с АСТ: -0,35, p=0,057; с ГГТП: -0,56, p=0,005, с тимоловой пробой: -0,43, p=0,006. Для CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов аналогичные взаимосвязи выглядят следующим образом: с АЛТ: -0,41, p=0,003; с АСТ значимой корреляции не выявлено; с ГГТП: -0,49, p=0,016, с тимоловой пробой: -0,34, p=0,035. Абсолютное содержание данных фенотипов лимфоцитов коррелировало только с активностью ГГТП (с CD3<sup>+</sup> r= -0,51; p=0,01; с CD4<sup>+</sup> r= -0,56; p=0,005).

Анализ взаимосвязей с показателями гуморального звена показал положительную корреляцию тимоловой пробы с уровнем ЦИК (r=-0,73; p<0,001). Кроме того, выявлена положительная связь активности щелочной фосфатазы и уровня ЦИК (r=- 0,37, p=0,044).

Путем исследования корреляционных взаимосвязей цитокинов с клинико-лабораторными параметрами выявлена прямая корреляция ИЛ-10, с уровнем АЛТ, что указывает на выраженный иммунопатологический характер нарушения при ХВГ, в основе которого дисбаланс соотношений про- и противовоспалительных цитокинов. Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и выраженностью цитолиза (r=0,95; p=0,01). Показатели ИЛ-10 зависят от стадии и активности заболевания, выявлена прямая корреляция с уровнем АЛТ (r=0,91; p=0,001). Статистически достоверная выраженная прямая корреляция уровней ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6 с выраженностью фиброза, что указывает на гиперактивацию СФМ и объясняет системные проявления инфекции. Высокая прямая корреляция ФНО-α, ИЛ-10 со степенью фиброза позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных диагностических критериев течения и прогноза аутоиммунных нарушений при ХВГВ и ХВГС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенные скрининговые исследования среди больных хроническими вирусными гепатитами В и С, выявили системные (органонеспецифические) аутоантитела (САТ) в 43,8% и 30,2% случаев соответственно, и тканевые (органоспецифические) аутоантитела (ТАТ) в 61,4% и 73,5% случаев соответственно.

2. Установлено, что при ХВГВ одиночный спектр САТ выявлялся чаще, чем при ХВГС (в 87,2% и 62,3% случаев, соответственно), а комплексный спектр САТ в 3 раза чаще при ХВГС, чем при ХВГВ (в 37,7% и 12,8% случаев, соответственно). Высокие показатели ТАТ к эндокринным органам



выявлялись и при ХВГВ и при ХВГС. При ХВГВ наблюдались более высокие показатели ТАТ к печени, почкам, тонкому кишечнику и коже, а при ХВГС - к синовиальной оболочке суставов.

3. Установлена взаимосвязь САТ и ТАТ с факторами вируса: при нерепликативной форме ХВГС выявление САТ в 2 раза чаще чем при репликативной, при 2 генотипе HCV-инфекции - САТ в 1,4 раза, ТАТ в 2,4 раза чаще, чем при других генотипах, и при HBeAg-негативном штамме HBV-инфекции - САТ в 2,4 раза, ТАТ в 1,6 раза чаще.

4. Определена взаимосвязь САТ и ТАТ с факторами организма при ХВГВ: преобладает молодой возраст 18-35 лет (в 72,5% всех случаев с САТ, в 70% всех случаев с ТАТ), женский пол (62,5% против 44,4% в группе без САТ, 53,3% против 26,3% в группе без ТАТ), преобладание цитолитического синдрома, низкая и умеренная степень биохимической активности чаще выявляется в группе с САТ.

5. Определена взаимосвязь САТ и ТАТ с факторами организма при ХВГС: преобладает возраст 36-50 лет (в 46,3% всех случаев с ТАТ), нормальные биохимические показатели выявлены в группе с САТ в 1,64 раза чаще (в 27,3%), чем в группе без САТ, преобладание мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов.

6. Установлено, что при ХВГВ патогенетическими основами развития аутоиммунных нарушений системного характера является стимуляция продукции антител В-лимфоцитами, и снижение элиминации возбудителя, при слабо выраженном противовирусном ответе. При ХВГС аутоиммунные нарушения системного характера развиваются на фоне глубокого Т-клеточного иммунодефицитного состояния и неадекватного противовирусного ответа.

7. Показано, что иммунный статус у больных ХВГС характеризуется снижением абсолютного числа основных субпопуляций лимфоцитов (особенно постоянно и глубоко –  $CD8^+$ - и  $CD16^+$ -клеток). Наблюдаемый лимфоцитоз (относительный) обусловлен повышенным содержанием  $CD20^+$  лимфоцитов. Содержание всех изученных клеток иммунореактивности изменено, при этом снижены — лейкоциты,  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -,  $CD16^+$ -лимфоциты, ЦИК, повышены — лимфоциты (%), IgM, IgG; остальные показатели изменяются разнонаправлено. Описанные изменения характеризуют приспособительную направленность структурно-функциональных нарушений и, в данном случае, отражают преобладание Th2 ответа над Th1.

8. Определены изменения на уровне межмолекулярной регуляции ХВГ с аутоиммунным компонентом характеризующийся выраженными симптомами доиммунного воспаления на фоне снижения активности регуляторных Т-клеток, которые коррелируют со степенью активности, клиническими проявлениями ХВГ и свидетельствуют о возможной патогенетической и клинической роли аутоиммунных нарушений системного характера при вирусных заболеваниях печени.

9. Разработаны интегральные показатели подсчета степени выраженности аутоиммунизации к каждому отдельно взятому органу или ткани, а также к общему тканевому аутоиммунному статусу.

10. Выявлено увеличение количества связей между различными показателями при снижении их суммарной информативности, слабой интеграция множества отдельных иммунологических параметров между собой и с параметрами других систем, что свидетельствует о дискоординации иммунорегуляторных механизмов при хронических гепатитах, более выраженной при наличии аутоиммунных нарушений.

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

---

**ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
INSTITUTE OF IMMUNOLOGY**

**NABIEVA UMIDA PULATDJANOVNA**

**IMMUNOPATHOGENETIC FEATURES  
OF FORMATION OF AUTOIMMUNE PROCESSES  
IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C**

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

**ESSAY OF A DOCTORAL THESIS**

**TASHKENT – 2016.**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/Б2014.5Тib529**

Doctoral dissertation was carried out at the Institute of Immunology.

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

**Scientific consultant:** **Ismailova Adolat Abdurahimovna**  
Doctor of Medical Science

**Official opponents:** **Kalimoldaeva Saltanat Bolatovna**  
Doctor of Medical Science (Kazakhstan)

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

**Tuichiev Laziz Nodirovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Leading organization:** GSC Institute immunology Russian FMBA

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 at \_\_\_\_\_ at the meeting of scientific council number 16.07.2013. Tib.16.01. at the Institute Immunology and Tashkent medical academy (to adress: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan № \_\_, it is possible to review it in IRC (to adress: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: (99871) 233-08-55).

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

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

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

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

## INTRODUCTION (Annotation for the doctoral thesis)

**Relevance and necessity of the subject of the dissertation.** Today parenteral viral hepatitis is steel one of biggest problems because of its abundance among population, high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. As well as development of extrahepatic manifestations, which is causing diagnostic and treatment problems in patients with chronicle viral hepatitis (CVH). According WHO approximately 1/3 of worldwide population is infected by hepatitis B virus (HBV). Annually about 2 mln. people dies from HBV complications 700 000 from liver cirrhosis and 300 000 from hepatocellular carcinoma. In addition, more than 500 mln. people are infected by hepatitis C virus (HCV) infection and in fact there is pandemia which is 5 times more than AIDS. 60% of HCV infected patients after acuity developing chronicle disease. Near 20% of HCV infected patients develop progressing fibrosis and cirrhosis. Approximately 20-90% of these patients (with cirrhosis) pass away (dying) from hepatocellular carcinoma in 5 years. WHO is prognosis further grows of global HBV and HCV infection incidence<sup>1</sup>.

The existence of a broad spectrum of antibodies against the hosts body's own tissues for various non-infective and infective diseases have already installed a number of studies. The cause of autoantibodies is considered to be the loss of the body tolerance to "their" own antigens, and the presence of these autoantibodies can largely determine the outcome of the pathological process. It is known that different antibodies against its own tissues in low titers present in 10% of the normal human population and are transient, as markers of tissue damage resulting from the most varied effects. As trigger autoimmune disorders can act genetic, viral, drug and hormonal factors, acting both alone and in combination with each other. After termination of such exposure and removal from the body of destroyed tissue formation of autoantibodies may stop, but can be saved by specifying an adverse outcome of the pathological process.

