

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ И АКТИВИЗИРУЮЩИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРЕПАРАТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

И.Х. МАМАТКУЛОВ¹, Г.Х. РАЖАБОВ², З.И. БЕРДИЕВА³, С.С. КУРМАНГАЛИЕВА³,
А.Ш. САРБУЛАТОВА³, А.И. МАМАТКУЛОВ⁴

¹Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток, Ташкент, Узбекистан

³Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

⁴Совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «BIBINOR»

Курмангалиева С.С. – <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Mamatkulov I.Kh. Radzhabov G.H. Berdieva Z.I. Kurmangalyieva S.S. Sarbulatova A.Sh. Mamatkulov A.I. Peculiarities of the Clinical and Epidemiological Course of HIV Infection after Treatment with Antiretroviral and Activating Nonspecific Cells of Innate Immunity Drugs in the Republic of Uzbekistan. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(1):35-45

Маматкулов ИХ, Ражабов ГХ, Бердиева ЗИ, Курмангалиева СС, Сарбулатова АШ, Маматкулов АИ. Особенности клинико-эпидемиологического течения ВИЧ-инфекции после лечения антиретровирусными и активизирующими неспецифические клетки врожденного иммунитета препаратами в Республике Узбекистан West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(1):35-45

Маматкулов ИХ, Ражабов ГХ, Бердиева ЗИ, Курмангалиева СС, Сарбулатова АШ, Маматкулов АИ. Особенности клинико-эпидемиологического течения ВИЧ-инфекции после лечения антиретровирусными и активизирующими неспецифические клетки врожденного иммунитета препаратами в Республике Узбекистан West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(1):35-45

Peculiarities of the Clinical and Epidemiological Course of HIV Infection after Treatment with Antiretroviral and Activating Nonspecific Cells of Innate Immunity Drugs in the Republic of Uzbekistan

I.Kh. Mamatkulov¹, G.H. Radzhabov², Z.I. Berdieva², S.S. Kurmangalyieva³, A.Sh. Sarbulatova³, A.I. Mamatkulov⁴

¹Uzbek Chemical and Pharmaceutical Research Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums, Tashkent, Uzbekistan

³West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

⁴Company «BIBINOR», Tashkent, Uzbekistan

Purpose: to develop suggestions and recommendations for improving clinical, immunological, and epidemiological effect of HIV infection comprehensive treatment.

Methods. Retrospective epidemiological analysis of morbidity, clinical, immunological (determination of DM4 cells using monoclonal antibodies), molecular genetic (polymerase chain reaction method) and statistical methods (calculation of Student's t test and determination of P from table) were used to solve research tasks and achieve the set goal.

Results. As a result of introduction of specific antiviral therapy (ARV drugs) in the republic since 2007 the number of people living more than 10 years has increased. Studies of the active substance of the drug "Immun-5" - tissue hydrolysate in vitro showed that the active substance of the drug promotes the production of gamma-interferon in the body, so necessary for reducing VL and increasing CD4 cells.

Conclusion: According to the results of studies according to the indicators of SD4 cells and VL, it was found that immunocorrection with the addition of BAA "Immun-5" leads to an increase in the effectiveness of ARVD treatment, and allows to achieve remission of the disease in patients in general. The test results showed the possibility of maintaining this remission for a long period of time. The inclusion of dietary supplement "Immun-5" in the complex treatment of HIV-infected patients for 6 months leads to a decrease in VL in these patients by 171.1 times and an increase in the number of CD4 cells by 1.6 times. In HIV-infected patients who received only dietary supplements, a 12.9-fold decrease in VL and a 1.9-fold increase in CD4 cells were found. At the same time, only a 4.6-fold decrease in VL was observed in patients who received only ARVD and an increase in the number of CD4 cells by 1.4 times, in patients without any specific treatment, an increase in VL was 2.1 times and a decrease by 1.1 times the number of CD4 cells. The inclusion of dietary supplements in the complex treatment of HIV-infected patients made it possible to reduce all recurrences of opportunistic diseases in these patients.

Keywords: HIV infection, biologically active additive, retrospective epidemiological analysis, polymerase chain reaction, immunocorrection

Ўзбекистан республикасында туа биткен иммунитеттің антиретровирусдық



A.I. Mamatkulov
e-mail: bibinor@list.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
24.11.2022

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
16.02.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

және спецификалық емес жасушаларын белсендіретін препараттармен емдеуден кейін АИТВ инфекциясының клиникалық-эпидемиологиялық ерекшеліктері

И.Х. Маматкулов¹, Г.Х. Ражабов², З.И. Бердиева², С.С. Курмангалиева³, А.Ш. Сарбулатова³, А.И. Маматкулов⁴

¹Өзбек химико-фармацевтикалық ғылыми-зерттеу институты, Ташкент, Өзбекстан

²Ташкент вакциналар және сарысулар ғылыми-зерттеу институты, Ташкент, Өзбекстан

³Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе, Қазақстан

⁴«BIBINOR» Бірлескен кәсіпорын жауапкершілігі шектеулі серіктестігі

Мақсаты: АИТВ инфекциясын кешенді емдеудің клиникалық-иммунологиялық, эпидемиологиялық әсерін арттыру бойынша ұсыныстар мен ұсынымдар әзірлеу болып табылады.

Зерттеу әдістері. Зерттеу міндеттерін шешу және қойылған мақсатқа жету үшін аурушандықтың ретроспективті эпидемиологиялық талдауы, клиникалық, иммунологиялық (моноклоналды антиденелерді қолданатын СД4 жасушасын анықтау), молекулалық-генетикалық (полимеразды тізбекті реакция әдісі) және статистикалық әдістер (Стьюденттік критерийді есептеу (t) және Р кестеден анықтау).

Зерттеу нәтижелері. Арнайы вирусқа қарсы терапияны ретро вирус препараттарын (РВП) енгізу нәтижесінде республикада 2007 жылдан бастап 10 жылдан астам өмір сүретін адамдардың саны артты. «Иммун-5» препаратының белсенді заты – in vitro тіндік гидролизатқа жүргізілген зерттеулер препараттың белсенді заты ағзада вирустық жүктемені (ВЖ) төмендету және СД4 жасушасын арттыру үшін аса қажет гамма-интерферон өндіруге ықпал ететінін көрсетті.

Қорытынды. Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша СД4 жасушалар мен ВЖ көрсеткіштеріне сәйкес иммунокоррекцияда «Иммун-5» биологиялық белсенді қоспаны қосумен ретровирусқа қарсы препараттармен емдеудің тиімділігін арттыруға әкелетіні және жалпы науқастарда аурудың ремиссиясына қол жеткізуге мүмкіндік беретіні анықталды. Сынақ нәтижелері бұл ремиссияны ұзақ уақыт бойы сақтау мүмкіндігін көрсетті. 6 ай ішінде АИТВ жұқтырған науқастарды кешенді емдеуге «Иммун-5» диеталық қоспасын қосу бұл науқастарда ВЖ-нің 171,1 есе төмендеуіне және СД4 жасушалар санының 1,6 есе артуына әкеледі. Тек диеталық қоспалармен емделген АИТВ жұқтырған науқастарда ВЖ-нің 12,9 есе төмендеуі және СД4 жасушасының 1,9 есе өсуі байқалды. Сонымен қатар, тек ретровирусқа қарсы препараттармен емделген науқастарда ВЖ-нің 4,6 есе төмендеуі және СД4 жасушаларының санының 1,4 есе артуы байқалды, қандай да бір нақты спецификалық емделмеген науқастарда ВЖ-нің 2,1 есе өсуі және СД4 жасушаларының санының 1,1 есе төмендеуі байқалды. АИТВ жұқтырған адамдарды кешенді емдеуге диеталық қоспаларды қосу осы науқастарда оппортунистік аурулардың барлық қайталануын азайтуға мүмкіндік берді.

