

## COVID-19 ДА ИККИЛАМЧИ ИММУН ЖАВОБ РЕАКЦИЯСИ



Осланов Абсамат Абдурахимович, Кадиров Жонибек Файзуллаевич, Самибаева Умида Хуршидовна Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

### ВТОРИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ COVID-19

Осланов Абсамат Абдурахимович, Кадиров Жонибек Файзуллаевич, Самибаева Умида Хуршидовна Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

### SECONDARY IMMUNE RESPONSE AT COVID-19

Oslanov Absamat Abdurahimovich, Kadirov Jonibek Faizullaevich, Samibaeva Umida Khurschidovna Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammi.uz](mailto:info@sammi.uz)

**Резюме.** Мазкур тадқиқотнинг мақсади COVID-19 ни бошдан кечирганлар ёки юқори самарали вакцина олганлар орасида вирус билан қайта зарарланиш ҳолатларини учраб туриши организмни иккиламчи иммун жавоб реакцияси бўлиши мумкинлигини урганишдан иборатдир. Муаллифлар ҳалқумдан ёки бурундан олинган биологик намуналарда ПЗР ёрдамида короновирусларни аниқлиниши касалликка клиник диагноз қўйиши учун етарлича асос бўла олмайдиган деб хулоса чиқаришига олиб келишини исботлашга ҳаракат қилишган. 2020-2021-йилларда COVID-19 билан касалланиб махсус шифохоналарда ва амбулатор шароитларда даволанган, бироқ ҳозирги кунда COVID-19 га ПЗР мусбат чиққан 21 нафар кишилар қон зардобидидаги иммуноглобулин М ва G синфлари титрларини, ҳозирда COVID-19 билан амбулатор ва махсус шифохоналарда даволанаётган 17 нафар беморлар қон зардобидидаги иммуноглобулин М ва G синфлари титрларини ИФТ усулида динамикада қиёслаб урганишган. Тўлақонли етарли даражада асосланган COVID-19 деб клиник диагноз қўйишида қон зардобидидаги короновирусларга қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни М ва G синфлари ИФА усулда динамикада аниқлаш кераклиги қайд этилган. Мунтазам равишда қўлланилиб келинаётган ПЗР таҳлилининг спецификлиги ва сезгилигига (95%) юқори бўлишига қарамастан, олинган биологик намуналар нафас йўллари шиллигидан олинишини ҳисобга олиши кераклигини билдиришган.

**Калит сўзлар;** COVID-19, бирламчи ва иккиламчи иммун жавоб, иммуноглобулин М, иммуноглобулин G, ПЗР, ИФТ.

**Abstract.** The purpose of this study is to show that the occurrence of cases of re-infection with the virus among those who have had COVID-19 or received a highly effective vaccine is a sign that the body may have a secondary immune response. The authors tried to prove that the detection of coronaviruses by PCR in biological samples taken from the throat or nose may not be a sufficient basis for the clinical diagnosis of the disease. A comparative analysis was carried out by ELISA of 21 patients with clinical and laboratory confirmed COVID-19 tests, who received inpatient treatment in 2020-2021 and 17 patients with COVID-19, also with confirmed clinical and laboratory tests, who received inpatient treatment at the moment. To put a complete and a clinically justified diagnosis of COVID-19, it is necessary to determine the dynamics of antibodies against coronaviruses of classes M and G. Despite the high specificity and sensitivity (95%) of the usual PCR study, the authors showed the importance that biological samples for PCR were obtained from the mucosa of the upper respiratory tract, which is an insufficient criterion for substantiating the diagnosis.

**Keywords;** COVID-19, primary and secondary immune response, immunoglobulin M, immunoglobulin G, PCR, ELISA.

#### Муаммонинг

Короновирусли инфекция (COVID-19) 2020-йилдан бошлаб популяцияда кучли пандемия бераётганлиги, короновирусларни мутацияга учраб туриши натижасида янгидан янги штаммлар пайдо бўлиши, касалликни клиник

#### долзарблиги.

намаён бўлишини ўзгариб бориши, COVID-19 ни бошдан кечирганлар ёки юқори самарали вакцина олганларда ҳам вирус билан қайта зарарланиш ҳолатларини учраб туриши натижасида уларни изоляция қилиш ёки шифохоналарга ётқизирилиши оқибатида катта иқтисодий ва манавий зарар

етказилиши илмий инфектологияда жиддий илмий изланишлар олиб бориш, мавжуд диагностика усулларга янгича ёндашиш заруратини келтириб чиқармоқда.