Thus, the high incidence of CVH in the country, the systemic nature of lesions, late diagnostics of autoimmune disorders in such cases, resulting in a reduction of quality of life of patients with CVH, an increase in direct costs of treatment, determine a serious economic and social importance of the problem for the health of each state that substantiates the relevance of studying the theoretical and practical issues of CVH, in general, and autoimmune disorders in them, in particular.

**Conformity of the research work with the foreground tendency in the development of science and technology in the Republic.** This work was performed in accordance with the priority areas of Science and Technology of the Republic of Uzbekistan GTIN-9. "The development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases."

**Review of foreign scientific researches on the topic of the dissertation.** According WHO near 1 billion people are infected with HBV. About 300 mln.

---

<sup>1</sup> Рекомендации по диагностике и лечению больных гепатитом В и С// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2013г.- №2.- С.41-70.

people are suffering from HCV- infection and it is 5% worldwide population  
Clinic of the Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany)

According to various study's frequency of extrahepatic manifestation of HBV and HCV which include autoimmune disorders range 23-78%(Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy)

Conception of immune regulatory network – is the system of humoral mediators (cytokines) between immune competent and other cells which are involved in immune reaction in chronic viral hepatitis carrying out consecutive change of phases of an immunological response, cooperation between the factors of nonspecific protection and immunity reaction of the early and late phases of inflammation, as well as switching classes synthesized antibodies - continues to be supported by numerous studies in various diseases La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla, CA, USA). Leading foreign scientific centers and universities pay more attention to early diagnostics and the study of pathogenetic mechanisms of chronic viral hepatitis B and C. (Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department, Paris, France, Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy).

**The extent of the problem studied.** According WHO annually 50 mln. people get infected with HBV, and near 2 mln dies. 100-200 mln people got chronicity of HCV. WHO predicts that in the next 10-20 years to 60% may increase the number of patients with liver cirrhosis, 68% - cancer and twice increased mortality from other liver diseases [Umbetova K.T., 2010, Shlyahtenko N.I., 2006, Zarebska-Michaluk DA, Lebensztejn DM, Kryczka WM, Skiba E. et al, 2010]

In the pathogenesis of viral liver disease special place is given to autoimmune disorders, as high-frequency extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B and C in combination with detection of a broad spectrum of autoantibodies suggests hepatotropic viruses role in the etiology of some autoimmune diseases [Serov V.V. et al., 2006, Christen U., Hintermann E et al., 2010, Fabbri C. et al., 2003]. Also remains an open question about the meaning and place of autoimmune disorders in the pathogenesis of viral liver disease [Volchkova E.V. и др., 2003, Agarwal N, et al., 2001, Atta AM et al., 2010].

At the same time, a number of authors expressed doubts about the role of active viral infection in the launch of autoimmune reactions, considering that they are due only to the individual characteristics of the organism[Серов В.В. и др. 2006,, Christen U., Hintermann E et al., 2010] but there is no consensus on the nature of (the spectrum) and the impact on the activity of autoantibodies and disease progression. Apparently, autoimmune mechanisms, causing repeated ongoing liver damage, determine the progressive course of the active variant of chronic viral hepatitis B and C, which are most common in our region relate to hyper endemic [Musabaev IK et al., 2000], and their systemic effects

Despite the great attention paid to the problem of chronic viral hepatitis in our region, as the measures are effective diagnosis of chronic viral hepatitis, especially in latent form and manifestation of extrahepatic manifestations, and autoimmune disorders in them have not been developed. Not particularly studied the prevalence, immunopathogenesis and clinical and laboratory course with CVH autoimmune disorders, as well as the diagnostic capabilities of the immune system to study changes in the definition of cellular, humoral immunity and non-specific links. There are no works devoted to the comprehensive study of the impact of the virus and host factors on the development of autoimmune disorders in chronic viral hepatitis. The question of the role of these factors in the mechanisms of chronic hepatotropic viral infections is still open the, regulation of inflammation process of their participation in the development and progression of autoimmunity in the CVH. Not defined diagnostic criteria, taking into account the molecular genetics, biochemical and immunological characteristics of the development of autoimmune disorders in chronic viral hepatitis. And many aspects of autoimmunity mechanisms remain unclear, the literature data are controversial.

**Connection of the theme of the thesis with the thematic plans of the research works of higher educational and scientific – research institutions where this dissertation has been carried out.** The work performed and recorded in accordance with one of the main research areas of the Institute of Immunology of the Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan on state grants: F3-FA-T157 "Immunopathogenetic mechanisms of autoimmune conditions in the extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis" (2007-2011); FPF1 96-08, "The influence of hormonal puberty age of the formation of immune and autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C" (2007-2009).

**The aim of the research:** is to study of immunopathogenic mechanisms of formation and development of autoimmune disorders through complex study of factors of the virus and the host, various links of immunity, interferon and cytokine status in patients with chronic viral hepatitis B and C

**Research objectives:**

Conduct screening studies of patients with HBV and HCV in order to study the frequency detection system (organonespetsificheskikh) and tissue (organ) autoantibodies;

Identify the molecular genetic characteristics of viruses (replicative activity, genotype, viral load) in patients with HBV and HCV with the presence of systemic and tissue autoantibodies and without them;

Identify the features of the individual characteristics of the body (sex, age, the degree of disease activity, clinical and laboratory parameters) in patients with HBV and HCV with the presence of systemic and tissue autoantibodies and without them;

Study the nature of changes in cellular, humoral immunity and ulcerative depending on the availability of system and tissue autoantibodies and identify immune disorders associated with the detection of autoantibodies;

To examine the levels of pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines, interferons's and establish their role in the immunopathogenesis of the formation and detection of systemic autoimmune disorders and tissue in patients with HBV and HCV;

To examine the relationship between clinical and laboratory, immunological and molecular genetics parameters of patients with chronic viral hepatitis by correlation analysis;

Develop integrated indicators for the integrated assessment of autoimmune and immunological disorders in the body and an optimal algorithm for the early diagnosis of autoimmune disorders in patients with HBV and HCV;

**Object of the study** - 232 patients with chronic viral hepatitis B and C, and 64 healthy people in the control group.

**Subject for research:** the venous blood and serum to determine the systemic and tissue autoantibodies for molecular genetic studies of hepatitis B and C, for the quantitative determination of the basic parameters of the immune, cytokine and interferon status.

**Research methods.** Clinical, serological, molecular genetics, biochemical, immunological and statistical methods.

**The scientific novelty of the dissertational research:**

For the first time conducted a screening study of patients with chronic viral hepatitis B and C in order to identify systemic and tissue autoantibodies;

First defined the characteristics of particular factors of the virus and the body at chronicle hepatitis B and C, with and without systemic and tissue autoantibodies, their influence on the development of autoimmune disorders;

Identified pathogenetic significance of the relationship processes between autoimmunity and phenotypic features of immune cells in the course of a comprehensive study of the immune system with the analysis of humoral, cellular and non-specific immunity in patients with chronic viral hepatitis based on clinical and laboratory, virological and biochemical parameters;

Revealed a correlation with a number of key cytokines of clinical and laboratory syndrome and immune system performance, depending on the detection system and tissue autoantibodies;

First presented a comprehensive assessment of the cytokine and interferon profile of blood serum in HVG with and without systemic and tissue autoantibodies set features production of pro- and anti-inflammatory cytokines, interferons and their pathogenetic role in chronic viral hepatitis with autoimmune disorders;

The informative and diagnostic significance of clinical, laboratory and immunological parameters and their integral characteristics at CVH different etiology;

Algorithm of immunoassay for the detection of patients with chronic viral hepatitis autoimmune disorders and systemic nature of the tissue and identified additional immunological criteria for diagnosis and prognosis of the disease course in the development of autoimmune disorders.



### **Practical results:**

pathogenetically justified use as a differential diagnostic criteria of clinical and laboratory, biochemical, molecular, genetic and immunological parameters for detecting autoimmune disorders in chronic viral hepatitis.

proposed the use of immune, interferon and cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6) status to determine the clinical and pathogenetic nature CVH.

We developed an algorithm for the diagnosis of autoimmune disorders, offering an integrated approach to the identification of autoimmune disorders.

strategy developed and individualized selection of patients for antiviral therapy (HTP), in which one of the criteria for exclusion program HTP is the presence autoimmunnyh disturbances in patients with chronic viral hepatitis according to the level of cellular immune and activation of the humoral response of the immune system.

**Reliability of the results** proved a sufficient number of patients examined, with adequate clinical, serological, molecular genetic, biochemical, immunological and statistical methods.

