

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/31.10.2024.ТІВ.102.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАДИРОВ ЖОНИБЕК ФАЙЗУЛЛАЕВИЧ

**ОИВ ИНФЕКЦИЯСИДА ИММУНИТЕТ ФАОЛЛАШТИРИШ
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА
ДАВОЛАШ-ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА ТАДБИРЛАРИНИНГ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАСТУРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.12 – Тиббий реабилитология
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

Самарқанд–2025

УЎК: 616.98:578.828-036.22:615.37:577.1

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Кадиров Жонибек Файзуллаевич

Разработка реабилитационной программы лечебно-профилактических мероприятий при ВИЧ-инфекции с учетом молекулярных механизмов иммунной активации..... 3

Кадиров Жонибек Файзуллаевич

ОИВ инфекциясида иммунитет фаоллаштириш молекуляр механизмларини ҳисобга олган ҳолда даволаш-профилактика чора тадбирларининг реабилитация дастурини ишлаб чиқиш..... 27

Kadirov Jonibek Fayzullaevich

Development of a rehabilitation program for therapeutic and preventive measures in HIV infection, taking into account molecular mechanisms of immune activation..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/31.10.2024.ТІВ.102.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАДИРОВ ЖОНИБЕК ФАЙЗУЛЛАЕВИЧ

**ОИВ ИНФЕКЦИЯСИДА ИММУНИТЕТ ФАОЛЛАШТИРИШ
МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА
ДАВОЛАШ-ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА ТАДБИРЛАРИНИНГ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАСТУРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.12 – Тиббий реабилитология
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

Самарқанд–2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2025.1.DSc/Tib.747 рақам билан рўйхатга олинган.

Фан доктори (DSc) диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.sammu.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Ризаев Жасур Алимджанович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рахимова Дилором Алимовна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович

биология фанлари доктори, профессор

Эсауленко Елена Владимировна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Абуали ибни Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/31.10.2024.Tib.102.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18. Тел.: (+99866) 233–30–34; e-mail: sammu@sammu.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100400, Самарқанд шаҳри Амир Темур кўчаси 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233–30–34, e-mail: sammu@sammu.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «__» _____ кун тарқатилди.

(2025 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Н.А. Ярмухамедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Ж.А. Исмаилов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа
доктори (PhD), доцент

С.Э. Мамараджабов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори (DSc), доцент

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. ОИВ глобал жамоат соғлиқни сақлаш тизимининг асосий муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда: 2021 йилда тахминан 38,4 миллион инсон ОИВ ташхиси билан яшаб келган ва ОИВ эпидемияси бошланганидан буён, бутун дунё бўйича 40,1 миллион инсон бу касалликдан вафот этган¹. Даволашдаги ютуқлар туфайли бугун ОИВ ташхиси қўйилган беморлар қарилик давригача яшаб, инфекцияланмаган инсонларни ҳаёти давомийлигига тенг умрни яшашлари мумкин². Бироқ яшаб қолиш кўрсаткичларининг яхшиланишига қарамай, ОИВ беморлари ОИВ билан боғлиқ бўлган бир қатор жисмоний, когнитив, руҳий ва ижтимоий саломатлик муаммолари, ёндош касалликларга юз тутадилар³.

ОИВ контекстида реабилитация тушунчаси ҳар қандай профилактик ва/ёки даволаш чора-тадбирлари ва хизматларидан иборат бўлган динамик жараён каби белгиланади, бу тадбирлар бир инсон мисолида организмнинг бузилишлари, фаолликнинг чекланиши ва ижтимоий соҳада чекловларни бартараф қилишга қаратилган⁴. Бироқ ОИВ контекстида реабилитация хануз ривожланиш босқичида турибди. ОИВ ни парваришлаш соҳасида реабилитация бўйича камсонли мутахассислар фаолият юритади. Замонавий тадқиқотларнинг тасдиқлашига кўра, сўровномада қатнашган реабилитация бўйича 61% мутахассислар ОИВ ташхиси қўйилган беморлар билан онгли ҳолатда ҳеч қачон ишламаганлар, ва фақатгина, камсонли ОИВ бўйича мутахассислар ўз беморларини реабилитация босқичига йўллайдилар⁵. ОИВ билан яшаётган шахсларга даволашни қўшимча ва муқобил воситаларига ва усуллари ёки жамоат ташкилотлари хизматларига ўз муаммоларини ечими хусусида муурожаат қилишга мажбур бўладилар⁶. Демак, ОИВ клиник амалиётида реабилитацияни ўрнини қўллаб-қувватлаш ва бошқариш учун кўпроқ тадқиқотлар ва исботлар талаб этилади.

