

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

ISSN 2091-5853



JURNALI

**NAZARIY
VA
KLINIK
TIBBIYOT**

2 2022

ЖУРНАЛ

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

ВИРУСОЛОГИЯ

VIROLOGY

- Залялиева М.В., Рашидова Ф.М., Нурузова З.А., Абдукадырова М.У., Мирахмедова Н.Н.* Показатели врожденного (лизоцим) и адаптивного (siga) иммунитета в слюне больных COVID-19
- Набиева У.П., Агзамова Т.А., Хамидуллаева Н.А., Шадманова Н.А., Сабирзянова Л.Г., Рузибоев К.Ш.* Иммунопатогенез COVID-19 и его связь с аутоиммунитетом (обзор)
- Полатова Д.Ш., Наврузова В.С.* Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточной карциномы вульвы в зависимости от впч-статуса
- Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш.* Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта у больных COVID-19
- Рузимуродов Н.Ф., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Назиркулов О.М.* Цитокиновый статус больных в зависимости от степени тяжести COVID-19
- Хамдамов Б.З., Облокюлов А.А., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Адылов Д.Г.* Возможности исследования медиаторов воспаления как маркеров спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии
- 90 *Zalyalieva M.V., Rashidova F.M., Nuruzova Z.A., Abdukadyrova M.U., Mirakhmedova N.N.* Indicators of congenital (lysozyme) and adaptive (siga) immunity in the saliva of COVID-19 patients
- 93 *Nabieva U.P., Agzamova T.A., Khamidullayeva N.A., Shadmanova N.A., Sabirzyanova L.G., Ruziboev K.Sh.* Immunopathogenesis of COVID-19 and its relation with autoimmunity (review)
- 99 *Polatova D.Sh., Navruzova V.S.* Molecular and genetic features of planocellular carcinoma of the vulva depending on the HPV status
- 103 *Rizaev J.A. Akhrorova M.Sh.* Morphological changes in the mucous membranes of the oral cavity in patients with COVID-19
- 108 *Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodzhayeva D.A., Azizova Z.Sh., Nazirkulov O.M.* Cytokine status of patients depending on the severity of COVID-19
- 112 *Khamdamov B.Z., Oblokulov A.A., Ismailova A.A., Petrova T.A., Adylov D.G.* Possibilities of studying inflammatory mediators as markers of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of the liver of viral etiology

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

118

FOR THE AUTHORS' ATTENTION

УДК: 616.98-079.3:578.834.1(045)

ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЁННОГО (ЛИЗОЦИМ) И АДАПТИВНОГО (SIGA) ИММУНИТЕТА В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ COVID-19

Залялиева М.В.¹, Рашидова Ф.М.², Нурузова З.А.², Абдукадырова М.У.²,
Мирахмедова Н.Н.¹

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi - Covid-19 bilan kasallangan bemorlarda kasallikning og'irligiga qarab, kasalxonaga yotqizilgan kundan boshlab 9-14 kunlarda mahalliy immunitet omillarini o'rganish.

Tadqiqot usullari va materiallari. Turli hil og'irlikdagi Covid-19 bilan kasallangan 65 bemorlarning so'lagi o'rganildi. sIgA, pH va lizosim ko'rsatkichlari kasalxonaga yotqizilganidan boshlab 9-14 kunlarda aniqlandi.

Natijalar. pH ning kislotali tomonga siljishi bilan uyushgan holda, lizosim darajasining sezilarli pasayishi kasallikning og'irligiga qarab aniqlandi (mos ravishda 1,1; 1,5 va 1,4 martra). Kasallikning 9-14 sutkasida sekretor IgA miqdorining, o'rtacha nazorat guruhidagi sIgA miqdorigacha o'sishi kuzatildi.

Xulosa. So'lakdagi lizozim, pH, sIgA ko'rsatkichlarini aniqlash Covid-19 bilan kasallangan bemorlarda kasallikning og'irligini tashxislash va prognoz qilish uchun juda muhim, arzon va noinvaziv usuldir.

Kalit so'zlar: Covid-19, so'lak, sekretor IgA, lizozim, kislotalilik.