Негізгі сөздер: АИТВ инфекциясы, биологиялық белсенді қоспа, ретроспективті эпидемиологиялық талдау, полимеразды тізбекті реакция, иммунокоррекция

Особенности клинико-эпидемиологического течения ВИЧ-инфекции после лечения антиретровирусными и активизирующими неспецифические клетки врожденного иммунитета препаратами в Республике Узбекистан

И.Х. Маматкулов, Г.Х. Ражабов², З.И. Бердиева²,

С.С. Курмангалиева³, А.Ш. Сарбулатова³, А.И. Маматкулов⁴

¹Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток, Ташкент, Узбекистан

³Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан

⁴Совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «BIBINOR»

Цель: разработка предложений и рекомендаций по повышению клинико-иммунологического, эпидемиологического эффекта комплексного лечения ВИЧ-инфекции.

Методы

Для решения задач исследования и достижения поставленной цели использовались ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости, клинический, иммунологический (определение СД4 клеток с использованием моноклональных антител), молекулярно-генетический (метод полимеразной цепной реакции) и статистический методы (расчёт критерия Стьюдента (t) и определение P из таблицы).

Результаты

В результате внедрения специфической противовирусной терапии антиретровирусными препаратами (АРВП) в республике с 2007 года увеличилось количество людей, живущих более 10-ти лет. Проведенные исследования активного вещества препарата «Иммун-5» – тканевого гидролизата *in vitro* показали, что активное вещество препарата способствует продуцированию в организме гамма-интерферона, столь необходимого для снижения ВН и повышения СД4 клеток.

Выводы

По результатам проведенных исследований, согласно показателям СД4 клеток и вирусной нагрузки (ВН) установлено, что иммунокоррекция с добавлением БАД «Иммун-5» приводит к повышению эффективности лечения АРВП и позволяет добиться ремиссии заболевания у больных в целом. Результаты испытания показали возможность сохранения этой ремиссии в течение длительного периода времени. Включение БАД «Иммун-5» в комплексное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 6-ти месяцев приводит к снижению ВН у этих больных в 171,1 раза и увеличению количества СД4 клеток в 1,6 раза. У ВИЧ-инфицированных больных, получавших только БАД, обнаружено 12,9-кратное снижение ВН и 1,9-кратное увеличение СД4 клеток. В это же время наблюдалось только 4,6-кратное снижение ВН у больных, получавших только АРВП и увеличение количества СД4 клеток в 1,4 раза, у больных без какого-либо специфического лечения увеличение ВН было в 2,1 раза и снижение в 1,1 раза количества СД4 клеток. Включение БАД в комплексное лечение ВИЧ-инфицированных позволило снизить все рецидивы оппортунистических заболеваний у этих больных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, биологическая активная добавка, ретроспективный эпидемиологический анализ, полимеразная цепная реакция, иммунокоррекция

Введение

ВИЧ-инфекция широко распространена среди населения и является одной из самых острых проблем в системе здравоохранения по причине отсутствия эффективных этиотропных и специфических средств для лечения и профилактики болезни. По данным ВОЗ, «... по состоянию на 2020 год 37,9 миллиона человек во всем мире живут с ВИЧ, и их число растет, причем заболевание преобладает, в основном, среди людей в возрасте 29-59 лет»¹. Диагностика встречаемости оппортунистических заболеваний, создание эффективной системы лечения и усовершенствование методов профилактики, а также снижение смертности от ВИЧ среди населения является одной из актуальных проблем практической медицины.

Во всем мире проводится ряд исследований по эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции. В связи с этим на первом этапе эпидемического процесса необходимо сравнить клиническую и лабораторную диагностику оппортунистических заболеваний, развивающихся на разных стадиях ВИЧ-инфекции и выявить прогностические признаки, выбрать оптимальное лечение, оптимизировать тактику профилактики заболевания с учетом пу-

тей передачи распространения инфекции, повышение эффективности и улучшение целевых вмешательств, направленных на улучшение качества жизни пациентов [1].

В нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе своевременному выявлению пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, организации им квалифицированной медицинской помощи. Принимаются меры по уделению особого внимания ранней диагностике и профилактике заболеваний. С целью ранней диагностики и профилактики болезней определены такие задачи, как «...формирование здорового образа жизни населения»². Эти задачи направлены на повышение уровня медицинских услуг по ранней диагностике и лечению различных заболеваний среди населения за счет совершенствования использования современных технологий.

Данное исследование в определенной степени способствует реализации Указа Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указа Президента Республики Уз-

1 World Health Organization. HIV/AIDS, 2019.

2 УП №-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года

бекистан от 25 января 2018 г. № УП-3493 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению вируса иммунодефицита человека в Республике Узбекистан» и других нормативных актов, связанных с этой деятельностью.

В Республике Узбекистан проведены исследования по результатам применения АРВП. Однако в области эпидемиологии и инфекционных заболеваний нет клинических исследований, оценивающих эффективность АРВП в сочетании с натуральными биологически активными добавками (БАД). Потенциал усиления терапевтических и профилактических эффектов АРВП практически не исследован. В Республике Узбекистан проведены ряд исследований по ВИЧ-инфекции, однако они, в основном, связаны с передачей инфекции среди пациентов инъекционных наркотиков (ПИН) и лиц, оказывающих интим-услуги (ЛОИУ), перинатальной ВИЧ-инфекции, клиническими и патогенетическими аспектами эффективности антиретровирусной терапии (АРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов, посвященных оптимизации подхода к диагностике и лечению туберкулеза периферических лимфатических узлов.

Из данных, представленных в научной литературе, видно, что оценка влияния местных природных БАД на эффективность АРВП в стране не изучалась и не освещалась. Также недостаточно исследований для улучшения мер борьбы с источником ВИЧ-инфекции. Вышеупомянутые заключения указывают на необходимость повышения эффективности АРВП и улучшения мер против источника инфекции, что и явилось предметом проведения необходимых исследований [2-7]. Кроме ВИЧ-инфекции исследования были проведены по использованию препарата «Иммун-5» с положительной динамикой и на больных хроническим бруцеллёзом, диссеминированным туберкулёзом лёгких, TORCH-инфекции.

Целью исследования явилось повышение эффективности АРВП совместно с препаратом «Иммун-5» для улучшения терапии, посредством снижения ВН и повышения уровня иммунитета, а также эпидемиологической эффективности через нейтрализацию первого звена эпидемической цепи, комплексного лечения ВИЧ-инфекции.