Яқин орада бажарилган тадқиқотлар кўрсатишича, сурункали инфекцияда мустабид ва ўта фаол туғма иммун тизими, айниқса, I тип (IFN-I) интерферон тизими яллиғланиш ва иммунсупрессияни келтириб чиқариш орқали касалланиш жараёнида ёмон таъсирга эга бўлади ва шу тариқа ОИВ-инфекция жадаллашишига сабаб бўлиши мумкин. IFN-I асосан плазмоцитоид дендрит хужайралар (ДХ) томонидан ҳосил бўлади. Плазмоцитоид ДХ вирус антигенлари ёки эндоген нуклеин кислоталарининг паттерн-таниб олувчи

¹ Mahdavi, F., Shams, M., Sadrebazzaz, A., Shamsi, L., Omidian, M., Asghari, A., ... & Salemi, A.M. (2021). Global prevalence and associated risk factors of diarrheagenic *Giardia duodenalis* in HIV/AIDS patients: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 160, 105202.

² Deeks, S.G., Lewin, S.R., & Havlir, D.V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The lancet*, 382(9903), 1525-1533.

³ Willard, S., Holzemer, W.L., Wantland, D.J., Cucca, Y. P., Kirksey, K.M., Portillo, C.J., ... & Lindgren, T. (2009). Does "asymptomatic" mean without symptoms for those living with HIV infection? *AIDS care*, 21(3), 322-328.

⁴ Worthington, C., Myers, T., O'Brien, K., Nixon, S., & Cockerill, R. (2005). Rehabilitation in HIV/AIDS: development of an expanded conceptual framework. *AIDS Patient Care & STDs*, 19(4), 258-271.

⁵ Worthington, C., O'Brien, K., Myers, T., Nixon, S., & Cockerill, R. (2009). Expanding the lens of HIV services provision in Canada: results of a national survey of HIV health professionals. *AIDS care*, 21(11), 1371-1380.

⁶ Agnoletto, V., Chiaffarino, F., Nasta, P., Rossi, R., & Parazzini, F. (2006). Use of complementary and alternative medicine in HIV-infected subjects. *Complementary therapies in medicine*, 14(3), 193-199.

рецепторлар (PRR) ёки толлсимон рецепторлар (TLR), асосан 7- ёки 9-тип билан ўзаро таъсирланишдан кейин IFN-I ни ишлаб чиқаради. ИСГ вируслар репликациясини босиш учун барча ядросакловчи хужайраларга таъсир кўрсатади, шунингдек иммунстимулловчи ҳоссаларга, шу жумладан, миелоид ДХ етилиш ва фаоллашиш индукцияси билан, Th1 типи бўйича иммун жавоб поляризацияси, В-лимфоцитлар фаоллашиши, антитаналар ҳосил бўлиши ва иммуноглобулинлар синфи ўзгариши билан боғлиқ бўлган ҳоссаларга ҳам эга бўлади. IFN-I фаоллашиши ҳақида одатда ИФН-стимулланган генлар (ИСГ) экспрессияга мувофиқ муҳокама қилинади. ИСГ нинг ўрни узоқ вақт вирусга қарши деб ҳисобланган, бунда у вирусни ҳаёт цикли давомида бир неча босқичларда чеклаган. Яқин орада ўтказилган тадқиқотларга кўра, вирусга қарши ва провирус, ҳамда про- ва антиапопстик ИСГ биргаликда мавжуд бўлиши мумкин. ОИВ-1 репликацияси вақтида ҳосил бўладиган ИСГ орасида PKR (protein kinase R) оқсил синтезини тўхтатади, лекин ОИВ-1 қарши таъсирга эга бўлган механизмларга, жумладан вирусли Tat оқсил ва хужайрали TRBP (трансфаоллашаётган РНК ни боғловчи оқсил), ADAR1 (аденозин-дезаминаз, РНК га таъсирли) ва PACT (protein kinase R активатори) ҳос равишда эволюция бўлган. Бундан ташқари, яқин орада ўтказилган тадқиқотларга кўра, ОИВ-1 ни ишлаб чиқилиши ва кўпайишини кучайтирадиган баъзи ИСГ ни аниқлашган. ADAR1 ОИВ-1 ишлаб чиқиладиган хужайраларда ҳаддан зиёд кўп пайдо бўлади ва, оқибатда вирионлар ишга киришади. У IFN жавобини босади, вирус РНК худди ўзиникидей белгилайди ва ассессор йўллари ингибирлайди, вирус РНК сини таҳрирлаб, вирус репликациясини оширади, ҳамда PKR ни ингибирлайди. Демак, иммунитет регуляцияси ОИТС жадаллашишида, айниқса ОИВ-инфекциянинг сурункали фазасида аҳамиятли ўринни эгаллаши мумкин.