В последние годы COVID-19 стал ведущим инфекционным заболеванием, принявшим характер пандемии. Иммунопатогенез COVID-19 активно изучается. Инфицирование и развитие заболевания большей частью происходит за счет снижения иммунитета, в том числе и местного. Полость рта и глотка являются входными воротами для множества патогенов, в том числе COVID-19. В слюне присутствует значительное количество разнообразных защитных факторов, таких как муцин, иммуноглобулины (А, М, G, sIgA) и ферменты (лизоцим и лактат пероксидазы) [1,3,7,10]. Иммуноглобулины слюны обеспечивают инактивацию патогенных бактерий, вирусов и грибов [3], способны индуцировать и катализировать образование озона, что приводит к эффективному микробному киллингу. Уровень секреторного IgA (sIgA) отражает статус местного иммунитета, его увеличение свидетельствует о развитии адаптивного иммунного ответа на инфекционные агенты. sIgA

SUMMARY

The aim of the study was to study the factors of local immunity in patients with Covid-19 on days 9-14 from the beginning of hospitalization, depending on the severity of the course of the disease.

Methods and materials. Saliva was studied in 65 patients with Covid-19 with varying degrees of severity. The indicators of sIgA, pH and lysozyme were determined on days 9-14 after hospitalization.

Results. A pronounced decrease in the level of lysozyme was found depending on the severity of the course of the disease (by 1.1; 1.5; and 1.4 times, respectively), associated with a shift in pH to the acid side. An increase in secretory IgA by 9-14 days was shown, on average, to the values of the control group.

Conclusion. Determination of lysozyme, pH, sIgA in saliva is essential for the diagnosis and prognosis of the severity of the disease in patients with Covid-19, is an affordable and non-invasive method.

Keywords: Covid-19, saliva, secretory IgA, lysozyme, acidity.

повышается у носителей герпесвируса, Helicobacter pilori, при метаболическом синдроме, ОРВИ [1,6]. Сдвиги в концентрации sIgA зависят от продолжительности воздействия различных инфекционных агентов (грибов, вирусов, бактерий), генетических и резервных возможностей организма [1]. Изучение связи между тяжестью течения COVID-19 и силой гуморального ответа показало, что на 4-10-й дни после начала заболевания у пациентов лучше всего выявлялся IgA (88,2% случаев, для IgM и IgG – 76,4 и 64,7%) [11,12]. Это свидетельство о более раннем, выраженном и устойчивом ответе IgA по сравнению с IgM. Возможно, что более ранний ответ характерен и для секреторного IgA. Одной из основных филогенетически древней молекулы, обеспечивающей не только врожденную защиту от патогенных бактерий, грибов и вирусов, но и иммунный гомеостаз в полости рта и ротоглотки является мурамидаза (лизоцим), секретируемая макрофагами, гранулоцитами.

Лизоцим обладает способностью уничтожать бактерии [3]. Особого внимания заслуживает противовирусный эффект лизоцима. Имеются работы, в которых показана способность лизоцима подавлять репликацию ВИЧ-1 в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов [10]. Имеются работы по фунгицидному действию лизоцима [8,9,13]. По-видимому, лизоцим, как эволюционно древний и консервативный фактор врожденного иммунитета, способен оказывать разные по молекулярным механизмам, но универсальные антибактериальные, противовирусные и противогрибковые действия.

В защите слизистой оболочки от инфекционных патогенов имеет значение кислотно-щелочное равновесие [2,4]. Некоторые исследования показывают роль сдвига pH в кислую сторону при тяжёлом течении ОРВИ [1]. Всё вышеизложенное указывает актуальность исследований факторов иммунной защиты в слюне больных COVID-19.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение факторов местного иммунитета у больных COVID-19 на 9-14-е сутки от начала госпитализации в зависимости от тяжести течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование показателей врождённого иммунитета проводили у 65 пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в стационаре многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Контрольную группу составили 18 человек, практически здоровых на момент наблюдения. Все обследованные были информированы о предстоящем исследовании. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести заболевания: 1-я

группа 27 пациентов с лёгкой степенью, 2-я группа – 21 больной со средней степенью, 3-я группа – 17 обследованных с тяжёлой степенью тяжести заболевания. Основными клиническими признаками при поступлении считали повышение температуры выше 37,5°C, дыхательную недостаточность менее 95%, характер поражения лёгких по данным КТ (МСКТ). Результат ПЦР-анализа был положительным у 78% обследованных на COVID-19. Всем больным проводили комплексную медикаментозную терапию согласно временным рекомендациям МЗ РУз (от 31.07.2020 г.) по ведению пациентов, инфицированных COVID-19.