### **The scientific and practical significance of the study results.**

The scientific significance of the results of the work is to study the detection of autoimmune disorders in chronic viral hepatitis with the definition immunopathogenetic development mechanisms. New data on the clinical laboratory, biochemical, molecular, genetic and immunological criteria for the diagnosis of autoimmune disorders in viral liver disease. Advanced level of theoretical understanding of the mechanisms of formation of autoimmunity caused by DNA and RNA containing hepatotropic viruses. Formulate mechanisms intermolecular regulation of HVG with an autoimmune component, which are characterized by severe symptoms doimmunnogo inflammation due to lower activity of regulatory T cells. Identified characteristics correlate with the degree of activity, clinical manifestations of chronic viral hepatitis and indicate possible pathogenetic and clinical role of autoimmune disorders systemic nature of viral liver diseases.

Developed a new direction in the diagnosis of autoimmune disorders in chronic viral hepatitis - combined method of examination of patients, not only in a timely and objectively at the preclinical stage diagnose autoimmune disorders, but also helps to optimize treatment - pathogenetic event in patients with chronic viral hepatitis with autoimmune disorders when planning PVT.

**Implementation of the research results.** The findings presented in the form of guidelines, "Interpretation of laboratory and instrumental studies in chronic viral hepatitis", and 2 rationalization proposals: "A method for diagnosing organ autoimmunity by detecting sensitization to tissue antigens", "Application of the coefficient of variation for the interpretation of immunological parameters" are implemented in practical public health (Conclusion number 65 from 10.11.2015, the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

**Approvals of research results.** Key moments of the thesis are presented and reported at 24 scientific conferences, including 9 international congresses,

conferences, in particular, "Allergology and Clinical Immunology - interdisciplinary problem" (Moscow, 2008); "Infections in the practice of the clinician. The antibacterial and antiviral therapy in the prehospital and hospital stage" (Kharkov, 2008); Joint immunological forum (St. Petersburg, 2008); XII International Congress of Rehabilitation Medicine and immunorehabilitation (Dubai, 2008); "Allergy and Clinical Immunology - practical health" (Moscow, 2010); IV International Conference of Young Scientists in Medicine (Kursk, 2010); 1 Congress of the Euro-Asian Society for Infectious Diseases (St. Petersburg, 2010); "Actual issues of infectious disease" (Irkutsk, 2014); Ural forum Immunology (Ekaterinburg, 2014); 15 national and, in particular, "Modern Problems of Physiology and Biophysics" (Tashkent, 2007); "Yosh tibbiёт olimlar Cooney" (Tashkent, 2008); "Clinical Immunology, immunogenetics - interdisciplinary problem" (Tashkent, 2010); "Actual issues of infectious diseases and HIV / AIDS" (Andijan, 2011); "New technologies in diagnostics and treatment of infectious diseases" (Tashkent, 2011); II Scientific-practical conference on infectious diseases (Tashkent, 2012); "Actual problems of gastroenterology», IX session of the National School of gastroenterologists and hepatologists of the Republic of Uzbekistan (Andijan, 2013); "Women in Science and Education" (Tashkent, 2013); "New in epidemiology, diagnosis and treatment of infectious diseases" (Tashkent, 2013); "Immunology-disciplinary issues" (Tashkent, 2014); II congress of infectious diseases in Uzbekistan "Priority areas of diagnostics , treatment and prevention of infectious diseases " ( Tashkent, 2015 ); as well as at meetings of school-seminar of the Institute of Immunology of the Academy of Sciences of Uzbekistan "Secondary immunodeficiency and HIV // AIDS" (Tashkent, 2009); "Modern aspects of immunodiagnostics, immunotherapy and immunization with immunodeficiency, due to viral hepatitis "(Tashkent, 2010)," immunodeficiency disease caused by viral hepatitis and TORCH-infections "(Tashkent, 2010); "Immunity and infection: modern aspects of immunodiagnostics, immunotherapy and immunization topical infections" (Tashkent, 2011); "Topical issues of reproduction immunology and viral infections" (Tashkent, 2012).

**Publication of the results.** Theme dissertation published 42 printed works , including 13 articles in journals , peer-reviewed VAK of the Republic of Uzbekistan , including 4 - in foreign scientific journals.

**Structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of introduction, literature review, research methods, V chapters of their own research findings, bibliography, 198 pages, 43 tables, 44 figures and 3 applications.

## THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

**In the introduction** of the urgency of the thesis, formulated the goal and objectives of the research, given the novelty of the scientific and scientific and practical significance of the results, provides information about testing and the publication of results, the volume and structure of the dissertation.

In the first chapter «**Modern ideas about the immune pathogenesis of chronic viral hepatitis B and C**» review of publications, which reviewed and analyzed numerous data in the literature about the immunopathogenesis of chronic viral hepatitis B and C, of autoimmune disorders in HBV and HCV, virusindutsirovannosti of autoimmune disorders. the effect of the causative agent in the detection of these disorders. Literature data existing in the world for the study of cytokines in various pathological conditions, and separately in the pathology of the liver.

The second chapter «**Clinical and laboratory characteristics of patients with chronic viral hepatitis B and C, and improving methods of their study**» presents the characteristics of the object of research, methods and methodological approaches to ensure the solution of tasks. The studies were conducted from 2007 to 2013. ambulatory patients with chronic viral hepatitis B and C. The diagnosis infectious diseases and hepatology physicians on the basis of clinical examination, laboratory data and instrumental methods. The diagnosis was verified on the basis of clinical and laboratory data on the basis of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan Order number 5 on 05.01.2012.

Before turning to the study of patients with chronic viral hepatitis and control group were formulated inclusion and exclusion criteria, allowing to form a representative group studied. As a result of the selection in the study included 232 patients with chronic viral hepatitis B and C, of which 70 patients with chronic viral hepatitis B and 162 - with CVH C, aged 18 to 60 years, mean age was  $36,5 \pm 0,7$  years. The control group consisted of 64 healthy individuals, of which men - and women 28 - 36; the average age was  $34,5 \pm 6,5$  years.

For a comprehensive evaluation of the epidemiological, medical history, clinical laboratory, immunological, serological, molecular biological and biochemical studies have developed a special questionnaire.

Determination organonespetsificheskikh autoantibodies (autoantibodies to a single-stranded DNA autoantibodies to Fc-fragment of IgG, autoantibodies to interferon- $\alpha$ , autoantibodies to cytoplasmic antigen neutropenia) conducted ELISA method using test systems JSC "Vector-Best" and IIC "Immunculus" Russia.

Determination of autoantibodies to the 10 organ-tissue antigens was assessed according to the level of serum autoantibodies in the indirect hemagglutination (IHA) using protivooorgannyh diagnostics erythrocyte (procedure L.N.Shaninoy 1985, step-test).

To test lymphocyte subpopulations and their monoclonal antibody used differentiation CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD20 + and activation antigens CD23 +, CD25 +, CD38 +, CD95 +, CDHLA-DR +. The concentration of serum immunoglobulins: IgG, IgM, IgA was determined by radial immunodiffusion

according to Mancini (Mancini et al., 1969) using a set of monospecific sera against IgG, IgA, IgM production SRI EMIZ them. Gamaley (Russia, Moscow). Determining the level of cytokines and interferons in blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a test system for ELISA (JSC "Vector-Best", Russia).

In order to verify the etiology of viral liver disease serological markers were determined in serum by ELISA: HBs Ag, HBs Ab, HBe Ag, HBe Ab, HBcore Ag, HBcore Ab, HCV Ab, HAV Ab, HDV Ab. It was used as molecular genetic techniques for qualitative and quantitative determination of HBV DNA and HCV RNA from serum and mononuclear cells of the immune system and HCV genotyping.

In the construction drawings, diagrams for comparing biochemical, immunological parameters, expressed in different units for each indicator was calculated integral index - the coefficient of variation (KO) of these values from the comparable figures of the control group.

Statistical processing of the results of the study quantitative traits are expressed as the mean  $\pm$  SEM of arithmetic. The frequency characteristics (number of persons with or without sign) expressed as a percentage. According to a study in the package the spreadsheet Microsoft Excel (2007) was formed by the database on which to base with a standard package of Microsoft Excel and the application package SPSS 13,0 statistical analysis was carried out. In order to identify relationships between analysed performance correlation analysis was performed with the use-tion of the correlation coefficient  $r$ , and test its significance using Student's t test and  $\chi^2$  Pearson

The third chapter «**The detection of autoantibodies and learning system and tissue autoantibodies in chronic viral hepatitis virus depending on factors**» presents data on the results of screening patients with chronic viral hepatitis on the detection system and tissue autoantibodies, and the factors of the virus, depending on the detection of autoantibodies. At this stage of our research, we decided to find out detection system and tissue autoantibodies in chronic viral hepatitis B and C, depending on the factors of the virus (the etiology of the virus replicative activity, the genetic characteristics of the virus, viral load).