Мазкур диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 28 январ 2022 йилдаги ПФ60-сон “ 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” Фармонида, 2020 йил 12 ноябрдаги “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” ПФ-6110-сон Фармонида, 20 январ 2023 йилдаги ПҚ-14-сон “Одамнинг иммунитет танқислиги вирусини келтириб чиқарадиган касалликка қарши курашиш тизимини янада кучайтириш чора-тадбирлари тўғрисида” Қарорида, ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” Қарорида ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларнинг амалга ошишига хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилди – V. "Тиббиёт ва фармакология".

Диссертация мавзуси бўйича ҳорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. ОИВ билан яшаб келаётган инсонларни тиббий реабилитациясини такомиллаштириш халқаро даражадаги илмий тадқиқотларининг устувор

йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда. Бу саъи-ҳаракатлар инвалидизация ва ўлим ҳолати даражасини пасайтиришга, ҳамда беморлар ҳаёт давомийлиги ва сифати ошишига қаратилган. Мазкур мавзунинг долзарблиги Онтарио (Канада) провинциясида ўтказилган тадқиқотлардан олинган натижалар билан тасдиқланади, унга кўра ОИВ билан касалланган беморларни 34% да энг ками бир дона ёндош соматик касаллиги мавжуд, 39% да – рухий бузилишлар кузатилган. Мультиморбидлигининг тарқоқлиги – жисмоний ва рухий касалликларни уйғунлиги – тадқиқот иштирокчилари орасида 16% ни ташкил қилди ва ёш ошган сари ортиб борди (*Kendall C.E. et al., 2014*). Кекса ёшдаги ОИВ-инфекцияланган беморлар айниқса заиф бўладилар, негаки, тиббий муаммолардан ташқари, ёшга доир дискриминация, ижтимоий стигматизация, рухий-эмоционал ҳолатни ёмонлашиши, молиявий қийинчиликлар ва ижтимоий кўмакнинг етишмовчилигига дуч келадилар (*Valcour V. et al., 2004.*).

Сўнгги йилларда ҳорижий илмий адабиётларда қариш, мультиморбидлик ва ОИВ муаммолари фаол муҳокама қилинаётганига қарамай, бу беморларнинг ногиронлиги ва реабилитацияси билан боғлиқ масалалар хануз етарлича ўрганилмаган ҳолда қолмоқда (*Roger K.S. et al., 2013*). Бу инвалидизация механизмларини чуқурроқ ўрганишга йўналтирилган янги илмий устуворликларни шакллантиришга, тўсиқларни аниқлаб, самарали реабилитация ва жамиятга интеграциясини белгилаб беради, шунингдек, мазкур тоифа беморларни комплекс кузатишга клиник ва ташкилий ёндашувларни ишлаб чиқиш талабини тақозо қилади.

Шу тариқа, халқаро илмий жабҳада ОИВ, қариш, мультиморбидлик, рухий саломатлик ва реабилитация жиҳатларини бирлаштирувчи дисциплиналар ўртасида тадқиқотлар ўтказиш зарурати аниқ белгиланади, бу йўналиш истиқболли ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган йўналиш ҳисобланади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон миқёсида ОИВ/ОИТС га қарши курашда аҳамиятли ўсишга қарамай, мазкур касаллик аввалгидек, соғлиқни сақлаш тизимининг етакчи муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Касалликни ташхислаш ва даволаш масалалари билан бир қаторда, ОИВ билан яшаётган инсонларнинг инвалидизацияси ва тиббий реабилитацияси зарурати билан боғлиқ жиҳатларни тобора долзарблиги ортиб бормоқда. Бироқ мазкур йўналишлар бугунги кунда етарлича ўрганилмаган ва кейинги илмий ишланмаларни талаб қилади. ОИВ-инфекцияланган инсонларнинг умри давомийлигининг ўсиб бориши билан ёндош касалликларнинг тарқалиши, ҳамда ҳаёт сифатининг ёмонлашиши, функционал чекловлар ва ижтимоий заифлик билан боғлиқ хавф-хатар ҳам ўсиб бормоқда. Бу ОИВ-инфекциянинг ногиронлик ҳолатига таъсирини тизимли равишда ўрганиш талаби ва мазкур тоифа беморларнинг реабилитациясига самарали ёндашувлар ишлаб чиқишни тақозо қилади.