Уровень секреторного IgA (sIgA), pH и лизоцима определяли в смешанной слюне на 9-14-е сутки от начала поступления больных в стационар. Слюну собирали утром натощак в стерильные контейнеры, которые в течение 2-х часов доставлялись в лабораторию и подвергались заморозке при -18°C.

Концентрацию sIgA определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора фирмы Хема (РФ) согласно инструкции производителя. Активность лизоцима слюны изучали путём определения процента лизиса суточной культуры лизирующего микрококка. pH-метрию слюны проводили с помощью pH-метра (Эксперт-pH, РФ).

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами математической статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о концентрации sIgA, лизоцима и pH в слюне у больных COVID-19 и у здоровых лиц контрольной группы представлены в таблице.

Показатели sIgA, лизоцима и pH слюны у больных COVID-19

Группа обследованных	sIgA, мкг/мл	Лизоцим, мкг/мл	pH
Контрольная	254,3±13,9	0,83±0,03	7,2±0,03
С лёгкой степенью тяжести	248,3±24	0,75±0,03a	6,0±0,13в
Со средней степенью тяжести	239,5±35	0,57±0,056	5,7±0,12в
С тяжёлой степени тяжести	225,4±41,9	0,59±0,04**	5,1±0,08в

Примечание. а – p<0,05; б – p<0,01; в – p<0,001.

Секреторный IgA отражает статус местного иммунитета слизистых оболочек полости рта. У пациентов, больных COVID-19 на 9-14 сутки после госпитализации на фоне проводимого лечения уровень sIgA у всех пациентов в слюне был ниже контроля. Но эти различия были недостоверными. Эти данные свидетельствуют о достаточной активности адаптивного местного иммунитета слизистых оболочек полости рта у больных COVID-19 в период выздоровления. Но необходимо отметить индивидуальные различия в уровне sIgA. Так, при лёгкой степени тяжести уровень sIgA был ниже нормы у 11,1% обследованных, при средней степени – у 26,9%, при тяжёлой степени – у 30,8%. Таким образом, местный адаптивный иммунитет у большинства больных COVID-19 начинает

вырабатываться рано и в достаточном количестве на 9-14-е сутки.

Исследование активности лизоцима выявило достоверное снижение его активности. При лёгкой степени тяжести его активность была снижена в 1,1 раза (p<0,05), при средней степени – в 1,46 раза (p<0,01), при тяжёлом течении – в 1,4 раза. Отмечался широкий размах индивидуальных значений активности лизоцима от 0,38 до 1,1 мкг/мл. Значения активности лизоцима ниже показателей контроля при лёгкой степени тяжести составили 51,9%, при средней 70,0%, при тяжёлом течении 78,6%. Показатели выше нормы при лёгком течении составили 29,6%, при средней тяжести 25,0%.

Лизоцим обладает антибактериальной, противо-

вирусной и противогрибковой активностью и снижение его уровня у больных COVID-19 может спровоцировать развитие патогенных агентов в полости рта в период выздоровления.