Matters of interest on the SAT detection among separate nosology group of chronic viral hepatitis B and C. After analyzing the results of studies have found that such CAT as autoantibodies to oDNK and Russia more often detected in the HBV/ than with HCV. And the incidence of ANCA is 1.8 times greater in patients with chronic hepatitis C (22.5%) compared with patients with HBV (12.6%). The incidence of autoantibodies to IFN- $\alpha$ , was approximately equal at both nosologies hepatitis.

SAT Group during HBV was significantly ( $P < 0.05$ ), 1.5 times more than the group with SAT during HCV, ie incidence of autoimmune disorders systemic character is 1.5 times more frequent with HBV than with HCV. Next, we calculated the frequency of a single (oDNK or ANCA or autoantibodies to IFN- $\alpha$  or RF) and integrated (autoantibodies to oDNK + ANCA; autoantibodies

oDNK + autoantibodies to IFN- $\alpha$ ; autoantibodies oDNK + RF + autoantibodies to IFN- $\alpha$ ) detection System of autoantibodies in patients with chronic viral hepatitis B and chronic viral hepatitis C (Figure 3.1.). As a result of the comparative analysis between the etiological groups HVG found that when HBV was significantly ( $P < 0.05$ ) more common single identification SAT, while at the HCV significantly ( $P < 0.05$ ) more frequently reported identifying complex CAT.

For simplicity and ease of evaluation of tissue autoantibodies (TAT), we have developed an integrated approach to the calculation of the severity of autoimmunity to every single organ or tissue, as well as to the general tissue autoimmune status. During the diagnostic threshold was taken as the titer of 1:32. Thus, HCV is characterized by more frequent (73.5% of all cases) the identification of the nature of the tissue autoimmune disorders than HBV (61.4%) for HBV is characterized by diversity identified local (tissue) autoimmunity violations, since in addition to revealing a high level of TAT endocrine organs, which was typical for both nosologies hepatitis, HBV determined higher levels of TAT to the liver, kidney, small intestine and skin, whereas only HCV TAT indicator to the synovium joint was higher than HBV. Thus, HBV is characterized by a significantly ( $P < 0.05$ ) more frequent (43.8% of all cases) the identification of autoimmune disorders systemic nature than HCV (30.2%), while for HCV is characterized by the diversity of the system revealed violations autoimmunity that is probably due to the pathogenic features of the flow of these infections.

In the study the replicative activity of chronic HCV-infection, revealed that in the group of patients the frequency of PCR SAT "-" cases was significantly ( $P < 0.05$ ), 2.7 times more often than in the group without SAT patients (group CAT it was 38.9%, and in group without SAT - 14.3% of cases). That is, in chronic HCV-infection in the latent phase 2 times more often identified autoimmune disorders systemic nature than in the active phase of the infection, which is also confirmed by the correlation analysis, in which an inverse significant correlation between the average levels of Fc ( $r = -0,47$ ;  $p = 0.01$ ) and ANCA ( $r = -0,47$ ;  $p = 0.01$ ) and the results of PCR analysis in serum.

When the phase of HBV disease (replicative or non-replicative) is not significant in the identification of autoimmune disorders systemic nature. When HCV non-replicative phase of the disease (latent) is characterized by a 2.7 times greater detectability of autoantibodies system than with the active form of the disease.

When HBV and HCV in the groups of patients (with and without TAT) revealed no significant differences in the incidence of replicative and non-replicative form of chronic viral hepatitis.

The data obtained in 68.1% of patients in group with CVH CAT and 80.7% in the group without CAT persistence of the virus was detected in the serum, 31.9% of patients in group with CAT and 19.3% - in group without SAT - viral genetic material (DNA or RNA) in serum were detected. When comparing the level of viral load in the studied groups of TAT found that in groups of patients with HBV

TAT recorded only a high viral load, and in patients with HCV TAT in 4.2% of cases registered a low viral load, and 95.8 % of cases - a high level of BH. When studying persistent HBV and HCV infection in peripheral blood mononuclear virus genome was detected in 69.3% of cases and 22.3% of these cases, the viral genome in serum was not identified. Importantly, the level of autoantibodies to at oDNK CVH C had a strong direct significant correlation ( $r = -0,74$ ;  $p = 0.001$ ) with the detection of RNA virus in blood mononuclear cells. In calculating the risk of development of autoimmune disorders, found that the incidence of autoimmune disorders in 1.52 times higher among patients with the virus genome was detected in the blood mononuclear cells compared with those who have the virus genome in mononuclear cells was not detected. In the next stage of our research, we analyzed the molecular genetic characteristics of pathogens hepatitis B and C in groups of patients with and without SAT. In chronic viral hepatitis C, we studied the frequency of different genotypes (1, 2, 3) in the two groups of patients.

Analysis of the incidence of the different genotypes indicated that 1 and genotype 3 HCV infection had no significant effect on the detectability of autoantibodies systemic nature, as in the groups with and without the occurrence of these genotypes CAT approximately identical. However, the occurrence of genotype 2 is 1.4-fold ( $P < 0.05$ ) increased in the group with CAT than in the group without SAT. Those. at 2 genotype of HCV infection detected significantly more autoimmune disorders systemic nature

The groups with and without TAT 1 and 3 genotypes of HCV infection occur with similar frequency. However, the occurrence of genotype 2 is 2.4-fold ( $P < 0.05$ ) increased in the group with TAT than in the group without TAT i.e. at 2 genotype of HCV infection detected significantly more autoimmune disorders tissue nature.

According to the results of our study revealed that in the group with SAT significantly ( $P < 0.05$ ), 2.4 times more likely (68.4% of cases) than in the group without SAT (in 28.9% of cases) mutant (HBeAg -negativny) strain of HBV-infection, i.e. strain, which allows the virus to persist even when the wild strain is eliminated from the body. A group TAT (in 65.1% of cases) was significantly ( $P < 0.05$ ) higher than in the group without the TAT (in 40.7% of cases) to identify mutant (HBeAg-negative) strain of HBV-infection. So paying when HBeAg-negative strain of HBV-infection significantly ( $P < 0.05$ ) more likely to develop tissue autoimmune disorders.

The fourth chapter « **The study of the system and tissue autoantibodies in chronic viral hepatitis according to factors organism** » presents data on the study of host factors and clinical and laboratory characteristics of a chronic viral hepatitis according to the detection of autoantibodies.

The study of the influence of host factors on the detection of autoantibodies system we decided to start with a study of sex and age composition of the two groups of patients with HBV and HCV.

The data obtained with the HBV, the women in the group with SAT met in 1.5 times more frequently than in the group without SAT. When comparing different age groups with the CAT in patients with HBV and HCV revealed significant differences. So when HBV almost 3/4 of cases (72.9%) revealed the face of young age - 35 years old, whereas in HCV this age range accounted for only 41.8% of cases, identifying the CAT, and the difference is significantly ( $P < 0.01$ ). Patients with the most active and socially productive age (36-50 years) in 2 times significantly ( $P < 0.01$ ) prevail in the HCV compared to HBV (35.7% and 18.6%, respectively). Identify SAT among the elderly 3 times more often with the HCV (22.5% of cases, identifying SAT) than HBV (8.5% of cases) ( $P < 0.01$ ).

Next, we examined the supposed duration of the disease in the two groups of patients with HBV and HCV. The average duration of the disease in HBV group with SAT was  $4,2 \pm 1,6$ , while in the group without SAT  $4,5 \pm 1,2$  years. When HCV disease duration in the group with the CAT was slightly higher and amounted to  $4,5 \pm 1,2$  years than in the group without SAT  $3,5 \pm 0,6$  years. Those. HBV is not found in the relationship between the duration of the disease and the identification system of autoantibodies and, if HCV there is a tendency that with increasing duration of the disease increases the probability of detection of autoantibodies of a systemic nature.

We compared the two groups of frequency of occurrence of each of the degrees of biochemical activity. As a result of the analysis, we found that for a group of patients with HBV SAT characteristic significantly ( $R < 0,05$ ) more frequent occurrence of low (2-3 norm) (24.1%) and moderate (3-5 regulations) biochemical activity (39.5% of cases) as compared with the group without SAT, where the degree of activity occurred in 8.2% and 10.1%, respectively. A group of patients with HBV without SAT characterized by normal and the minimum degree of biochemical activity that occur in 2 and 3 times more often than in the group of patients with HBV SAT. That is, low and moderate degree of biochemical activity often accompany the detection system automarkerov in patients with chronic viral hepatitis B.