Бу талабларга жавобан халқаро илмий оламда тадқиқотларнинг устувор йўналишлари тузилмаси таклиф этилган, тузилма олти етакчи соҳани қамраб олган: саломатлик ҳолатини эпизодик ёмонлашиши ва у билан боғлиқ ногиронлик ҳолати; ёндош касалликлар; умри давомида ОИВ билан кексайиш, реабилитация кўмаги ва бу каби хизматларни кўрсатиш моделларининг

оммабоплиги; реабилитация аралашувлари самарадорлиги; даволаш ва реабилитация натижаларини баҳолаш усулларини такомиллаштириш (*O'Brien, K.K. et al., 2014*).

Бу йўналишларнинг шаклланиши илмий ҳамжамиятнинг ОИВ муаммосига комплекс ва дисциплиналар аро ёндашувини ишлаб чиқишга интилишини акс эттиради. Тадқиқотларнинг белгиланган соҳаларда бажарилиши ОИВ беморларини функционал бузилишлари асосида ётган жараёнларини чуқурроқ тушунишга ва клиник амалиёт, реабилитацион дастурлар ва ижтимоий сиёсатни такомиллаштириш учун илмий асосланган тавсиялар яратишга ёрдам беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетини 012000260-сон илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида «Инфекцион ва ноинфекцион этиологияли ижтимоий-аҳамиятга эга касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш» (2020-2025 йй.) мавзусига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. ОИВ беморларини реабилитацияси учун иммун активациянинг молекуляр механизмларини чуқур ўрганиш асосида терапия самарадорлигини ошириш, инвалидизация даражасини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган даволаш-профилактика тадбирларининг комплекс реабилитацион дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон Республикасида замонавий босқичда ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларни олиб боришнинг мавжуд терапевтик ва реабилитацион стратегияларининг самарадорлигини баҳолаш;

HLA-DRA (rs8084) гени полиморфизми ва ОИВ-инфекциясининг ривожланиши ўртасидаги ассоциацияни ўрганиш, касаллик патогенезида генетик мойилликнинг ўрнини аниқлаш;

HLA-DRA (rs8084) гени турли аллелларининг ОИВ-инфекциясининг клиник шакллари, касаллик жадаллашиши динамикаси, CD4-хужайралари нисбати ва беморни ёшга доир хусусиятлари ўртасидаги ўзаро алоқани таҳлил қилиш, генетик омилларнинг касалликнинг клиник кечишига таъсирини аниқлаштириш;

ОИВ-инфекцияли беморларда иммун жавоби шаклланиши ва касаллик жадаллашишидаги интерферон-стимулланган генларнинг (MX2, IFNM1, ADAR1) ўрнини аниқлаш мақсадида, уларни экспрессияси даражасини баҳолаш;

шахсга йўналтирилган терапияда қўллашда прогностик аҳамиятга ва потенциалга эга бўлган молекуляр-генетик маркерлар идентификацияси учун интерферон-стимулланган ген экспрессияси ва HLA-DRA (rs8084) генотиплари орасидаги ўзаро алоқадорликни ўрнатиш;

комплекс терапия самарадорлигини ошириш, ОИВ-инфекция билан яшаб келаётган беморларни функционал ҳолати ва ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида HLA-DRA генетик тавсифномаси ва ИФН-стимулланган генлар

экспрессиясига асосланган даволаш-профилактика тадбирларининг илмий асосланган реабилитацион дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикаси ҳудудида яшайдиган ОИВ-инфекцияси ташҳиси тасдиқланган 357 нафар бемор иштирок этган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида HLA-DRA (rs8084) локуси бўйича генотиплашни ўтказиш, ҳамда интерферон-стимулланган генлар (MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессиясини баҳолаш учун қўлланилган веноз қон ва қон зардоби намуналари хизмат қилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида комплекс клиник-лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик услублар қўлланилган. Генетик маркерларни ўрганиш учун полимераза занжир реакцияси (ПЦР) услуби орқали HLA-DRA (rs8084) полиморфизми генотипланиши ва кейинги аллел ва генотипик вариантлар таҳлили ўтказилган. Интерферон-стимулланган генлар (MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессиясини аниқланиши микдорий ПЦР услуби орқали жорий вақт давомида (qPCR) ўтказилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистон Республикасида ОИВ-инфекцияли беморлари учун мавжуд профилактик, терапевтик ва реабилитацион стратегияларни самарадорлиги комплекс баҳоланди, бунинг натижасида клиник ёндашув хусусиятлари ва мавжуд услубларнинг камчиликлари аниқланди, бу эса ўз навбатида, яхшилانган терапевтик ва реабилитацион тадбирларнинг ишланмаси учун замин яратади;

HLA-DRA (rs8084) гени полиморфизми ва ОИВ-инфекцияси ривожланиши орасида уйғунлик илмий асосланди, бу индивидуал терапевтик ва реабилитацион тадбирларни режалаштиришда генетик мойилликни инобатга олиш имконини берди;

илк бор ОИВ-инфекцияси контекстида HLA-DRA (rs8084) генотипларини касалликнинг клиник аломатлари, ОИВ-инфекция жадаллашиши, CD4 нисбатлари ва беморнинг ёшга доир тавсифлари орасида ўзаро алоқадорлик ўрганилди, бу ўз навбатида касалликнинг генетик омилларни инобатга олган ҳолда башоратлаш имконини берди.