Учитывая, что при вирусных инфекциях изменяется кислотность слизистой ротоглотки, мы провели рН-метрию слюны больных COVID-19. У лиц контрольной группы рН слюны в среднем составил $7,2 \pm 0,13$, что соответствует нормативным данным [2,4] При лёгком течении заболевания наблюдалось снижение рН в кислую сторону до $6,0 \pm 1,3$ ($p < 0,05$), при средней – до $5,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), при тяжёлом течении – до $5,1 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Повышение кислотности слюны выявлено не у всех больных. Так, при лёгком течении заболевания сдвиг в щелочную сторону отмечался у 8 (29,6%) пациентов, при средней тяжести – у 23,8%, при тяжёлом течении – у 11,1%. Значение рН-метрии слюны для оценки баланса кислотно-щелочного равновесия можно использовать для прогноз тяжести течения заболевания COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показана роль специфического (sIgA) и неспецифических факторов защиты (лизоцим, рН), присутствующих в слюне больных COVID-19 на 9-14-е сутки после госпитализации. У больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания наблюдалось выраженное снижение лизоцима, то есть можно предположить, что у этих больных имеется дефицит клеток, продуцирующих лизоцим. Выявленное снижение ассоциируется с нарушением кислотно-щелочного равновесия (рН), что также наблюдалось у больных ОРВИ [4]. Имеются исследования, показывающие, что для слияния вирусной и эндосомальной мембран и последующего входа вирусной РНК SARS-CoV-2 в цитозоль, клетки-мишени должны экспрессировать определенные эндосомальные протеазы, наиболее активные при кислом эндосомальном рН. Нейтрализация рН эндосом блокирует вход вируса в клетку [5].

Исследование концентрации sIgA в слюне показало, что его уровень на 9-14-е сутки после госпитализации в среднем приближался к данным контрольной группы, что свидетельствует о стимуляции специфического иммунного ответа у большей части пациентов и имеет большое значение для нейтрализации вируса.

Таким образом, у больных COVID-19 в процессе выздоровления наблюдается недостаточность защитных факторов местного врождённого иммунитета (лизоцим, рН) и стимуляция специфического адаптивного (sIgA) мукозального иммунитета. Возможно, что недостаточность как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа у больных COVID-19 с тяжёлым течением заболевания связана с дефектами местной иммунной защиты, которые могут быть первичными до начала заболевания, генетически детерминированными. Определение мукозального иммунитета имеет существенное значение для диагностики, про-

гноза и лечения бактериально-вирусных инфекций. Наиболее доступным и неинвазивным является исследование слюны, которое можно использовать для контроля за ходом развития заболевания и контроля эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виха Г.В. Секреторный иммуноглобулин А – маркер адаптации организма человека к внешним воздействиям // Лаб. диагностика. – 2013. – №3. – С. 15-17.
2. Донцов Д.В., Суладзе А.Г., Кузнецова Г.В., Васильева И.И. Определение рН кожи и слизистых у больных простым герпесом в динамике инфекционного процесса // 61-я итоговая научная конференция молодых ученых: Аннот. докл. и материалов дня науки РостГМУ. – Ростов н/Д, 2007. – С. 47-48.
3. Калюжин О.В. Антибактериальные, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению // Педиатрия. – 2018г – №1. – С. 6-12.
4. Курдин А.А., Амбалов Ю.М., Гнутов С.В., Пантелеева В.В. Клинико-патогенетическое значение рН-метрии слизистой ротоглотки, мочи и кожи у больных гриппом и другими острыми респираторно-вирусными инфекциями // Главный врач юга России. – 2019 г – №2. – С. 55-57
5. Пинегин Б.В., Пашенков М.В., Пинегин В.Б., Хаитов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний // Иммунология. – 2020. – Т. 41, №6.
6. Рулева А.А., Попова В.В., Лёвина А.В. и др. Иммунологические механизмы действия препарата Цитовир®-3 в основе профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Иммунология. – 2021. – Т. 42, №2. – С. 148-158.
7. Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Папина Е.С. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2015. – №2. – С. 130-134.
8. Anil S., Samaranayake L.P. Impact of lysozyme and lactoferrin on oral Candida isolates exposed to polyene antimycotics and fluconazole // Oral Dis. – 2002. – Vol. 8, №4. – P. 199-206.
9. Berlinger B., Gorr S.U. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance // J. Dent. Res. – 2017. – Vol. 96, №3. – P. 254-260.
10. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P.L. et al. Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nonapeptide, HL9, with anti-HIV activity // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44, №12. – P. 4648-4655.
11. Ma H., Zeng W., He H. et al. Serum IgA, IgM, and

- IgG responses in COVID-19 // Cell Mol. Immunol. – 2020. – Vol. 17. – P. 773-775.
12. Padoan A., Sciacovelli L., Basso D. et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study // Clin. Chim. Acta. – 2020. – Vol. 507. – P. 164-166.
13. Samaranyake Y.H., Cheung B.P., Parahitiyawa N. et al. Synergistic activity of lysozyme and antifungal agents against *Candida albicans* biofilms on denture acrylic surfaces // Arch. Oral. Biol. – 2009. – Vol. 54, №2. – P. 115-126.