Задачи исследования:

провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Узбекистан за 2008-2017 гг.;

определить влияние биологически активной добавки «Иммун-5» на количество СД4 клеток и показатели вирусной нагрузки (ВН) у пациентов с ВИЧ-инфекцией;

изучить влияние биологически активной добавки, состоящей из тканевых гидролизатов, на развитие клинических проявлений и оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов;

усовершенствовать меры по профилактике ВИЧ-инфекции.

Объектом исследования явились материалы историй болезни и амбулаторных карт от 120 ВИЧ-инфицированных больных в возрасте 18-60 лет и статистической информации 10-летней (2008-2017 гг.) заболеваемости Республиканского центра по борьбе со СПИДом.

Материалы и методы

Для решения задач исследования и достижения поставленной цели использовались ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости, клинический, иммунологический, молекулярно-генетический и статистический методы.

Исследование представляет собой контролируемое открытое рандомизированное исследование с четырьмя параллельными группами. В опытные группы были приняты по 30 больных. Больным первой (основной) группы назначали БАД «Иммун-5» в течение 6-ти месяцев в сочетании с АРВП. В контрольные группы вошли 3 группы больных: пациенты 2-й группы получали только БАД «Иммун-5». Пациенты 3-й группы получали только АРВП, тогда как группа 4 не получала никаких препаратов. Пациенты принимали «Иммун-5» по 1 капсуле два раза в день в течение 6-ти месяцев после еды. АРВП назначались согласно принятым схемам.

Клинические методы основывались на наличии у больных клинических признаков ВИЧ-инфекции и развитии оппортунистических заболеваний. Анализ течения заболевания у контролируемых больных проводился по следующим клиническим признакам: слабость, недомогание, необъяснимая лихорадка, потеря веса, потеря аппетита, кожная сыпь, тошнота, головная боль и головокружение. Также оценивались проявления оппортунистических заболеваний, которые развиваются на 1-2 клинических стадиях ВИЧ-инфекции: развитие диффузной лимфаденопатии, воспаление верхних дыхательных путей, ангулярного хейлита, рецидивирующих язв слизистой оболочки полости рта, опоясывающего лишая и кожных заболеваний. Клинические особенности ВИЧ-инфекции изучались и анализировались в течение 6-ти месяцев.

Количество лимфоцитов СД4 в образцах крови определяли в лаборатории Республиканского центра по борьбе со СПИДом на проточных цитофлуориметрах (Sysmex, Германия) с использованием моноклональных антител. Количество СД4 клеток определяли как процент от общего количества лейкоцитов (лимфоцитов) и абсолютные значения в 1 мкл.

ВН во всех группах ВИЧ-инфицированных больных была выявлена методом ПЦР. Artus HI Virus-1 RG получали методом обратной транскрипции для определения количества РНК вируса иммунодефицита типа 1 в образце сыворотки, а затем с помощью набора реагентов «Quantitative HIV-Gen» (ООО «ДНК-Технология», г. Москва, Россия). В анализаторе RT-PCR Kit QIAGEN (производство Германия) использовалась полимеразная цепная реакция определенного временного порядка. Выполнена на основании инструкции производителя.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на компьютере Pentium IV с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2013 и встроенных функций статистической обработки. Для расчета использовались изученное среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка среднего (m) и относительное значение (частота,%).

Для исследования иммуотропных свойств активного вещества препарата «Иммун-5» путем влияния на компоненты врожденного и приобретенного иммунитета в условиях “in vitro” была взята группа пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 27-ми до 35-ти лет. Материалом служила периферическая цельная венозная кровь пациентов с ВИЧ-инфекцией, которая была разбавлена в 5 раз средой 199. В пробирки также было добавлено активное вещество препарата Иммун-5 – тканевый гидролизат с конечной концентрацией 0.2 мг/мл, 0.5 мг/мл и 20 мг/мл и проинкубирован в течение 24-х часов при температуре 37°С. Метод является стандартизованным, общепринятым для исследований спонтанной и индуцированной продукции цитокинов. Супернатант был собран и содержание ИФН-α и ИФН-γ были оценены методом иммуоферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем Вектор-Бест, Россия, Новосибирск.

Для оценки фагоцитоза и функции нейтрофилов в лунки с цельной кровью больных ВИЧ-инфекцией было добавлено активное вещество “Иммун-5” с конечной концентрацией 0.2 мг/мл, 0.5 мг/мл и 20 мг/мл. и проинкубировано в течение 1 часа при температуре 37°С. Раствор убитых *Staphylococcus aureus* был добавлен в лунку с кровью и проинкубирован в течение 30-ти минут при температуре 37°С для оценки фагоцитоза нейтрофилов методом микроскопирования мазков. Проведена оценка Т-клеточного звена иммунитета путем определения экспрессии маркеров - CD3+, CD4+ и CD8+ с применением моноклональных антител производства Института иммунологии г. Москва, Россия. Клетки были выделены на градиенте плотности на фиколле, инкубированы с моноклональными антителами, затем произведен подсчет клеток. Статистический анализ был проведен методом Т-теста, значимость была оценена методом Holm-Sidak.

Научная новизна исследования заключалась в том, что у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, увеличение клеток CD4 и снижение количества показателей возбудителя за счет устранения хронической анергии иммунных клеток, обосновано снижение эпидемической активности источника инфекции и угрозы заражения;

впервые в результате снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня за счет увеличения синтеза гамма-интерферона с повышением активности Т-цитотоксических лимфоцитов доказано, что длительность лечения больных в стационарных условиях сократилась;

впервые под воздействием биологически активного вещества доказано, что киллерные функции

Т-клеток и активация макрофагов останавливают проникновение, репликацию и распространение вируса в организме, усиливая защитные факторы против вируса, снижается активность первого звена эпидемического процесса – больных как источника инфекции;

доказано, что в комплексном лечении больных добавление биологически активной добавки к антиретровирусной терапии снижает рецидивы оппортунистических заболеваний у больных за счет активации фагоцитоза и стимуляции нейтрофилов.

Результаты

В практическом плане для практического здравоохранения разработаны новые меры против первого звена эпидемического процесса (источника возбудителя инфекции); обоснована экономическая эффективность мер против источника возбудителя ВИЧ-инфекции; доказана целесообразность добавления отечественного БАД «Иммун-5» в Клинические протоколы комплексного лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Проведенный анализ заболеваемости в зависимости от пола показал (рисунок 1), что в 2008 году 59,9% диагностированных составляли мужчины, но к 2017 году этот показатель снизился до 55,9%, а заболеваемость среди женщин увеличилась с 40,1% до 44,1%, это означает, что разница в заболеваемости между полами с годами сравнилась. Мы полагаем, что высокий уровень заболеваемости среди мужчин в сопоставимые годы связан с употреблением инъекционных наркотиков мужчинами, незащищенными половыми контактами с незнакомыми женщинами и более активным участием в миграционных процессах.