илк бор интерферон-стимулланган генлар (MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессиясининг иммун жавобда ва ОИВ-инфекциянинг жадаллашишидаги ўрни асосланди, бу терапия ва реабилитацияда шахсга йўналтирилган ёндашиш учун молекуляр-генетик маркерлар ишланмаси учун янги имкониятлар очиб беради;

иммун активациянинг молекуляр механизмлари асосида клиник натижаларнинг яхшиланиши ва ОИВ-инфекцияси бўлган беморлар ҳаёт сифатинининг ошишига қаратилган инновацион реабилитацион дастур ишлаб чиқилди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

молекуляр маълумотлар асосида ишлаб чиқилган ОИВ-инфекцияси бўлган беморларнинг даволаш-профилактика ва реабилитация дастури даволаш

самарадорлигини ошириш, инвалидизация даражасини пасайтириш ва ОИВ беморлари ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради;

генетик тадқиқотлар натижалари, шу жумладан, HLA-DRA (rs8084) гени полиморфизми ва ОИВ клиник тавсифлари ўртасидаги уйғунликларни аниқлаш, даволаш ва реабилитациянинг шахсга йўналтирилган дастурларини яратиш касаллик жадаллашиши хавфларини пасайтиради;

ИФН-стимулланган генлар (MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессияси каби ўрнатилган молекуляр маркерлар ОИВ-инфекциясининг жадаллашишини ташхислаш ва мониторинг қилишда, шунингдек, янги терапевтик ва реабилитацион ёндашувлар ишланмасида қўлланилиши даволаш- профилактик ва тиббий реабилитацион самарадорликни оширади;

генетик омилларнинг ОИВ-инфекциянинг кечишига таъсири ҳақидаги олинган маълумотлар прогностик моделларини яратишга замин бўлади ва бунинг натижасида касалликнинг турли босқичларида шифокорларга беморларни даволаш тактикасини самарали бошқаришга ёрдам беради;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги куйидагиларда мужассам: тадқиқот давомида олинган барча рақамли маълумотларга замонавий дастурий таъминотини қўллаган ҳолда (GraphPad Prism) статистик ишлов берилди, бунда натижаларнинг юқори даражаси ва аниқлигини таъминлашга эришилди; генетик тадқиқотлар юқори сезувчан услубларни қўллаган ҳолда бажарилган, бу ўлчовларнинг юқори аниқлигини таъминлайди; лаборатор тадқиқотлар аккредитацияланган лабораторияларда бажарилди, бу эҳтимолий техник хатоликларни бартараф қилади; натижалар кўп сонли ўлчамлар ва турли услубларни қўллаган ҳолда маълумотларнинг кросс-текшируви ёрдамида текширилиб тасдиқланган, бу тасодикий хатоликлар эҳтимолини камайтиради ва ҳулосаларнинг ишончлилигини оширади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, Ўзбекистон Республикасида илк бор бажарилган ушбу тадқиқот HLA-DRA (rs8084) гени полиморфизми каби молекуляр-генетик маркерлар ва ОИВ-инфекциянинг клиник аломатлари орасида ўзаро алоқадорлик орқали интерферон-стимулланган генлар (MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессияси иммун жавобда ОИВ жадаллашишидаги ўрни илмий асосланган ва бу ОИВ беморларини тиббий реабилитацияси соҳасида инновацион ёндашув бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқотнинг молекуляр маркерларга тегишли бўлган натижалари касалликни ташхисотини такомиллаштириш, касалликни жадаллашишини мониторинг қилиш ва реабилитациянинг оптимал услубларини танлаш учун клиник амалиётга дастурий қўлланма сифатида киритилади ва инвалидизация даражасининг камайишига таъсир кўрсатади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ОИВ-инфекцияси беморларини олиб бориш учун реабилитация комплекс дастурини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида, терапия самарадорлигини ошириш, инвалидизация даражасини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга

йўналтирилган иммун активациясини молекуляр механизмини чуқур ўрганиш асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор Ўзбекистон Республикасида замонавий босқичда ОИВ-инфекцияси бўлган беморларни олиб бориш учун мавжуд профилактик, терапевтик ва реабилитацион стратегияларнинг самарадорлигини комплекс баҳолаш бажарилди, бу клиник ёндашувнинг хусусиятларини аниқлаш ва мавжуд усуллардаги бўшлиқларни аниқлаш имконини берди, бу эса ўз навбатида, яхшиланган терапевтик ва реабилитация тадбирларини ишлаб чиқиш учун асос яратади. "ОИВ инфекциясининг дастлабки босқичидаги иммунологик ҳодисалар", "ОИВ инфекцияси билан оғриган беморларнинг иммуногенетик мониторинги" бўйича ишлаб чиқилган услубий тавсиялар СамДТУ Илмий кенгашида тасдиқланган (27 декабр 2023 йил 5-сон баённома), Самарқанд вилояти ОИТС га қарши кураш бўйича маркази 06.01.2025 3-сон буйруғи билан амалий фаолиятга, 08.01.2025 санасидаги 01/т-сон буйруғи билан Қашқадарё вилоят ОИТС га қарши кураш маркази ва 23.01.2025 йил санасидаги 3-сон буйруғи билан Навоий вилоят ОИТС га қарши кураш маркази амалий фаолиятига жорий қилинган; *ижтимоий самарадорлик:* таклиф этилган стратегияларнинг жорий қилиниши ОИВ беморларининг ҳаёт сифатини оширишга, уларнинг тиббий реабилитациясини яхшилашга ва касаллик билан курашишда мустаҳкам ва узок муддатли натижага эришишга ёрдам беради. Хусусан, клиник натижаларнинг яхшиланиши ва ОИВ беморлари орасида инвалидизация даражаси пасайиши уларнинг ижтимоий интеграциясига, стигматизация пасайиши ва руҳий-ижтимоий фаровонлик яхшиланишига ёрдам беради. Беморлар орасида ногиронлик даражаси 15-20% га пасайиши, фаол меҳнат фаолиятига қайтган шахслар сони 25% га ортиши кутилмоқда; *иқтисодий самарадорлик:* ишлаб чиқилган тадбирлар ва услубларнинг қўлланилиши салмоқли иқтисодий фойда келтиради. Иқтисодий самарадорлик мавжуд даволаш ва раебилитация жараёнларининг оптимизацияси, шифохонада қолиш вақти ва миқдори қисқариши, шунингдек, фармакотерапия самарадорлиги ошиши ва даволаш билан боғлиқ ҳаражатларнинг камайиши ҳисобига бир беморга 1200000 сўмни ташкил қилди. Кутилаётган иқтисодий фойда тиббиёт ресурсларини рационал қўлланилиши, госпитализацияга ҳаражатларнинг қисқариши ва беморлар саломатлигининг умумий ҳолати яхшиланиши туфайли бир беморга 500000 сўмни ташкил қилди, бу асоратлар частотасини камайтиришга ёрдам беради. *Ҳулоса:* тадқиқот натижалари ва жорий қилинган услубий тавсиялар Ўзбекистон Республикасида ОИВ инфекцияси беморларини даволаш, профилактика қилиш ва реабилитация қилишга ёндашувларни янада такомиллаштириш учун илмий ва амалий асос бўлиб хизмат қилади. Бу чоралар беморлар саломатлигининг яхшиланиши билан бир қаторда, соғлиқни сақлаш тизими ресурсларини самарали қўллашни таъминлаб, жамоат соғлиғини сақлашга ва иқтисодиётга ижобий таъсир кўрсатади.

иккинчи илмий янгилик: HLA-DRA (rs8084) гени полиморфизми ва ОИВ-инфекцияси ривожланиши орасида уйғунлик аниқланди, бу индивидуал терапевтик ва реабилитацион тадбирларни режалашда генетик мойилликни