When comparing the level of activity in patients with chronic hepatitis C revealed that the expression level of activity was detected in 8.3% of cases in the group without SAT. Minimum level was detected in the majority of patients compared both groups (54.6% and 54.2% of cases). However, it should be noted that the normal biochemical parameters identified in the group with CAT times 1.64 times more frequently (27.3%) than in the group without CAT ( $P < 0.05$ ). Given that the factors in the study of hepatitis C virus was found predominance of genotype 2, the level of activity in the study process, we decided to study the occurrence of different degrees of activity depending on the identified genotype of hepatitis C virus.

As seen in fig.1, in patients with HCV genotype 1 frequently observed chronic viral hepatitis with a pronounced degree of activity (66.7%), second place in the incidence of chronic process served with minimal activity (36%). Less commonly observed moderate degree of activity of chronic process.

After analyzing by the degree of activity of the chronic process between groups of genotypes HCV, we have found that in patients 1 and 2 genotypes higher (respectively 36% and 44%) than with 3 genotype (20% of cases) was observed chronic process with minimal activity. At the same time, a chronic process with normal biochemical activity was observed more frequently in patients with genotype 3. It should also be noted that the chronic process with pronounced degree of activity was observed only in patients with genotypes 1 and 2 was significantly higher (respectively 66.7% and 33.3%), and patients with severe degree of activity of chronic genotype 3 is not determined.

Clinical picture CVH patients varies considerably. In addition to the symptoms of hepatic character often observed extrahepatic manifestations in the form of individual complaints or independent diseases, which are sometimes the beginning and the only signs of chronic viral hepatitis, which in some cases come to the fore in the clinical picture of the disease and may even determine the prognosis and outcome of the main process.

In our study, we noted that the first clinical signs of the disease in 45.1% of patients with chronic viral hepatitis were hepatic manifestations, at 21.2% - extrahepatic in 4.5% of cases - a combination of hepatic and extrahepatic manifestations, and in 23.3% of cases - asymptomatic CVH.

Clinical manifestations at the onset of HBV and HCV are the features of the distribution. According to information received, the disease begins in 32.7% of cases with HCV and 23.1% of cases with extrahepatic manifestations of HBV. The importance of this fact is that the extrahepatic manifestations, masking the true etiology of the disease, is one of the reasons for the late treatment of the patient to a specialist, and as a consequence - late diagnosis of HCV.

When comparing the frequency of detection of extrahepatic manifestations and CAT, we noted that the frequency of HBV extrahepatic manifestations (23.1%) is slightly lower than the detection rate of SAT (43.8%), which is probably due to the fact that the system has not yet autoimmunization He expressed through the clinical manifestations. When HCV incidence of extrahepatic manifestations and CAT was similar (32.7% and 30.2%, respectively). Cytolytic syndrome reflects the processes associated with hepatocyte damage, and often a measure of the activity of liver pathology. Indicators of cytolysis at HBV was significantly higher than for HCV. And if we talk about the difference between the compared groups of patients, when HBV, with group and the group without SAT SAT was significantly ( $P < 0.05$ ) differ in terms of AST, ALT, and in terms of lactate dehydrogenase (LDH) have only a trend towards more high figures in the group of patients with CAT. Those. HBV with autoimmune disorders flows with a more pronounced cytolitic syndrome, compared with HCV. DeRitisa ratio (the ratio of AST / ALT) is one of the indirect markers of fibrosis in the liver. When analyzing this indicator in patients with chronic viral hepatitis B and C in the two groups showed that in both nosology, this figure increased, and that the groups of patients with CAT in both hepatitis deRitisa ratio was slightly higher (0.93 and 0.96, respectively, under the control of 0.80) than in patients



without CAT (0.83 and 0.81, respectively). In cirrhosis of viral etiology, this figure is equal to 2.3. Thus, autoimmune disorders, systemic nature at CVH contribute to the development of more pronounced fibrotic process than in patients without autoimmunity.

Mesenchymal-inflammatory syndrome develops due to the increased activity of mesenchymal stromal-(non-epithelial) components of the liver, as well as a reaction to the pathological process of nonspecific and specific defenses. Severity of this syndrome in patients with chronic viral hepatitis was significantly ( $P < 0.05$ ) more pronounced in patients with HCV SAT.

Cholestatic syndrome associated with the violation of the formation and excretion of bile, more pronounced in patients with HCV SAT, compared to patients with HBV who compared both groups (with and without CAT) noted only slight uptrend indicators cholestasis.

Thus, autoimmune disorders, the systemic nature occur when HBV with a stronger cytolytic syndrome, is more pronounced when HCV mesenchymal-inflammatory and cholestatic syndromes, whereas the process of fibrosis of liver tissue observed under both hepatitis nosologies, CVH compared with no autoimmune disorders.

The fifth chapter «**The study of the system and tissue autoantibodies in chronic viral hepatitis according to the features of cellular, humoral immunity and ulcerative**» describes features of the immunoreactivity of patients with chronic viral hepatitis, depending on the detection of autoantibodies. In chronic viral hepatitis B and C, depending on the presence or absence of SAT, the average content of leukocytes in peripheral blood did not differ among themselves, while the number of white blood cells in patients HBV was significantly suppressed in comparison with the data of the control group ( $p < 0.05$ ), the suppression in the group with CAT was more pronounced than in the group without SAT.

The study of the relative content of lymphocytes between the groups with and without SAT at CVH B and C showed lymphopenia varying severity, having significant difference ( $p < 0.05$ ) only in the group of patients with HCV without SAT. From the absolute figures marked lymphocytosis in patients with HBV SAT, which had a significant difference ( $p < 0.05$ ) with both the benchmark and the group of patients with HBV without SAT, but also significantly different from both groups of patients with chronic HCV SAT, which reflects the pathogenetic features of HBV. And in other groups of patients marked by absolute lymphocytosis having a significant difference compared with controls ( $2238,1 \pm 89,1$  in 1 mm) in groups of patients with HBV and HCV without SAT ( $1788,9 \pm 209,7$  and  $1716,4 \pm 104,5$  l L, respectively) ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , respectively). Patients HBV and HCV showed a significant inhibition of the expression of CD4 + T lymphocytes in the comparison with the values of the control group ( $p < 0.05$  and  $P < 0.001$ , respectively). No significant differences in the difference of the relative and absolute values of CD4 + count in the groups with and without SAT at both nosologies CVH were found ( $p > 0.05$ ).

Patients in the study group showed a significant increase in the relative content of CD8 + T lymphocytes when compared with those of the control group ( $p < 0.05$ ). However HBV in patients with CAT revealed significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the expression of CD8 + T lymphocytes ( $20,5 \pm 2,9\%$ ) compared with the group without CAT ( $26,6 \pm 1,7 \%$ ), and the control group ( $23,7 \pm 0,4\%$ ). Essential for chronic viral liver damage has immunoregulatory Index (IRI), which is the ratio of CD4 + T-helper/inducer to the number of CD8 + T lymphocytes. Normally, in healthy IRI averages  $1,3 \pm 0,03$ . In patients with HBV CAT was a slight increase in IRI, probably due to decreased expression of CD8 + T lymphocytes. In all other groups studied suppression of CD4 + T-helper / inducer on the background of increasing numbers of CD8 + T-cells resulted in a reduction of IRI, the severity of which was greatest in patients with chronic hepatitis C SAT ( $P < 0.05$ ). Obviously, reduction of IRI is an important criterion for the depth of T - cell immunodeficiency in chronic viral hepatitis. IRI values between treatment groups in patients with CAT in the HBV and HCV differed significantly ( $P < 0.05$ ).

The study of the content of CD20 + B lymphocytes revealed a significant increase in the presence of all patients with HBV and HCV in the groups with and without SAT, compared with the values of the control group. Thus, the relative number of CD20 + B lymphocytes in patients with HBV CAT was  $20,8 \pm 1,1\%$  ( $p < 0.05$ ) and in patients with chronic HCV SAT -  $22,7 \pm 0,8\%$  ( $P < 0.01$ ), whereas the relative content of CD20 + B cells in the control group on average equal to  $18,6 \pm 0,6\%$ . The analysis showed that in groups of patients with HBV and HCV SAT together no significant differences ( $P > 0.05$ ).

Thus, when HBV pathogenetic basis of autoimmune disorders systemic nature is to stimulate the production of antibodies by B-lymphocytes, and decreased elimination of the pathogen, with mild antiviral response. Whereas in HCV autoimmune disorders systemic nature developed on the background of profound T-cell immunodeficiency and pronounced anti-viral response with sufficient elimination of the pathogen.