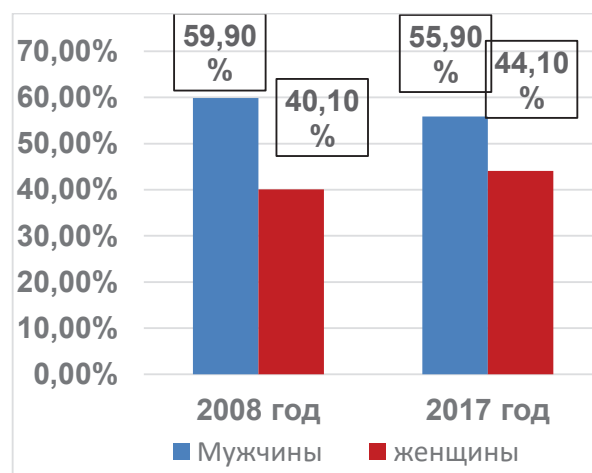


Рис. 1. Результаты анализа по полу пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2008 и 2017 годах

Обсуждение результатов

В эти годы уровень заболеваемости среди женщин оставался низким по сравнению с мужчинами, но увеличился в 1,1 раза в 10-летней динамике. Отчасти это связано с увеличением числа обследований беременных женщин, новобрачных, медицинских работников и других групп (уровень тестирования на ВИЧ беременных женщин увеличился с 54% до 98%, а среди

новобрачных - с 24% до 86%), с другой стороны, мы можем предположить, что это результат недостаточных мер, принятых для предотвращения передачи инфекции половым путем.

На рисунке 2 показано, в период с 2008 по 2017 год число людей, прошедших тестирование на ВИЧ, увеличилось с 796 000 до почти 3-х миллионов. Это, конечно, повлияло на показатель заболеваемости.

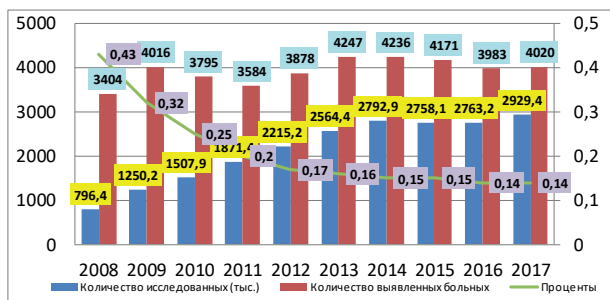


Рис. 2. Динамика показателей проведенных тестов на ВИЧ и выявленных случаев инфицирования.

Раннее выявление заболевания - очень важный фактор предотвращения развития эпидемии. За эти годы увеличение количества тестов на ВИЧ в 4-4,5 раза обеспечило ежегодное выявление около 4-х тысяч пациентов. Проведение среди них противоэпидемической работы позволило стабилизировать эпидемическую ситуацию в стране [8-10]. Как показано на рисунке 5, хотя количество обследований и заболеваемость увеличились, уровень выявления ВИЧ среди обследованных снизился с 0,4 до 0,1 (в 4 раза).

При изучении путей передачи заболевания у ВИЧ-инфицированных в 2008 и 2017 годах выявлено, что в 2008 году болезнь передавалась в основном парентерально (46,0%), тогда как в 2017 году преобладало инфицирование половым путем (72,2%) (рис.3). В 2008 году частота вертикальной передачи составляла 3,6%, а в 2017 году частота вертикальной передачи резко снизилась до 0,3%. За эти годы парентеральная передача заболевания снизилась в 2 раза (с 46,0% до 21,2%). Это связано с большой работой, проводимой государством с 2010 года по обновлению материально-технической базы лечебно-профилактических учреждений, улучшению снабжения одноразовым медицинским оборудованием.

В 2008 году высокая распространенность парентеральной передачи заболевания была связана с увеличением случаев внутрибольничных поражений, лечения переливанием крови и внутривенного введения инъекционных препаратов. Мы считаем, что одной из причин роста инфекций, передаваемых половым путем за 10-летний период, является увеличение миграции населения (внутренней и внешней). Снижение вертикальной передачи к 2017 году связано с введением в стране в 2007 году специальной программы профилактики - программы АРВ-профилактики, ранней диагностики заболевания среди беременных и совершенствования мер по профилактике передачи инфекции от матери ребенку.

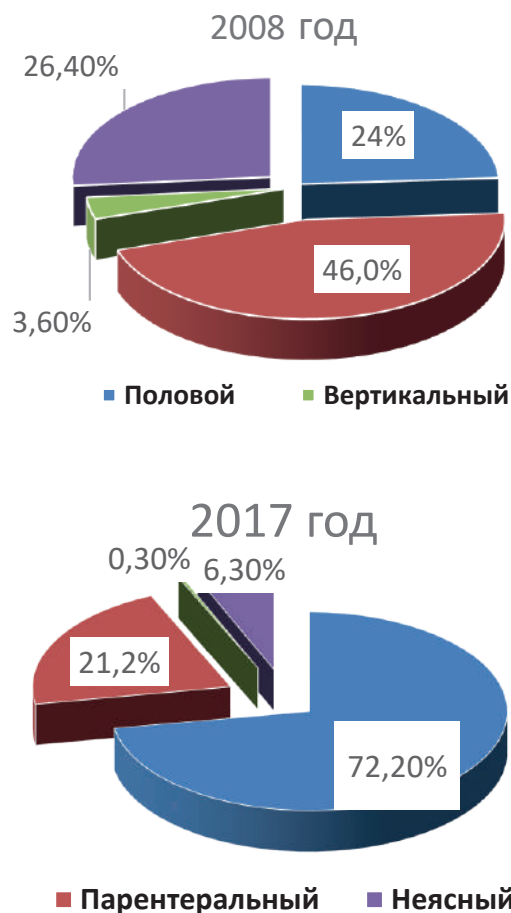


Рис. 3. Результаты сравнительного анализа путей передачи ВИЧ-инфекции в 2008 и 2017 годах

На рисунке 4 показаны возрастные и половые показатели смертности от ВИЧ в республике в 2008-2017 гг.

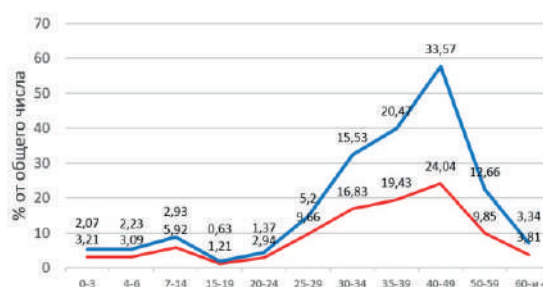


Рис. 4. Результаты сравнительного анализа смертности от ВИЧ-инфекции в республике в зависимости от возраста и пола за 2008-2017 годы (женщины ; мужчины)

Согласно рисунку 4, самый высокий уровень смертности от ВИЧ был в возрастной группе от 40 до 49 лет, при этом в среднем смертность мужчин в 1,39 раза была выше, чем среди женщин. Самая низкая смертность от ВИЧ была среди 15-19-летних. Показатели смертности резко возросли в возрасте от 20 до 24

лет среди женщин и от 25 до 29 лет среди мужчин, при этом самая высокая смертность была зафиксирована в возрастной группе от 40 до 49 лет. После 50 лет смертность снизилась.