Дунёнинг барча жойларидан реинфекция ҳолати кузатилаётганлиги тўғрисида маълумотлар учраб турибди. 2021-йил август ойида ўтказилган систематик обзорда пандемия бошлангандан бир йил утиб, Ковид 19 билан касалланиб утганлар орасидан реинфекцияга чалинганлар ҳар 1000 кишига 3 та ҳолатни ташкил қилганлиги маълум қилинган. Айрим муаллифлар COVID-19 дан соғайган кишиларда вирусни нейтралловчи антитаначалар ўзоқ муддатлар сақланиши ва 6 ойдан сунг бироз пасайиши ҳақида маълум қилишган. Бошқа бир кузатишларда 9 ой давомида 9500 та тусатдан текширилган уй бекаларининг 40% да вирусни нейтралловчи антитаначалар мавжудлиги аниқланган. 12541 нафар тиббий ходимлар иштирокида ўтказилган тадқиқотларда инфекциядан кейинги иммунитет 6 ой давомида реинфекцияни сезиларли даражада пасайтириши, уларда спайк оқсилга қарши антитаначаларни IgG синфи мавжудлиги маълум қилинган.

Макроорганизм антиген билан мулоқотда бўлгандан сунг организмни иммун жавоб реакцияси ўзига хос хусусиятларга эга бўлган бирламчи ва иккиламчи иммун жавоб реакцияси босқичлари орқали ривожланади. Организмни бирламчи иммун жавоб реакцияси макроорганизм антиген билан биринчи марта мулоқотда бўлганда бошланиб, яширин даврдан кейин аввал IgM (5-7 кунлари), сунгра IgG (14- кун пайдо бўлиб, 30-кунга бориб энг юқори титрларга етади ва бутун умр давомида паст титрларда сақланиб қолиши мумкин) синтезланади. Бирламчи иммун жавоб реакцияси антиген билан рағбатлантирилгандан кейин бошланиб, 2-3 ҳафтадан кейин пасая бошлайди ва одатда ундан хотира лимфоцитлар қолади. Организмни бирламчи иммун жавоб реакциясини туртта босқичи фарқ қилинади;

-биринчи босқич 3-4 кун давом этиб, специфик антитаначалар қон зардобида аниқланмайди. Гарчи антиген организмга тушгандан кейин дарҳол пайдо бўлсада, етарли миқдорда иммуноглобулинлар ишлаб чиқаришга бир неча кун вақт керак бўлади. Ушбу латент даврда В-хужайралар антигенни илғаб олгунича бўлган муддатларда, антитаначалар секреция қилувчи плазматик хужайраларни катта клонлари олтиадан саккизтагача кетма-кет келадиган бўлинишни бошдан кечиряди;

-иккинчи босқичда қон зардобида антитаначаларни М синфи (IgM) ишлаб чиқарилиб, антиген билан мулоқот бошлангандан 10-14 кун ўтгач эса антитаначаларни G синфи (IgG) ишлаб чиқарилади;

-учинчи босқичда антитаначаларни IgM ва IgG синфларини титрлари доимий равишда бўлиши кузатилади;

-туртинчи босқич одатда бир ойгача чузилиб, антитаначалар титрлари аста-секин пасаяди.

Организмни иккиламчи иммун жавоб реакцияси иммун тизим антиген билан қайта мулоқотда бўлган ҳолатларда ривожланади. Ўзоқ муддат яшовчи Т-ва В-лимфоцитларни клон хужайралари антиген тўғрисидаги “хотира” маълумотлар учун жавобгар бўлиб, улар ҳаракат ҳолатида (G1 фазаси), мембранали антигенспецифик рецепторлар (В-хужайра кўпроқ IgG, камроқ-IgA ёки IgE, Т-хужайра-ТКР) олиб юради. Организмни иккиламчи иммун жавоб реакциясида антитаначалар ва Т-хужайралар синтезланиши тез юз бериб (1-3 кундан кейин), антитаначалар титри тезда ошади (ярим парчаланиш даври 15 кун). Қисқа муддатларда IgG-синтезланиб, бирламчи иммун жавобга нисбатан унинг титри кўп марта юқори бўлади ва антигенга яқинлиги (аффинлик) ошиб боради. Антитаначаларни бир қисми эса лейкоцитларни Fc-рецепторлари билан боғланади.