инобатга олиш имконини беради. "ОИВ инфекциясининг дастлабки босқичидаги иммунологик ходисалар", "ОИВ инфекцияси билан оғриган беморларнинг иммуногенетик мониторинги" бўйича ишлаб чиқилган услубий тавсиялар СамДТУ Илмий кенгашида тасдиқланган (27 декабр 2023 йил 5-сон баённома), Самарқанд вилояти ОИТС га қарши кураш бўйича маркази 06.01.2025 3-сон буйруғи билан амалий фаолиятга, 08.01.2025 санасидаги 01/т-сон буйруғи билан Қашқадарё вилоят ОИТС га қарши кураш маркази ва 23.01.2025 йил санасидаги 3-сон буйруғи билан Навоий вилоят ОИТС га қарши кураш маркази амалий фаолиятига жорий қилинган; *ижтимоий самарадорлик*: индивидуал терапевтик ва реабилитацион тадбирларни режалашда генетик мойилликни ҳисобга олиш ОИВ беморларининг ҳаёт сифатини сезиларли ошириш, асоратлар частотасини камайтириш ва клиник натижаларни яхшилашга ёрдам беради. Шахсга йўналтирилган ногиронлик қисқаришига ва беморнинг фаол ижтимоий ҳаётга қайтишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида уларнинг ижтимоий интеграцияси ва жамоат фаолиятига жалб қилинишига ёрдам беради; *иктисодий самарадорлик*: генетик йўналтирилган ёндашувнинг жорий қилиниши салмоқли иқтисодий фойдага эришишга ёрдам беради. Индивидуал терапевтик стратегияларнинг қўлланилиши шифохонага ётқизилиш частотаси ва асоратлар миқдори пасайтиради, бу эса ўз навбатида узоқ муддат даволаниш ва реабилитацияга сарфланадиган харажатларни камайтиради. Кераксиз госпитализациялар сони қисқариши ва буюрилган воситалар оптимизацияси ҳисобига ҳар бир бемор учун 1500000 сўм тежалиши кутилмоқда, бу эса даволашнинг иқтисодий самарадорлигини аҳамиятли яхшилайдди. *Хулоса*: тадқиқот натижалари ва жорий қилинган услубий тавсиялар Ўзбекистон Республикасида ОИВ инфекцияси беморларини даволаш, профилактика қилиш ва реабилитация қилишга ёндашувларни янада такомиллаштириш учун илмий ва амалий асос бўлиб хизмат қилади. Бу чоралар беморлар саломатлигининг яхшиланиши билан бир қаторда, соғлиқни сақлаш тизими ресурсларини самарали қўллашни таъминлаб, жамоат соғлиғини сақлашга ва иқтисодиётга ижобий таъсир кўрсатади.

учинчи илмий янгилик: илк бор ОИВ-инфекцияси контекстида HLA-DRA (rs8084) генотипларининг касалликни клиник аломатлари, ОИВ-инфекция жадаллашиши, CD4 нисбати ва беморни ёшга доир тавсифлари орасида ўзаро алоқадорлиги ўрганилди, бу генетик омилларни инобатга олган ҳолда касаллик кечишини башоратлаш имконини беради. "ОИВ инфекциясининг дастлабки босқичидаги иммунологик ходисалар", "ОИВ инфекцияси билан оғриган беморларнинг иммуногенетик мониторинги" бўйича ишлаб чиқилган услубий тавсиялар СамДТУ Илмий кенгашида тасдиқланган (27 декабр 2023 йил 5-сон баённома), Самарқанд вилояти ОИТС га қарши кураш бўйича маркази 06.01.2025 3-сон буйруғи билан амалий фаолиятга, 08.01.2025 санасидаги 01/т-сон буйруғи билан Қашқадарё вилоят ОИТС га қарши кураш маркази ва 23.01.2025 йил санасидаги 3-сон буйруғи билан Навоий вилоят ОИТС га қарши кураш маркази амалий фаолиятига жорий қилинган; *ижтимоий самарадорлик*: генотип асосида касаллик кечишини башоратлаш даволаш ва реабилитация стратегияларини аниқ танлашга ёрдам беради, ва бу бемор ҳаёти сифатини