Из 14494 пациентов, умерших от ВИЧ в период с 2008 по 2017 год, 4907 (или 34 процента) прожили до 1-го года после постановки диагноза. 1997 - от 1 до 2 лет, 1423 - от 2 до 3 лет, 1188 - от 3 до 4 лет, 1038 - от 4 до 5 лет, 1075 - от 5 до 6 лет, 2153- от 6 до 10 лет и только 713 (4,9%) - более 10 лет.

Следует отметить, что в результате внедрения в стране специфической противовирусной терапии с 2007 года количество людей, живущих более 10-ти лет, из года в год увеличивается. Если в 2010 году один больной прожил более 10-ти лет, то в 2011 году этот показатель составлял 10 больных, в 2012 году - 32, в 2013 году - 47, в 2014 году - 93, в 2015 году - 150, в 2016 году - 161 и в 2017 году - 219 больных. В 2008 и 2009 годах не было больных, проживших более 10-ти лет.

Указанная на рисунке 5 высокая смертность от ВИЧ-инфекции в 2008 г. по сравнению с 2017 г. (1,7 раза) могла быть искажением статистических данных, то есть регистрация смертей от ВИЧ-инфекции медицинскими работниками в медицинских записях и других медицинских документах не была налажена, высокий уровень стигмы и дискриминации со стороны населения в тот период (2000-2010 гг.), распространенность случаев сокрытия наличия инфекции ВИЧ-инфицированными больными и их родственниками, и то, что до 2013 года ВИЧ-инфекция была включена в список особо опасных инфекций в республике, существовали процедуры захоронения ВИЧ-инфицированных в соответствии с особыми патологоанатомическими и противоэпидемическими требованиями. Следует отметить, что в начале анализа мы ожидали, что уровень смертности в 2008 году будет выше, чем в 2017 году, учитывая, что АРВТ не применялась до 2007 года, а медицинский персонал еще не был полностью осведомлен о заболевании.

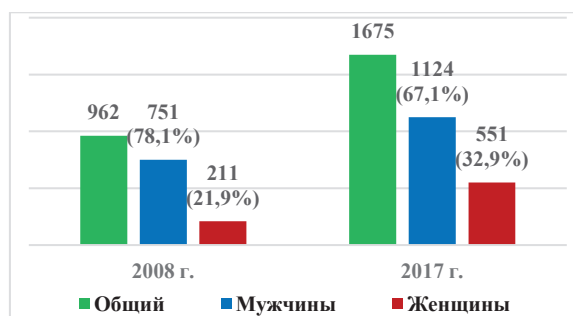


Рис. 5. Результаты сравнительного анализа показателей смертности у больных с ВИЧ-инфекцией в 2008 и 2017 гг.

Анализ показал, что при увеличении общей смертности от ВИЧ-инфекции смертность мужчин снизилась с 78,1% до 67,1% в те годы, то есть смертность увеличилась за счет женщин (в 2,6 раза). Единственное объяснение этому может заключаться в том, что

заболеваемость среди женщин соответственно увеличилась за эти годы.

Нами изучена клинико-иммунологическая эффективность БАД «Иммун-5» у ВИЧ-инфицированных, при чём изучалось влияние активного вещества биологически активной добавки «Иммун-5» на иммунные факторы у ВИЧ-инфицированных и *in vitro*, а также изменение иммунологических показателей и ВН у ВИЧ-инфицированных больных под действием БАД «Иммун-5», клиническая эффективность БАД «Иммун-5» у больных ВИЧ-инфекцией.

Изменение иммунологических показателей больных с ВИЧ-инфекцией под влиянием биологически активной добавки «Иммун-5».

Первый этап исследований *in vitro* включал изучение индукции основных интерферонов активным веществом «Иммун-5» в различных дозах и определения его к группе «иммуностимуляторов» или «иммуномодуляторов».

Так, анализ показал, что при измерении ИФН-α в супернатантах не было обнаружено усиления продукции данного цитокина. Анализ проведен в сравнении со значениями спонтанной продукции, который и послужил контролем наших исследований. Достоверных различий в продукции ИФН-альфа, даже в различных дозировках, не выявлено.

Далее выражена индукция ИФН-гамма, которая является очень важным иммуномодулирующим цитокином, обладающим выраженными свойствами для иммунорегуляции. Так, изучение ИФН-гамма показало, что при концентрациях 0,2 мг/мл ($p=0.0642$) и 20 мг/мл ($p=0.0535$) «Иммун-5» стимулировал продукцию ИФН-γ достоверно выше по сравнению с данными спонтанной индукции. Показатель составил примерно в 3 раза больше, чем при спонтанной продукции. Примерно в 2 раза был выше уровень ИФН-γ при индукции 0,5 мг/мл ($p=0.2349$) «Иммун-5», по сравнению со спонтанной продукцией.

Все различия были достоверными между группами. Наиболее выраженная продукция ИФН-гамма *in vitro* была в группе, где использовали дозировку 0,2 мг/мл. Отсюда следует, что данная дозировка была более оптимальной для индукции ИФН-гамма клетками врожденного и приобретенного иммунитета (НК, НКТ - клетки, Т-лимфоциты и макрофаги).

Полученные данные свидетельствуют о том, что «Иммун-5» может стимулировать пул лейкоцитов периферической крови и запускать продукцию ИФН-γ клетками иммунитета. Если посмотреть на полученные максимальные и минимальные значения ИФН-гамма, то можно определить, что наибольшая продукция выявлена в группе с дозировкой 0,2 мг/мл. Это очень интересные данные, которые требуют дальнейших исследования, в плане выяснения механизмов таргетного воздействия этого вещества.

Второй этап включал изучение экспрессии основных маркеров лимфоцитов, что является очень важной характеристикой функции адаптивного иммунитета. Как правило, снижение функциональной активности

клеток иммунитета и их анэргия могут быть связаны, в значительной степени и со снижением экспрессии их основных поверхностных молекул. Поскольку стимуляция синтеза ИФН-у приводит в организме к активации процессов клеточного иммунитета, мы были вправе ожидать повышенную экспрессию CD8⁺ под влиянием ИФН-гамма, которая, как мы и обнаружили, была повышена. Полученные результаты показали воздействие активного вещества «Иммун-5» на Т-клетки иммунной системы. Для этих целей была использована только одна доза активного вещества препарата «Иммун-5» – 0,5 мг/мл. Достоверность различий между значениями выявлена только в экспрессии CD8⁺, которая является маркером цитотоксических лимфоцитов, выполняющих роль киллерных клеток в организме, уничтожая вирусинфицированные клетки. Результаты исследований показали, что маркеры Т-цитотоксических лимфоцитов даже при кратковременном воздействии «Иммун-5» повышаются незначительно, но достоверно. Следует отметить, что повышение активности цитотоксических лимфоцитов при ВИЧ-инфекции является адекватной модуляцией клеточного иммунитета при усиленной синтезе ИФН-гамма. В данном случае речь идет о иммунорегуляции, в результате которой возрастает возможность борьбы именно Т-цитотоксических лимфоцитов против зараженных вирусом клеток.