Expression of the activation marker CD25 + lymphocytes in patients with HBV as compared with the value of the control group was significantly increased ( $P < 0.05$ ). In comparison between groups of patients with HCV and benchmarks significant differences were found. However, the increased expression of CD25 + lymphocytes in patients with HBV CAT was significantly ( $P < 0.05$ ) higher than in the group of patients with chronic HCV CAT was  $28,7 \pm 2,1\%$  and  $22,7 \pm 2,2\%$ , respectively. Apparently activation of lymphocytes (CD25 +) in the development of autoimmune disorders in patients with systemic nature of HBV has been associated with the production of proinflammatory cytokines produced by macrophages and, in particular CD8 + T lymphocytes.

Expression of CD23 + molecules is increased in patients without HBV CAT ( $25,7 \pm 1,3\%$ ), while in patients with HBV CAT ( $21,8 \pm 1,4\%$ ) is an indicator of decreased, and the difference of the confidence score ( $P < 0.05$ ). Analysis by studying the expression of CD38 + lymphocytes revealed a significant

increase in the marker in the groups of patients with HBV and HCV SAT, compared with those of the control group ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ , respectively), and this indicator is compared with patients without SAT ( $P < 0.05$ ). And this figure has a direct reliable communication medium in strength with the level of autoantibodies to oDNK ( $r = 0,46$ ;  $p = 0.014$ ). Consequently, the analysis shows that the increase in the expression of activation markers CD38 + in groups of patients with HBV and HCV CAT indicating increased and T-cell lymphocyte activation, which probably underlies the development of autoimmune disorders systematic.

In groups of patients with and without HCV SAT revealed increased expression of CD HLA-DR + lymphocytes compared with the value of the control group ( $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ , respectively). Whereas in the group of patients with HBV and no CAT expression indices were not significantly different. Moreover, significant differences found between the groups with the CAT in patients with HCV and HBV ( $p < 0.05$ ).

For patients with HBV and HCV it was characterized by an increase of all classes of immunoglobulins, which is confirmed by the data of other authors, according to which the increase of all classes of immunoglobulins is considered as an indicator of the functional capacity of the liver disorders. Moreover, higher numbers of immunoglobulin G and A have been observed in patients with chronic hepatitis C and CAT was significantly higher than in patients without HCV CAT ( $p < 0.05$ ). Whereas in the group of patients with HBV SAT figures were significantly higher IgM compared with the group without CAT ( $p < 0.05$ ).

All patients with chronic viral hepatitis B and C are marked by a high level and large (CEC, 3%) and small (CEC, 4%) TsIKov. The difference between large and small TsIKov in groups with and without CAT had significant difference ( $R < 0,05$  and  $R < 0,01$ , respectively) in patients with HBV. So at the level of HBV large and small TsIKov in patients with CAT almost 2 times was higher than the same indicators in patients without SAT. When HCV tended to increase performance in the group with TsIKov SAT compared to the group without SAT. Thus, the detection of changes in indicators TsIKov indicate the nature of the immune complex immunopathological changes in the detection of autoantibodies of a systemic nature.

The high level of the CEC in patients with chronic viral hepatitis is caused not only the activation of the immune response to viral antigens, but also a decrease in the mechanism of their elimination (especially in HBV, which is associated with reduced expression of CD8 + T-lymphocytes, which play a major role in the elimination of pathogens). The latter is also connected with the function of weakening the cells of the monocyte-macrophage cell system- absorbing disintegrants and immune complexes. This is evidenced by a decrease in phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with chronic viral hepatitis. And the shortage of the phagocytic activity of neutrophils more pronounced in patients with HBV and HCV in the groups with SAT. Identified

dysfunction, in our opinion, is connected with the action nesposredstvenno virus on these cells.

Those. systemic autoantigenemii along with high CEC (compared with the group without SAT), indicating the activation of the antiviral defense notes and deficiency of phagocytic activity of neutropenia, which further exacerbates the immunopathological process.

In the sixth chapter «**The cytokine and interferon status in chronic viral hepatitis and their role in the immunopathogenesis depending on the detection system and tissue autoantibodies**» presents the results of evaluation of the cytokine and interferon status in patients with chronic viral hepatitis, depending on the detection of autoantibodies, examines the role of these parameters in the immunopathogenesis of autoimmune disorders in chronic viral hepatitis.

When analyzing the performance of patients with HBV and HCV, depending on the presence or absence of the CAT, it is determined that almost all groups was a significant decrease in production of IFN- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). Only in the group of patients with HCV SAT level IFN- $\alpha$  ( $38,5 \pm 4,4$ ) had no significant difference compared with the benchmarks, but was significantly higher than in patients without HCV SAT ( $23,4 \pm 4,0$ ) ( $P < 0.05$ ) and in patients with HBV SAT ( $23,8 \pm 4,8$ ) ( $P < 0.05$ ). Those. the degree of inhibition of interferon-alpha when HBV is more pronounced than with HCV. Based on unidirectional change (decrease) in the level of IFN- $\alpha$  in patients with HBV and HCV, we decided to examine the degree of depression  $\alpha$ -IFN in patients with chronic viral hepatitis CAT activity according to the process (figure 1.).

Identified three degrees of depression level IFN- $\alpha$ : 1 - moderate reaction in 27% of patients, 2 - poor (lack of) response in 44% and grade 3 - depression IFN- $\alpha$  in 29% of patients. There is a correlation with the degree of oppression of the Iranian IFN- $\alpha$ .

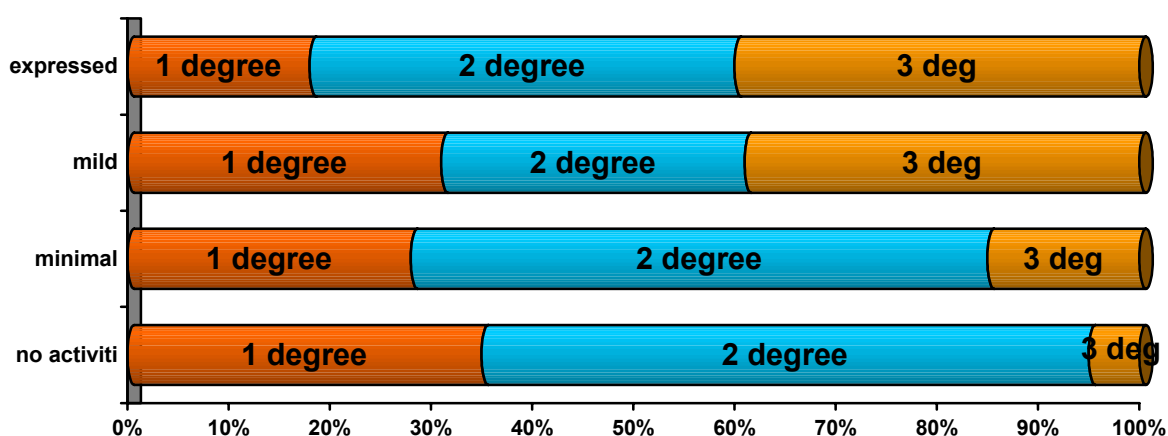


Fig.1. The degree of oppression IFN- $\alpha$  in the CVHC, depending on the activity of the process

Level IIFN- $\gamma$  in serum was significantly higher than control values in all groups of patients with HBV and HCV. And, if groups without SAT, these figures exceeded the target figures by 2.9 times in the HBV and HCV at 2.1 times, in groups with CAT it was 7.5 and 4.6 times the benchmark, respectively. Detection of changes in the level IIFN- $\gamma$  are unfavorable diagnostic feature as overproduction IFN- $\gamma$  (especially so pronounced as in groups with CAT) promotes active advanced disease, which is extremely unfavorable in the presence of autoimmune disorders systemic nature.

The study of the spontaneous production of IL-6 showed a significant difference between the rates in the groups of patients with HBV and HCV with CAT and the control group ( $p < 0.05$ ). Moreover, in patients with HBV levels of IL-6 was 4.8 times higher, and in patients with chronic hepatitis C by 1.9 times as compared to benchmarks.

Analysis of the figures revealed that there is a tendency to decrease IL-10 against a chronic infection. It is shown that the level of IL-10 in patients with HBV and HCV with SAT was depressed by 3.8 and 3.1 times, respectively ( $p < 0.05$ ) in patients without the CAT level of IL-10 was slightly below normal ( $p > 0.05$ ). The comparative analysis of the levels of regulatory cytokines (IL-10, ) depending on the degree of activity of the process shown  $\alpha$ IL-6, FNO- unidirectionality changes, but in patients with SAT detected changes were more pronounced. Thus, at the level of intermolecular regulation of chronic viral hepatitis C, autoimmune component is characterized by severe symptoms doimmunogo inflammation due to lower activity of regulatory T cells. Identified characteristics correlate with the degree of activity, clinical manifestations of chronic viral hepatitis and indicate possible pathogenetic and clinical role of autoimmune disorders systemic nature of viral liver diseases.