Одатда иммун жавоб ўзининг энг юқори чуққисига етгандан сунг аста-секин пасайиб боради ва унинг пасайишига антигенни элиминация қилиниши ёки уни миқдорини кескин камайиши ва дендрит хужайралар билан боғланиши ҳамда специфик супрессор механизмларни ишга тушиши сабаб бўлади. Макроорганизмни иккиламчи иммун жавоб реакцияси бирламчи иммун жавоб реакциядан кўйидаги белгилари билан фарқ қилади;

-кам дозадаги антиген билан мулоқотда бўлганда ҳам кўзғалиши;

-антитаначалар ишлаб чиқариш тезда бошланиши (индуктив фаза 5-6 соатгача қисқаради);

-катта миқдорларда антитаначалар ишлаб чиқарилиши (бирламчи иммун жавобга нисбатан камида 3 марта кўп);

-иммуноглобулинлар синтезланиши юқори чуққига эрта эришилиши (3-5- кунлари);

-антитаначаларни аффинлиги юқори бўлиши;

-юқори авидликдаги антитаначалар ишлаб чиқарилиши;

-IgG синфи аввал бошданок юқори аффинликда бўлиши (бирламчи иммун жавобда аффинлик бошида юқори бўлмайди);

-синтезланган антитаначалар организмда узоқ муддат сақланиб туриши.

Антиген билан қайта стимуляцияланиш организмда аллергия ва аутоиммун реакциялар каби иммунопатологиялар ривожланишига олиб келиши ҳам мумкин. Тахмин қилинишича антиген

билан пролиферацияланган хужайралар хотира хужайра каби таъсир қилиб, антигенни қайта тушушига кучли жавоб беради. В-лимфоцитлар оиласидаги бу хужайралар IgM ни синтезлашдан IgG синтезлашга ўтишлари мумкинлиги, бу эса хужайралар иккиламчи иммун жавоб реакциясида дарҳол IgG ишлаб чиқара бошлашлари билан изоҳлаш мумкин. Турли антигенларга иммунологик хотира турлича, яъни қисқа муддатли (кун, ҳафта), узок муддатли (ойлар, йиллар) ва умрбод бўлиши мумкин. Иммунологик хотирани организмдаги маълумотлар ҳажми  $10^6$ - $10^7$  битни ташкил қилади.

**Тадқиқотнинг мақсади.** 2020-2021-йилларда COVID-19 билан касалланиб махсус шифохоналарда ва амбулатор шароитларда даволанган, бироқ ҳозирги кунда COVID-19 га ПЗР мусбат чиққан беморлар қон зардобидаги антитаначаларни М ва G синфларини, COVID-19 билан амбулатор ва махсус шифохоналарда даволанаётган беморлар билан қиёслаб урганиш.

**Тадқиқод материаллари ва усуллари.** 2020-2021-йилларда COVID-19 билан касалланиб махсус шифохоналарда ва амбулатор шароитларда даволанган, бироқ ҳозирги кунда COVID-19 га ПЗР мусбат чиққан 21 нафар кишилар қон зардобидаги иммуноглобулин М ва G синфлари титрларини, ҳозирда COVID-19 билан амбулатор ва махсус шифохоналарда даволанаётган 17 нафар беморлар қон зардобидаги иммуноглобулин М ва G синфлари титрларини ИФТ усулида динамикада қиёслаб урганилди. Урганилаётган беморлар ёши 5 ёшдан 65 ёшгача бўлган беморлар бўлиб, уларнинг ўртача ёши ( $M_v = (x_1 + x_2 + \dots + x_n) / n$ )  $36,5 \pm 10$  ёшни ташкил қилади. Шундан эркак кишилар-22 нафарни, аёллар-16 нафарни ташкил этади.