Следует обратить особое внимание на то, что активное вещество препарата «Иммун-5», в отличие от многих иммуностимулирующих препаратов, не усиливает быстрой экспрессии молекул CD-4 на поверхности Т-клеток, что могло бы ускорить проникновение ВИЧ в эти клетки. Это очень важный показатель, который свидетельствует о достаточной безопасности применения «Иммун-5» при ВИЧ-инфекции. В то же время препарат обладает выраженными свойствами иммунорегуляции адаптивного иммунитета, что способно снимать хроническую анэргию т.е. сниженную функциональную активность Т-клеточного иммунитета (у CD-8⁺ клеток).

Третий этап исследований *in vitro* был посвящен изучению факторов врожденного иммунитета, то есть, активности нейтрофилов и их способности к фагоцитозу. Нейтрофилы, которые играют важную роль в неспецифической защите, заживлении ран и во многих других процессах, также нуждаются в ИФН-γ для активации. Этот эффект мы наблюдали в лунках с цельной кровью при применении «Иммун-5» в концентрациях 0,2 мг/мл ($p=0.2896$) и 0,5 мг/мл ($p=0.2349$). Интересно, что при концентрации 20 мг/мл ($p=0.0818$) фагоцитоз был наоборот подавлен. Следовательно, выраженный фагоцитоз выявлен в группе с дозировкой 0,2 мг/мл и 0,5 мг/мл активного вещества «Иммун-5», что указывает на влияние активного вещества «Иммун-5» на процесс фагоцитоза на фоне вторичного иммунодефицитного состояния у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Популяция нейтрофилов дополнительно была выделена на градиенте плотности гледола. После были

приготовлены мазки. Подсчет результатов показал, что при дозировке препарата 0,2 и 0,5 мг/мл наблюдается активация нейтрофилов с резким увеличением в размерах клеток и их ядер.

На основе полученных результатов можно предположить, что активное вещество препарата «Иммун-5» в различных дозах обладает разными иммуномодулирующими свойствами, что и вызывает большой интерес. Во-первых, «Иммун-5» является индуктором ИФН-γ в дозировке 0,2 мг/мл. И вероятно, это еще не оптимальная его доза. Известно, что ИФН-гамма обладает выраженным противовирусным, иммунорегуляторным и противоопухолевым эффектом. Он активирует киллерные функции NK-клеток, NKT- и Т-клеток, а также макрофагов. Современные исследования свидетельствуют о том, что эндогенное усиление синтеза ИФН-гамма вызывает усиленную экспрессию внутренних противовирусных защитных факторов. Например, таких как протеины TRIM5alpha, APOBEC и Tetherin, которые эффективно блокируют проникновение в клетки, разделение, репликацию и распространение по организму вируса иммунодефицита человека. «Иммун-5» также является активатором фагоцитоза и стимулятором нейтрофилов при дозах 0,2 и 0,5 мг/мл. Во-вторых, что касается клеток адаптивного иммунитета, таких например, как субпопуляции Т-лимфоцитов, то следует отметить, что наблюдалось повышение экспрессии маркеров Т-цитотоксических лимфоцитов (CD-8). Это свидетельствует о повышении функциональной способности Т-клеток-киллеров и снижении эффектов их анэргии.

В то же время, активное вещество «Иммун-5» не вызывает увеличения экспрессии молекул CD-4 на поверхности Т-клеток, что не позволяет вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) использовать эти молекулы для усиленного проникновения в клетку. Данный факт может свидетельствовать о достаточной безопасности применения Иммун-5 при ВИЧ-инфекции. Это существенно отличает этот препарат от многих других иммуномодуляторов, не являясь иммуностимулятором.

ВН и CD4 были определены как основные критерии оценки эффективности курса лечения. Влияние БАД «Иммун-5» на иммунологические параметры крови показано на рисунке 6.

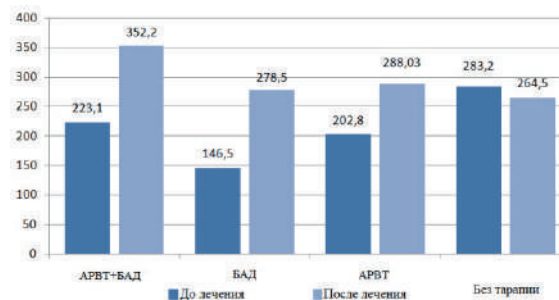


Рис. 6. Результаты сравнительного анализа количества CD4 клеток у ВИЧ-инфицированных в зависимости от метода лечения (к/мкл)

Согласно рисунку 6, отражающего полученные результаты в 4-х группах по 30 больных, количество клеток СД4 у всех пациентов (100%) основной – первой группы (получавших АРВП + БАД) увеличивалось постепенно, а не скачкообразно. Так, среднее количество клеток СД4 до курса лечения составляло 223,1 кл/мкл, а после лечения - 352,2 кл/мкл, т.е. отмечено увеличение количества СД4 в 1,6 раза. Этот фактор важен для лечения хронического заболевания. Все больные контрольной – второй (которые получали только БАД) отказались от приема АРВП или не получали его в результате различных побочных эффектов препаратов. У больных данной группы среднее количество СД4 клеток составляло в среднем 146,5 кл/мкл в период до приема БАД. А через 6 месяцев среднее количество СД4 клеток составило 278,5 кл/мкл, увеличившись при этом в 1,9 раза. У больных контрольной - третьей (которые получали только АРВП) среднее количество СД4 клеток составляло 202,8 кл/мкл в течение контрольного периода, в то время как через 6 месяцев среднее количество СД4 клеток увеличилось в 1,4 раза и составило 288,03 кл/мкл. У больных контрольной – четвертой группы (которые не принимали никаких лекарств) среднее исходное количество СД4 клеток составляло 283,2 кл/мкл, тогда как через 6 месяцев среднее количество СД4 клеток уменьшилось в 1,1 раза - 264,5 кл/мкл [11-15].

Изменение вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных под влиянием биологически активной добавки «Иммун-5» показано на рисунке 7.

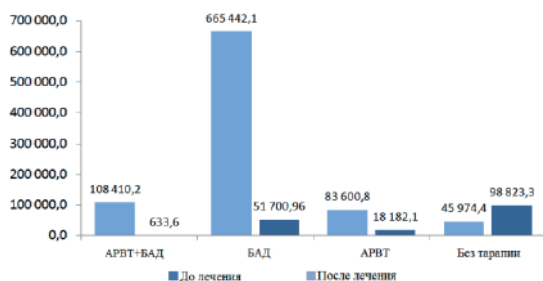


Рис. 7. Результаты сравнительного анализа показателей вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от метода лечения (коп/мл).