УДК: 616.36-002.14:616-074/078

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ COVID-19 И ЕГО СВЯЗЬ С АУТОИММУНИТЕТОМ(обзор)

Набиева У.П.^{1,2}, Агзамова Т.А.², Хамидуллаева Н.А.¹, Шадманова Н.А.¹, Сабирзянова Л.Г.¹, Рузибоев К.Ш.¹

¹Институт иммунологии и геномики человека Академии наук РУз,

²Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

COVID-19-bu butun dunyoni qamrab olgan yangi kasallik bo'lib, global sog'liqni saqlashning asosiy muammoidir. Pandemiya COVID-19 barcha zamonaviy dori-darmonlarni tizzalariga qo'ydi va u bilan juda ko'p hayotni olib ketdi. SARS-som-2 patogenezini juda murakkab va barcha ilmiy tibbiyot jamoalari tomonidan faol o'rganilmoqda. Ushbu maqolada COVID-19 immunopatogenezini o'rganishdagi mavjud yutuqlarni ko'rib chiqish, shuningdek, SARS-CoV-2 infeksiyasiga chalingan bemorlarda autoinflammatuar va otoimmün sharoitlarni rivojlantirishning mumkin bo'lgan mexanizmlarini ko'rib chiqish mumkin. Ehtimol, autirektivlikni rivojlantirishning barcha mexanizmlari COVID-19 patogenezida bo'lishi mumkin. Ammo buning isboti COVID-19 patogenezini yanada chuqurroq va kengroq tekshirishni talab qiladi.

Kalit so'zlar: COVID-19, SARS-CoV-2, immunopatogenez, viruslargakarshi javob, IFN I turi, IL-6, atoimmunitet, limfopeniya.

В декабре 2019 г. были зарегистрированы самые ранние группы пациентов с пневмонией неизвестного происхождения в Ухане (провинция Хубэй, Китай) [45]. Причина этой пневмонии была быстро идентифицирована как новый β-коронавирус, названный тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2). В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально ввела в обращение термин коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19), которое быстро превратилось в пандемию. По состоянию на 20 октября 2021 г. во всем мире подтверждено более 241 млн случаев COVID-19, при этом количество смертельных исходов составило 4915999 случаев [2]. В этих случаях ведущей причиной смерти считается дыхательная недостаточность, напоминающая острый респираторный дистресс-синдром

SUMMARY

COVID-19 is a new disease that has swept the world, becoming the dominant global health problem. The COVID-19 pandemic brought all modern medicine to its knees and claimed many lives with it. The pathogenesis of SARS-CoV-2 is very complex and is being actively studied by the entire scientific medical community. This article provides an overview of current achievements in the study of the immunopathogenesis of COVID-19, and also discusses possible mechanisms for the development of autoinflammatory and autoimmune conditions in patients who have had SARS-CoV-2 infection. It is likely that all the considered mechanisms of autoreactivity development take place in the pathogenesis of COVID-19. But the proof of this requires an even deeper and larger study of the pathogenesis of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, immunopathogenesis, antiviral response, type I IFN, IL-6, autoimmunity, lymphopenia.

(ОРДС) [3].

Патогенез COVID-19 достаточно сложен и является объектом изучения многих исследователей. Особый интерес составляет то, каким образом SARS-CoV-2 инфекция обходит эффективные прототивирусные механизмы врожденного иммунитета, тем самым вызывая собой и дисрегуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, что в конечном итоге приводит к развитию гипертрофического синдрома. Ещё один вопрос, требующий объяснения, это влияние вируса SARS-CoV-2 на развитие аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, являющихся вторичными по отношению к COVID-19. По-видимому, вирус SARS-CoV-2 может нарушать иммунологическую толерантность с помощью различных механизмов, включая молекулярную мимикрию, активацию стороннего наблюдателя и NETos