Кузатувдаги беморлар 2 клиник гуруҳга бўлиниб, ҳар бир клиник гуруҳдаги беморлар қон зардобидаги короновирусларга қарши ишлаб чиқарилган Ig M ва G титрлари касалликни 1, 2 ва 3-ҳафталари давомида қиёслаб кузатиб борилди. Биринчи клиник гуруҳга ҳозирги кунда COVID-19 га гумонланиб текширилган ва ПЗР мусбат чиққан, бироқ 2020-2021-йилларда COVID-19 билан касалланиб махсус шифохоналарда даволаниб чиққан 21 нафар кишилар киритилди. Иккинчи клиник гуруҳга ПЗР мусбат чиқиб ҳозирда COVID-19 билан

махсус шифохоналарда ва амбулатор шароитларда даволанаётган 17 нафар беморлар киритилди.

Биринчи клиник гуруҳдаги 21 нафар (11 нафар эркак, 10 нафар аёл) ПЗР мусбат чиққан беморларлар қон зардобидаги иммуноглобулинларнинг М ва G синфлари 7, 14 ва 21 кунлари ИФТ усулида динамикада кузатилиб борилди. Иккинчи клиник гуруҳдаги 17 нафар (10 нафар эркак, 7 нафар аёл) ПЗР мусбат чиққан беморларлар қон зардобидаги иммуноглобулинларнинг М ва G синфлари 7, 14 ва 21 кунлари ИФТ усулида кузатилиб борилди.

Биринчи клиник гуруҳдаги 21 нафар ПЗР мусбат чиққан беморларлар қон зардобидаги иммуноглобулинларни М синфи 7- кунни текширилганда улардан 18 нафарида (85,9%) антитаначалар аниқланмаганлиги, 3 нафарида эса жуда паст титрларда (гумонли) аниқланганлиги кузатилди. Иммуноглобулинларнинг G синфи 5-7 кундлага юқори титрларда аниқланганлиги, ва касалликни 14 ва 21 кунлари ҳам юқори титрларларда сақланиб қолганлиги кузатилди.

Иккинчи клиник гуруҳдаги 17 нафар ПЗР мусбат чиққан беморларларни 13 (76,4%) нафарида қон зардобидаги иммуноглобулинларнинг М синфи касалликни 5-7 кунларида паст титрларда аниқланганлиги ва 14 кунлари ошиб борганлиги ва 21 кунга бориб юқори титрларда етиганлиги аниқланди. Иккинчи клиник гуруҳдаги 13 нафар беморларда иммуноглобулинларнинг G синфи эса касалликни 7 кунда аниқланмаганлиги, 14 кунга бориб паст титрларда аниқланганлиги, 21 кунга бориб ошиб борганлиги кузатилди. Иккинчи клиник гуруҳдаги 4 нафар ПЗР мусбат чиққан беморларда касалликни 7 кунда антитаначаларни М синфи аниқланмаганлиги, 14 кунга бориб, улардан 3 нафарида паст титрларда аниқланганлиги ва 21 кунга бориб юқори титрларда аниқланганлиги кузатилди. Улардан бир нафарида антитаначаларнинг М синфи аниқланмаганлиги кузатилди. Иккинчи клиник гуруҳдаги 3 нафар ПЗР мусбат чиққан беморларда касалликни 14 кунда антитаначаларни G синфи аниқланмаганлиги, 21 кунга бориб пайдо бўлганлиги кузатилди. Қолган бир нафар беморда касалликни 14 ва 21 кунлари антитаначаларни G синфи пайдо бўлмаганлиги кузатилди.

**Жадвал 1.** Кузатув гуруҳларидаги динамик ўзгаришлар

Клиник гуруҳлар	Иммуноглобулинларни М синфи (ўртача)			Иммуноглобулинларни G синфи (ўртача)		
	1-ҳафта	2-ҳафта	3-ҳафта	1-ҳафта	2-ҳафта	3-ҳафта
1-клиник гуруҳ				2,856	2,856	2,856
2-клиник гуруҳ	1,874	5,873	2,243		1,986	3,657

### Хулосалар:

1. 2020-2021-йилларда COVID-19 билан касалланиб утган, бироқ ҳозирги кунда ПЗР мусбат чиққан 21 нафар кишиларнинг 18 нафарида касалликни 5-7 кунларида антитаначаларни G синфини эрта қон зардобида юқори титрларда аниқланиши ва иммуноглобулинларнинг M синфини қон зардобида аниқланмаганлиги бу беморларда организмни иккитамчидан иммун жавоб реакцияси бўлган деб хулоса чиқаришимизга олиб келди.