Согласно рисунку 7, у всех (100%) больных основной группы (получавших АРВП + БАД) ВН снизилась до 100 раз. При невысокой ВН (несколько тысяч копий) через 6 месяцев после приема БАД ВН упала до неопределяемого уровня. У больных с высокой ВН (10–100 000 копий/мл) ВН уменьшилась в 10–100 раз после 6 месяцев лечения. Если бы они продолжили курс лечения еще 1-2 месяца, тогда у них тоже ВН могла снизиться до неопределяемого уровня. То есть, данный терапевтический комплекс может позволить снизить значение ВН до неопределяемого уровня у всех больных. Это зависит от продолжительности курса лечения. Итак, в данной группе среднее значение ВН снизилось с 108410,2 копий/мл до 633,6 копий/мл,

т.е. в 171,1 раза ($P < 0,001$). Такое лечение можно применить ко всем больным, то есть довести болезнь до состояния ремиссии.

Средняя вирусная нагрузка у всех больных второй группы (которые получали только БАД) на этом рисунке составила 665442,1 копий/мл в период до приема БАД, в то время как средняя вирусная нагрузка снизилась в 12,9 раза через 6 месяцев его приема и составила 51700,96 копий/мл. При сравнении данного показателя с основной группой (см. рис. 10), уровень достоверности составил ($P < 0,001$).

Средняя вирусная нагрузка у больных третьей группы (которые получали только АРВП) снизилась в 4,6 раза, с 83600,8 копий/мл до 18182,1 копий/мл ($P < 0,001$).

У больных четвертой группы (не принимавших никаких препаратов) исходная вирусная нагрузка составляла 45974,4 копий/мл 6 месяцев назад и 98823,3 копий/мл через 6 месяцев. То есть за 6 месяцев вирусная нагрузка увеличилась в 2,1 раза ($P > 0,005$).

По результатам некоторых исследователей, клинический уровень заболевания и количество СД4 оставались неизменными у пациентов инъекционных наркотиков по результатам 5-летнего катамнеза монотерапии «Иммун-5» [1]. Следовательно, можно сделать вывод, что статус ремиссии заболевания может сохраняться в течение длительного времени при этих терапевтических режимах.

В инфектологии отмечается, что профилактировать заболевание можно, когда больной не считается источником заражения в эпидемическом процессе болезни в стадии ремиссии, то есть когда не выявляется ВН. Согласно же законам эпидемиологической науки подтверждено, что если будет снижен риск источников возбудителя инфекции, что является 1-м звеном эпидемической цепочки инфекционного заболевания, можно будет искоренить его как биологического вида.

Таким образом, анализ контрольных групп 3 и 4 показал, что количество клеток СД4 и ВН у больных практически не изменилось в течение 6-ти месяцев. Эта ситуация подтверждает достоверность важных результатов, полученных в этих группах в качестве дополнительного доказательства.

По результатам проведенных исследований, согласно показателям СД4 клеток и ВН, установлено, что иммунокоррекция с добавлением препарата «Иммун-5» приводит к повышению эффективности лечения АРВП и позволяет добиться ремиссии заболевания у больных в целом. Результаты испытания показали возможность сохранения этой ремиссии в течение длительного периода времени.

Клиническая эффективность биологически активной добавки у больных с ВИЧ-инфекцией.

Результаты 6-месячного наблюдения рецидивов оппортунистических заболеваний на 1-2 клинических стадиях у 120-ти больных в указанных группах относились: прогрессирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ), ангулярный хейлит, опоясывающий лишай (Herpes Zoster), грибковые поражения ногтей

(онихомикоз), потеря веса (до 5-10%) и необъяснимая потеря веса за последние 6 месяцев, зудящая папулезная сыпь, рецидивирующие язвы слизистой оболочки рта (2 или более раз за последние 6 месяцев), рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей (2 или более раз в 6 месяцев, синусит, средний отит, бронхит, фарингит или трахеит), себорейный дерматит и 2 или более болезней. Зудящая папулезная сыпь, рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей и 2 и более заболевания рецидивировали у некоторых больных в течение 6 месяцев лечения в основной группе больных. Другие оппортунистические заболевания во время лечения не рецидивировали. Зудящая папулезная сыпь, рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей, себорейный дерматит и одновременный рецидив 2-х или более болезней в течение 6-ти месяцев лечения у пациентов контрольной группы 1 повторялись, а остальные типы оппортунистических заболеваний вообще не отмечались. У пациентов контрольной группы 2 наблюдались зудящая папулезная сыпь, рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей, себорейный дерматит, рецидив 2 и более болезней в течение 6 месяцев. Остальные оппортунистические заболевания не рецидивировали в течение 6-ти месяцев. У всех больных группы без лечения заболеваемость рецидивировала и увеличивалась в течение 6-ти месяцев наблюдения. У ВИЧ-инфицированных наблюдались изменения в динамике таких клинических признаков, как слабость, недомогание, лихорадка, похудание, лихорадка и сыпь, потеря аппетита, миалгия, артралгия, сыпь и изъязвление слизистой оболочки полости рта. Слабость и недомогание сохранялись в течение 6-ти месяцев во всех группах больных. Такие симптомы, как лихорадка, потеря веса, лихорадка и сыпь, исчезли у больных в группах 1, 2, 3 и сохранились у некоторых больных в группе 4. Симптомы сохранялись в оставшейся группе больных, рецидивы миалгии, артралгии и кожной сыпи наблюдались в основной и 3-й контрольной группах. У больных 1-й и 2-й контрольных групп в течение 6-ти месяцев не наблюдались вышеуказанные симптомы. Изъязвление слизистой оболочки полости рта не по-

вторялось у больных основной, 1-й и 2-й контрольных групп. У 8 больных 4-й группы наблюдались поражения слизистой оболочки полости рта.

Заключение

С 2008 по 2017 годы заболеваемость ВИЧ-инфекцией в республике увеличилась на 25,7%, а 18,4% вновь зарегистрированных больных составили дети до 18-ти лет. Наибольшая заболеваемость ВИЧ-инфекцией отмечена среди населения в возрасте 35–39 лет (46,4%); если в 2008 г. распространенность ВИЧ в республике была преимущественно парентеральной (46,0%), то к 2017 г. преобладала передача болезни половым путем (72,2%). За эти годы вертикальная (от матери к ребенку) передача заболевания снизилась в 12 раз, а парентеральная - в 2 раза; в результате внедрения АРВП в республике с 2007 года увеличилось количество людей, живущих более 10 лет.

Включение БАД «Иммун-5» в комплексное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 6-ти месяцев приводит к снижению ВН у этих больных в 171,1 раза и увеличению количества СД4 клеток в 1,6 раза. У ВИЧ-инфицированных больных, получавших только БАД, обнаружено 12,9-кратное снижение ВН и 1,9-кратное увеличение СД4 клеток. В это же время наблюдалось только 4,6-кратное снижение ВН у больных, получавших только АРВП и увеличение количества СД4 клеток в 1,4 раза, у больных без какого-либо специфического лечения увеличение ВН была в 2,1 раза и снижение в 1,1 раза количества СД4 клеток.

Включение БАД в комплексное лечение ВИЧ-инфицированных позволило снизить все рецидивы оппортунистических заболеваний у этих больных.

Проведенные исследования активного вещества препарата «Иммун-5» – тканевого гидролизата *in vitro* показали, что активное вещество препарата, будучи иммуномодулятором, способствует продуцированию в организме гамма-интерферона, столь необходимого для снижения ВН и повышения СД4 клеток, необходимой для прерывания эпидемической цепи ВИЧ-инфекции.