In the sixth chapter «**Identification of the relationship between immunological and molecular genetic, biochemical parameters in chronic viral hepatitis**» presents the results of the correlation analysis to identify and assess the relationships between the studied parameters in patients with chronic viral hepatitis.

In chronic hepatitis revealed an increase in the number of connections between the various indicators while reducing their total information content, the weak integration of many individual immunological parameters among themselves and with other system parameters, indicating discoordination immunoregulatory mechanisms in chronic hepatitis.

We conducted a statistical analysis of the relationship change parameters of the immune status and the values of other biochemical parameters. The most interesting results were obtained when comparing the groups with varying degrees of increase of GGT (rate of 11- 49 U / L), and thymol (normal 0-4ed). Changes in lymphocyte subpopulation composition in terms of the content of GGT in serum characterized by a significant reduction in the absolute number of CQI and relative - CD4 + -, CD16 + -, CD20 + - cells, with any degree of increase GGT. Similar changes have been reported for albumin and thymol.

To study the relationship of biochemical and immunological parameters we used rank correlation analysis of Spearman. There was an inverse relationship between the main character of immunocompetent cells CD3+, CD4+ with indicators cytolysis and thymol. We obtained the following correlation coefficients CD3 + -lifotsitov (relative abundances) with ALT: -0,38, p = 0,006; with AST: -0,35, p = 0,057; with GGT: -0,56, p = 0,005, with thymol: -0,43, p = 0,006. For CD4 + lymphocytes similar relationship as follows: with ALT: -0,41, p = 0,003; AST with significant correlation is not revealed; with GGT: -0,49, p = 0,016, with thymol: -0,34, p = 0,035. Absolute lymphocyte phenotypes content data correlated only with the GGT activity (p + r = CD3 -0,51; p = 0.01; c = r + CD4 -0.56; p = 0.005).

Analysis of the relationship with humoral indicators showed a positive correlation with the level of thymol CEC (r = -0,73; p <0,001) and a negative complement activity (r = -0,35, p = 0,044). In addition, the positive correlation found in alkaline phosphatase activity and the level of the CEC (r = -0,37, p = 0,044).

By the study of correlations of cytokines with clinical and laboratory parameters revealed a direct correlation of IL-10, with ALT levels, indicating a distinct immunopathological nature of irregularities in the CVH, based on imbalance ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines. A direct correlation between the concentration of IL-6 and the degree of cytolysis (r = 0.95; p = 0.01). Indicators of IL-10 and depends on the stage of disease activity, revealed a direct correlation with ALT levels (r = 0.91; p = 0.001). A statistically significant positive correlation expressed levels of TNF-alpha, IL-10, IL-6 with the severity of fibrosis, indicating that the hyperactivation of the SPS and explains the systemic manifestations of infection. The high direct correlation between TNF- $\alpha$ , IL-10 with the degree of fibrosis allows the indicators used as additional diagnostic criteria for the course and prognosis of autoimmune disorders in HBV and HCV.

## CONCLUSION

1. Conduct a screening study in patients with chronic viral hepatitis B and C, identified system (organonespetsificheskie) autoantibodies in 43.8% and 30.2%, respectively, and tissue (organ-specific) autoantibodies in 61.4% and 73.5% of cases respectively.

2. It is established that the HBV more frequently than in HCV detected narrow (single) range of SAT (in 87.2% and 62.3%, respectively) And a (complex) spectrum CAT 3 times more often detected by HCV than with HBV (in 37.37% and 12.8%, respectively). In the presence of TAT, high levels of autoantibodies against endocrine organs identified and HBV and HCV. Higher rates of TAT to the liver, kidney, small intestine and skin marked with the HBV and to the synovium of joints in the HCV.

3. The relationships detect SAT and TAT on the factors of the virus: the HCV non-replicative form (identification CAT 2 times more often) with genotype 2 HCV-infection (CAT 1.4 times TAT 2.4 times more likely) and mutant (HBeAg-

negative) strains of HBV-infection (CAT 2.4 times, 1.6 times TAT often) and at high rates of viral load detection SAT and TAT significantly higher.

4. Determine the relationship identifying SAT and TAT on the factors of the body when HBV Mostly young age 18-35 years (72.5% of all cases with the SAT, 70% of all cases with TAT), female sex (62.5% vs. 44, 4% in the group without SAT, 53.3% versus 26.3% in the group without TAT), low to moderate biochemical activity often accompany the SAT detection by biochemical indicators are prevalence of cytolytic syndrome with symptoms of fibrosis.

5. Determine the relationship identifying SAT and TAT on the factors in the organism HCV: predominant age of 36-50 years (46.3% of all cases with TAT), the normal biochemical parameters revealed in the group with SAT 1.64 times times more likely (27 3%) than in the group without SAT, biochemical indicators are prevalence of mesenchymal-inflammatory and cholestatic syndromes with symptoms of fibrosis.

6. Established that the HBV pathogenetic basis of autoimmune disorders systemic nature is to stimulate the production of antibodies by B-lymphocytes, and decreased elimination of the pathogen, with mild antiviral response. When HCV autoimmune disorders systemic nature developed on the background of profound T-cell immunodeficiency and pronounced anti-viral response with sufficient elimination of the pathogen.

7. It is shown that the immune status of patients with chronic hepatitis C is characterized by a decrease in the absolute number of basic lymphocyte subpopulations (especially constant and deep - CD8 + - and CD16 + -cells). The observed lymphocytosis (relative) was due to the high content of CD20 + - lymphocytes. The contents of all studied cell immunoreactivity and IgA, IgG, IgM, CEC, with reduced - leukocytes, CD3 + -, CD4 + -, CD8 + -, CD16 + - cells, CIC, raised - Lymphocytes (%) IgM, IgG; other indicators vary in different directions. These changes characterize the adaptive orientation of structural and functional disorders and, in this case reflect the predominance of Th2 response of Th1.

8. The changes at the level of intermolecular regulation of HVG with an autoimmune component characterized by severe symptoms doimmunogo inflammation due to lower activity of regulatory T cells, which correlate with the degree of activity and clinical manifestations of chronic viral hepatitis and indicate possible pathogenetic and clinical role of autoimmune disorders systemic nature of viral diseases liver.

9. Develop integrated indicators counting severity of autoimmunity to every single organ or tissue, as well as to the general tissue autoimmune status.

10. An increase the number of links between the various indicators while reducing their total information content, the weak integration of many individual immunological parameters among themselves and with other system parameters, indicating discoordination immunoregulatory mechanisms in chronic hepatitis, more pronounced in the presence of autoimmune disorders.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Набиева У.П., Умарова А.А., Петрова Т.А., Каримова Л., Нуриева Э.И. Уровень антител к различным тканям организма при хронических вирусных гепатитах В и С. // Российский аллергологический журнал. Москва, 2008. - №1, приложение 1. – С. 370-371. (14.00.00; №120)
2. Набиева У.П., Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А., Агзамова Т.А. Иммунологические и аутоиммунные нарушения при хронических вирусных гепатитах. // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2009. - № 3. – С.53-56. (14.00.00; №3)
3. Набиева У.П., Арипова Т.У., Умарова А.А., Агзамова Т.А. Характеристика иммунологических и аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С. //Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2009. - № 3 (58). – С.77-79. (14.00.00; №19)
4. Набиева У.П., Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А. Иммунологические нарушения при хронических вирусных гепатитах с аутоиммунными нарушениями. // Российский аллергологический журнал. - Москва, 2010. - №1, вып.1. – С. 125-126. (14.00.00; №120)
5. Ильчибаева А.Б., Арипова Т.У., Умарова А.А., Ходжаева А.Ш., Набиева У.П. Клинико-иммунологические аспекты хронического вирусного гепатита В. // Российский аллергологический журнал. - Москва, 2010. - №1, вып.1. – С.74-75. (14.00.00; №120)
6. Умарова А.А., Арипова Т.У., Набиева У.П., Петрова Т.А., Нуриева Э.И., Каримова Л.В., Ильчибаева А.Б, Уралова Ш.А. Хронические вирусные гепатиты: особенности иммунного ответа и иммунопатологические реакции.// Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2010. - № 5. - С.23-26. (14.00.00; №3)
7. Nabieva U.P., Ismailova A.A. Cytokine spectrum in chronic hepatitis c with an autoimmune component.// Medical and Health Science Journal. - Praha, 2012. - V.13. - P.26-30. Universal IF=0.4839
8. 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)
9. Набиева У.П., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Агзамова Т.А., Алимов М.М. Влияние фактора вируса на иммунологическую реактивность организма хозяина при хроническом вирусном гепатите С. // Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013. - № 2. - С.47-49. (14.00.00; №3)
10. Набиева У.П., Агзамова Т.А. Значение факторов вируса и хозяина в прогнозе развития аутоиммунных нарушений при хронических вирусных