2. Иккинчи клиник гуруҳдаги ҳозирда COVID-19 билан амбулатор ва махсус шифохоналарда даволанаётган 17 нафар ПЗР мусбат чиққан беморларнинг 13 нафарида қон зардобидаги иммуноглобулинларнинг M синфини касалликни 7 кунда паст титрларда аниқланиши ва 14 кунда юқори титрларда бўлиши ва 21 кунга бориб аста секин пасайиши, иммуноглобулинларнинг G синфини эса касалликни 14 кунда пайдо бўлиши ва 21 кунга бориб титрини ошириб бориши бу беморларда организмни бирламчидан иммун жавоб реакцияси ривожланган деб хулоса чиқарилишига олиб келди.

3. COVID-19 билан касалланиб утган кишиларда COVID-19 га гумон қилиниб ПЗР таҳлил қайта мусбат натижа берган ҳолатларда, беморлар қон зардобидан коронавирусларга қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни M ва G синфларини динамикада ИФТ усулда текшириш коронавирусларга қарши бирламчидан иккитамчидан иммун жавоб реакцияни аниқлаш тавсия қиламиз ва бу иқтисодий тежамкорликни таъминлашга хизмат қилади.

### Адабиётлар:

1. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг Covid-19 ташхислаш ва даволаш бўйича вақтинчалик 10 миллий баённомаси Тошкент 2022

2. COVID-19 Всемирная организация здравоохранения (Общая информация о COVID-19.).

3. Ланселот Марк Пинто, Вирал Нанда, Айша Сунавала, Камилла Родригес. Повторное заражение COVID-19: обзорный обзор (англ.) // Медицинский журнал, Вооруженные силы Индии.- 2021.-Июль(т.77).ISSN0377-1237).

4. Сахара Сотудех Горбани, Нилуфар Тахерпур, Сахара Баят, Али Гаджари, Париса Мохсени. Эпидемиологические характеристики случаев повторного заражения, рецидива и повторной госпитализации в связи с COVID-19: систематический обзор и мета-анализ (англ.) // Журнал медицинской вирусологии.- 2022.-январь (т. 94, iss. 1).-С.44-53.-ISSN 1096-9071.

5. Дженнифер М. Сан, Хосе Матеус, Ю. Като, Кэтрин М. Хасты, Эстер Дон Ю. Иммунологическая память к SARS-CoV-2 оценивалась в течение 8 месяцев после заражения (англ.) // Наука.-2021.-6 января.-ISSN 1095-9203 0036-8075, 1095-9203.

6. Обновления исследований COVID: Пожилые люди подвергаются более высокому риску заражения COVID дважды (англ.). Портфолио Nature (19 марта 2021 года).

### ВТОРИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ COVID-19

Осланов А.А., Кадиров Ж.Ф., Самибоева У.Х.

**Резюме.** Цель этого исследования - показать, что возникновение случаев повторного заражения вирусом среди тех, кто перенес COVID-19 или получил высокоэффективную вакцину, является признаком того, что организм может иметь вторичный иммунный ответ. Авторы попытались доказать, что обнаружение коронавирусов методом ПЦР в биологических образцах, взятых из горла или носа, не может быть достаточным основанием для клинической диагностики заболевания. Было проведено сравнительный анализ методом ИФА 21 пациентов с клинико-лабораторными подтвержденными анализами COVID-19, которые получали стационарное лечение в 2020-2021 году и 17 пациентов с COVID-19, также с подтвержденными клинико-лабораторными анализами получавшие стационарное лечение в данный момент. Чтобы поставить полноценный и клинически обоснованный диагноз COVID-19 необходимо определить антитела против коронавирусов классов M и G в динамике. Несмотря на высокую специфичность и чувствительность (95%) обычно проводимого ПЦР-исследования авторами было показано важность, что биологические образцы для ПЦР получены из слизистой верхнего отдела респираторного тракта, является недостаточным критерием для обоснования диагноза.

**Ключевые слова;** COVID-19, первичный и вторичный иммунный ответ, иммуноглобулин M, иммуноглобулин G, ПЦР, ИФА.