Список литературы:

- Berdiyeva ZI, Ignatov PE, Mamatkulov IKh, Ignatov MP. Use of Immunotherapy for Treatment of HIV Infections. *American Journal of Medical Sciences and Medicine*. USA.2019;7(2):36–38. doi: 10.12691/ajmsm-7-2-3.
- Акбаров АС, Хакимов ММ, Игнатов ПЕ. Катамнез ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших препарат «Иммун-5». *Инфекция, иммунитет и фармакология*. Ташкент, 2006;5:130–132. Akbarov AS, Hakimov MM, Ignatov PE. *Katamnez VICH-infisirovannyh pasientov, prini mavshih preparat «Imun-5»*. *Infeksiya, imunitet i farmakologiya*. Toşkent, 2006;5:130–132. (In Russian).
- Бердиева ЗИ, Игнатов ПЕ, Маматкулов ИХ. Опыт применения иммунокорректирующей терапии при ВИЧ инфекции. *Бактериология*. 2018;3(3):19–21. doi: 10.20953/2500-1027-2018-3-19-21. Berdiyeva ZI, Ignatov PE, Mamatkulov IH. *Opyt primeneniya imunokorrigiruiuşei terapii pri VICH infektsii*. *Bakteriologiya*. 2018;3(3):19–21. doi: 10.20953/2500-1027-2018-3-19-21. (In Russian).
- Бердиева ЗИ, Таджиев БМ. ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда биологик фаол қўшимчасининг оппортунистик касалликлар ривожланишига таъсири. *Инфекция, иммунитет и фармакология*. Тошкент, 2020;6:42–46. Berdiyeva ZI, Tajiev BM. *OIV-infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda biologik faol qўshimchasining oportunistik kasalliklar rivojlanişiga tasiri*. *Infeksiya, imunitet i farmakologiya*. Toşkent, 2020;6:42–46. (In Russian).
- Бердиева ЗИ. ОИВ-инфекциясини даволаш ва профилактика чора-тадбирларини такомиллаштириш: диссертация. Тошкент, 2022;76–81. Berdiyeva ZI. *OIV-infeksiyasini davolaş va profilaktika chora-tadbirlarini takomillaştiriş: disertasiya*. Toşkent.2022;76–81. (In Russian).
- Маматкулов ИХ, Атабеков НС, Бектемиров А-МТ, Мустафаева ДА, Бердиева ЗИ, Маматкулов АИ. Сравнительное изучение препарата Иммун-5 для профилактики оппортунистических

- заболеваний у ВИЧ-инфицированных в начальных стадиях заболеваний. Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология. 2015;6:63–68.
- Mamatkulov İH, Atabekov NS, Bektemirov A-MT, Mustafaeva DA, Berdieva Zİ, Mamatkulov Aİ. *Sravnitel'noe izuchenie preparata İmun-5 dlä profilaktiki oportunisticheskikh zabolovani u VİCH-infisirovannykh v nachäl'nykh stadiakh zabolovani. Jurnal İnfeksia, İmunitet i farmakologiya. 2015;6:63–68. (In Russian).*
7. Roever L. et al. "Statins in adult patients with HIV: Protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Medicine Baltimore.* 2018;97(15):e01116. doi: 10.1097/MD.00000000000010116.
 8. Ханиса Шариф, Иеша Сингх, Любна Коусер, Ральф Мёсгес, Мари-Аликс Бонни, Ангелики Карамани и др. Иммунологические механизмы короткого курса иммунотерапии пептидом Lolium perenne. *J Аллергия Клинической иммунологии.* 2019;144(3):738–749. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.023.
 - Hanisa Şarif, İeşa Singh, Lübna Kouser, Räl'f Mösgeş, Mari-Aliks Bonni, Angeliki Karamani, i dr. *İmunologicheskie mehanizmy korotkogo kursa imunoterapii peptidom Lolium perenne. J Alergia Klinicheskoi immunologii. 2019;144(3):738-749. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.023. (In Russian).*
 9. Мёсгес Р, Бахерт С, Панцнер П, Кальдерон М А, Хаазен Л, Пироттон С. и др. Короткий курс иммунотерапии пептидами аллергенов трав в течение 3 недель снижает сезонные симптомы аллергического риноконъюнктивита с/без астмы. 2018;73(9):1842–1850. doi: 10.1111/all.13433.
 - Mjosges R, Bahert S, Pancner P, Kal'deron M A, Haazen L, Piroton S, i dr. *Korotkij kurs immunoterapii peptidami allergenov trav v techenie 3 nedel' snizhaet sezonnye simptomny allergicheskogo rinokonjunktivita s/bez astmy. 2018 sen;73(9):1842–1850. doi: 10.1111/all.13433.*
 10. Мёсгес Р, Каше ЭМ, Раскопф Э, Джей Сингх, Аствацатуров Солих Л, Шах-Хосейни К, и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по подбору дозы пептидной иммунотерапии Lolium perenne. *Аллергия.* 2018 Апрель;73(4): 896–904. doi: 10.1111/all.13358.
 - Mösgeş R, Kaşe EM, Raskopf E, Jei Singh, Astvasaturov Solih L, Şah-Hoseini K, i dr. *Randomizirovannoe dvojnoe slepoe plasebo-kontroliruemoe issledovanie po podboru dozy peptidnoi imunoterapii Loliumperenne. Alergia. 2018 Aprel;73(4):896–904. doi: 10.1111/all.13358.*
 11. Pilar Mendoza , Henning Gruell , Lilian Nogueira , Joy A Pai , Allison L Butler , Katrina Millard , et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature.* 2018 Sep;561(7724):479–484. doi: 10.1038/s41586-018-0531-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258136>.
 12. Shahin Lockman , Sean S Brummel , Lauren Ziemba , Lynda Stranix-Chibanda , Katie McCarthy , Anne Coletti , et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet .* 2021 Apr 3;397(10281):1276–1292. two: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812487>
 13. Thomas A Rasmussen, Lakshmi Rajdev Ajantha hodes , Ashanti Dant anarayana Surekha Tennakoon, Socheata Chea, Tim Spelman, Impact of Anti–PD-1 and Anti–CTLA-4 on the Human Immunodeficiency Virus (HIV) Reservoir in People Living With HIV With Cancer on Antiretroviral Therapy: The AIDS Malignancy Consortium 095 Study. *Clinical Infectious Diseases,*2021;73(7):e1973–e1981. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1530> doi:10.1093/cid/ciaa1530.
 14. Ravindra K Gupta, John Gregson, Neil Parkin, Hiwot Haile-Selassie, Amilcar Tanuri, Liliana Andrade Forero, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):346–355. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30702-8.
 15. McMahon DK, Zheng L, Cyktor JC, Aga E, Macatangay BJ, Godfrey C, Para M, Mitsuyasu RT, Hesselgesser J, Dragavon J, Dobrowolski C, Karn J, Acosta EP, Gandhi RT, Mellors JW. A Phase 1/2 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Romidespin in Persons With HIV-1 on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2021 Aug 16;224(4):648–656. doi: 10.1093/infdis/jiaa777.