гепатитах В и С. // Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. – №3, том 1. - С.187-189. (14.00.00; №3)

11. Набиева У.П., Агзамова Т.А. Влияние генетических характеристик вируса гепатита С на иммунологическую и аутоиммунную реактивность организма. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014. - №3, том 2. - С.10-15. (14.00.00; №15)

12. Агзамова Т.А., Набиева У.П. Особенности клинико-эпидемиологического обследования при хроническом вирусном гепатите С с различными генотипами вируса // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2015. - №4. - С.15-19. (14.00.00; №15)

13. Набиева У.П., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Агзамова Т.А. Выявление системных аутоантител у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. – №4. - С.12-17. (14.00.00; №3)

## **II бўлим (II часть; II part)**

14. Раимов А.У., Петрова Т.А., Набиева У.П., Нуриева Э.И., Умарова А.А. Диагностическая значимость уровня антител к различным тканям организма при хронических вирусных гепатитах В и С. // Материалы республиканской научной конференции «Современные проблемы физиологии и биофизики». - Ташкент, 2007. - С.108.

15. Набиева У.П., Умарова А.А., Арипова Т.У., Петрова Т.А., Ходжаева А.Ш., Каримова Л.В. Иммунологические нарушения и уровень антител к различным тканям организма при хроническом вирусном гепатите С. // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, 2008.- том 82. №7.– С.69-70.

16. Арипова Т.У., Набиева У.П., Умарова А.А., Петрова Т.А., Нуриева Э.И. Спектр вирусных маркеров у больных хроническим вирусным гепатитом С.// Научно-практическая конференция с международным участием: «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапе». - Харьков, 2008. - С.39

17. Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А., Набиева У.П., Нуриева Э.И., Раимов А.У., Каримова Л.В., Насыров М.Х. Состояние иммунного статуса и аутоиммунные нарушения у больных вирусным гепатитом С. //Научно-практическая конференция с международным участием «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапе». - Харьков, 2008. - С.40.

18. Набиева У.П. Выявляемость вирусных маркеров у больных хроническим вирусным гепатитом С. // Российский иммунологический журнал. СПб, 2008. - том 2 (11), № 2-3. - С.255-256.

19. Набиева У.П. Иммунный ответ и уровень вирусной нагрузки у больных хроническим вирусным гепатитом С. // Материалы Объединенного

иммунологического форума. Российский иммунологический журнал. - СПб, 2008. - том 2 (11), № 2-3. - С.256.

20. Набиева У.П. Показатели аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных с хроническим вирусным гепатитом С. //Сборник тезисов научно-практической конференции «Ёш тиббиёт олимлар куни». - Ташкент, 2008. - С.85-86.

21. Арипова Т.У., Умарова А.А., Набиева У.П., Петрова Т.А., Нуриева Э.И., Каримова Л.В. Состояние иммунного статуса у больных хроническим гепатитом С. // Аллергология и иммунология. - Москва, 2008.- том 9, № 1. - С.67-68.

22. Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А., Нуриева Э.И., Набиева У.П., Раимов А.У. Аутоиммунные реакции у больных вирусным гепатитом С. // Аллергология и иммунология. - Москва, 2008. - том 9, № 1. - С.68-69.

23. Набиева У.П., Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А., Каримова Л.В. Характер иммунологических и биохимических нарушений при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от генотипа вируса. // Материалы V международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний». - Ташкент, 2009. – С.45-46.

24. Nabieva U.P., Umarova A.A. Immunological and autoimmune infringements at chronic hepatitis C //Materials IV International scientific conference of the young scientist in medicine. Volume III.- Kursk, 2010.– P.462-463.

25. Арипова Т.У., Умарова А.А., Ильчибаева А.Б., Набиева У.П., Салихова Д, Рузибакиева М.Р., Убайдуллаев с.А., Агзамова Т.А. Показатели иммунной системы при различных генотипах вируса гепатита С. //Сборник научных трудов Научно-практической конференции «Клиническая иммунология, иммуногенетика – междисциплинарные проблемы» с международным участием, посвященная 25-летию Института иммунологии АН РУз. - Ташкент, 2010. – С.22

26. Набиева У.П. Вирусиндуцированная обусловленность аутоиммунных проявлений при хроническом вирусном гепатите С. //Материалы 1 Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектологии. - СПб, 2010. – Т.2, № 4. – С.92.

27. Набиева У.П., Умарова А.А., Нуриева Э.И., Агзамова Т.А. Выявление аутоиммунных маркеров при хроническом вирусном гепатите С. //Материалы 1 Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектологии. - СПб, 2010. – Т.2, № 4. – С.92-93.

28. Набиева У.П. Выявление антител к одноцепочечной ДНК у больных с хроническим вирусным гепатитом С. // Материалы Научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ/СПИДа». - Андижан, 2011. - С.186-188.

29. Набиева У.П., Умарова А.А., Агзамова Т.А., Петрова Т.А. Иммунокомплексные особенности течения хронического вирусного гепатита

С. // Сборник тезисов Научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2011. - С.100.

30. Набиева У.П., Агзамова Т.А., Сабитова Р.Т., Брюханов С.В. Характеристика иммунологических изменений при хроническом вирусном гепатите С у больных пубертатного возраста. // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, 2012. - № 8. - С.14-16.

31. Набиева У.П., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Агзамова Т.А., Нуриева Э.И. Аутоиммунные нарушения при хронических вирусных гепатитах В и С. // Материалы II Научно-практической конференции по проблемам инфекционных заболеваний. - Ташкент, 2012. – С.58-59.

32. U.Nabieva, A.Ismailova. Cytokine estimation in chronic viral hepatitis with autoimmune impairments. // Internatinal Jornal of Public Health Science. - USA, 2013. - Vol.2. No2. - P.39-42.

33. Nabieva U.P., Ismailova A.A. Autoimmune disorders in the patients with replicative viral hepatitis B. // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гастроэнтерологии», IX сессия национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан. - Андижан, 2013. – С.502-503.

34. Набиева У.П., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Агзамова Т.А. Иммунопатогенетические аспекты формирования аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С. // Материалы Научно-теоретической конференции «Женщина в науке и образовании». - Ташкент, 2013. - С.203-205.

35. Набиева У.П., Исмаилова А.А., Агзамова Т.А., Сабитова Р.Т., Алимов М.М. Характер иммунологических нарушений при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от генотипа вируса. // Сборник тезисов научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2013. - С.16-17.

36. Набиева У.П. Влияние персистенции вируса гепатита С в мононуклеарах на риск развития аутоиммунных нарушений. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. – №3, том 2 - С.74-75. (14.00.00; №3)

37. Набиева У.П. Характеристика аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С в зависимости от факторов вируса и хозяина. // Журнал инфекционной патологии. - Иркутск, 2014. - №1-2. - С.57-59.

38. Набиева У.П. Иммунологическая и аутоиммунная реактивность организма при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от генотипа вируса. // Российский иммунологический журнал. - Москва, 2014.- Том 8(17), №3. - С.570-572.

39. Nabieva U.P., Agzamova T.A. The correlation between immunogram parameters in the patients with chronic viral hepatitis C. //Problems of biology and medicine. - Samarkand, 2014. - № 3 (79). – P.202-203. (14.00.00; №19)

40. Агзамова Т.А., Набиева У.П. Клинико-иммунологические особенности латентных форм хронического вирусного гепатита С. // Здоровье детей Сибири. - Иркутск, 2015. – С.6-8.

41. Набиева У.П. Влияние факторов вируса и человека на частоту развития аутоиммунных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С. //Аллергология и иммунология. - Москва, 2015. - Том 16, №2, -С.227-228.

42. Набиева У.П., Исмаилова А.А., Агзамова Т.А. Системные аутоантитела у больных хроническими вирусными гепатитами В и С.// Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2015. – С.106-107.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» тахририятида тахрирдан  
ўтказилди «15» июнь 2016 йил.

---

Отпечатано в минитипографии «Top Image Media».  
Заказ №22. Подписано в печать 15.06.2016 г.  
Объем 4,5 п.л. Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Бумага «Бизнес». Тираж 100 экз.  
100060, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Я. Гуломова, 74.