яхшилаш ва ногиронлик даражасини пасайтириш имконини беради. Бу беморларга жамиятга самаралироқ интеграция бўлиши ва фаол ҳаёт тарзини олиб боришлари имкон беради; *иктисодий самарадорлик*: касаллик кечишини генетик тахсиллаш ва башоратлаш даволаш схемаларини оптимизациялашга ёрдам беради, ва бунда ресурсларни бошқаришнинг яхшиланиши ва самаралироқ даволаш схемалари ҳисобига бир беморга 1200000 сўм тежаш имконини беради. *Хулоса*: HLA-DRA генотипларининг ОИВ-инфекциясининг клиник аломатлари орасидаги ўзаро алоқадорлигини ўрганиш даволашда шахсга йўналтирилган ёндашуви учун янги истиқболлар пайдо қилади, бунинг натижасида беморлар саломатлиги яхшиланади ва соғлиқни сақлаш тизимининг иқтисодий самарадорлиги ортади.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор интерферон-стимулланган генлар (MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессиясининг иммун жавобдаги ва ОИВ-инфекцияси жадаллашишидаги ўрни аниқланди, бунинг натижасида терапия ва реабилитацияда шахсга йўналтирилган ёндашувлар учун молекуляр-генетик маркерларни ишлаб чиқиш учун янги имкониятлар очилди. "ОИВ инфекциясининг дастлабки босқичидаги иммунологик ҳодисалар", "ОИВ инфекцияси билан оғриган беморларнинг иммуногенетик мониторинги" бўйича ишлаб чиқилган услубий тавсиялар СамДТУ Илмий кенгашида тасдиқланган (27 декабр 2023 йил 5-сон баённома), Самарқанд вилояти ОИТС га қарши кураш бўйича маркази 06.01.2025 3-сон буйруғи билан амалий фаолиятга, 08.01.2025 санасидаги 01/т-сон буйруғи билан Қашқадарё вилоят ОИТС га қарши кураш маркази ва 23.01.2025 йил санасидаги 3-сон буйруғи билан Навоий вилоят ОИТС га қарши кураш маркази амалий фаолиятига жорий қилинган; *ижтимоий самарадорлик*: иммун жавоби ва касаллик жадаллашишини башоратлаш учун молекуляр-генетик маркерларни кузатиш даволаш тартибини шахсга йўналтириш, самарадорлигини ошириш ва бемор ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. Бунинг натижасида ногиронлик даражаси камайиши, тикланиш тезлашиши ва беморларда руҳий зўриқиш камайиши, ижтимоий интеграция яхшиланишига эришилади, *иктисодий самарадорлик*: шахсга йўналтирилган даволаш учун маркерлар кўринишидаги интерферон-стимулланган генларнинг қўлланилиши асосиз аралашувлар ва шифохонага жойлаштиришлар сонини камайтиради, бу терапевтик ёндашувлар аниқ танлови ва тиббий ресурсларни самарали қўллаш ҳисобига ҳар бир беморга 1000000 сўм тежалишига олиб келади. *Хулоса*: интерферон-стимулланган генлар экспрессиясининг ОИВ-инфекцияси жадаллашишидаги ўрни шахсга йўналтирилган даволаш тартиби учун янги имкониятлар очади, бу эса клиник натижаларни яхшилаш билан бир қаторда, соғлиқни сақлаш тизимининг иқтисодий ва ижтимоий самарадорлигини салмоқли яхшилашга ёрдам беради.

бешинчи илмий янгилик: иммун активациянинг молекуляр механизмлари асосида клиник натижаларни яхшиланиши ва ОИВ-инфекцияси беморлари ҳаёт сифати ошишига қаратилган инновацион реабилитацион дастур ишлаб чиқилди, бу сурункали вирус инфекцияси шароитида тиббиёт реабилитациясига янги ёндашув ҳисобланади. "ОИВ инфекциясининг

дастлабки босқичидаги иммунологик ҳодисалар", "ОИВ инфекцияси билан оғриган беморларнинг иммуногенетик мониторинги" бўйича ишлаб чиқилган услубий тавсиялар СамДТУ Илмий кенгашида тасдиқланган (27 декабр 2023 йил 5-сон баённома), Самарқанд вилояти ОИТС га қарши кураш бўйича маркази 06.01.2025 3-сон буйруғи билан амалий фаолиятга, 08.01.2025 санасидаги 01/т-сон буйруғи билан Қашқадарё вилоят ОИТС га қарши кураш маркази ва 23.01.2025 йил санасидаги 3-сон буйруғи билан Навоий вилоят ОИТС га қарши кураш маркази амалий фаолиятига жорий қилинган; *ижтимоий самарадорлик*: инновацион реабилитацион дастурнинг ишлаб чиқилиши ОИВ беморларининг ҳаёт сифатини сезиларли яхшилади, терапиядан кейин тикланишни тезлаштиради, ногиронликни пасайтиради ва беморларни руҳий-ижтимоий фаровонлигини яхшилади. Бунинг натижасида беморларни яхшироқ ижтимоий интеграцияси кузатилади, стигматизация даражаси пасаяди ва жамият ҳаётида фаол иштирок этиш имкони пайдо бўлади; *иктисодий самарадорлик*: инновацион реабилитация дастурининг жорий қилиниши узоқ муддатли даволаш ва госпитализацияга сарфланадиган ҳаражатларни камайтириш, тиббий аралашувларга кичик ҳаражатлар қилиб ҳам клиник натижаларни яхшилашга имкон берди. Шифохоналарга эҳтиёж қисқариши ва беморнинг функционал ҳолати тезроқ тикланиши ҳисобига ҳар бир беморга 1200000 сўм тежалиши кутилмоқда. *Ҳулоса*: ишлаб чиқилган реабилитацион дастур иммун активациясининг молекуляр механизмларига асосланган бўлиб, ОИВ ни даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш учун янги имкониятлар очиб берди. Бундай ёндашув тиббий натижаларнинг яхшиланиши билан бир қаторда, соғлиқни сақлаш иқтисодиётига ва беморларнинг ижтимоий интеграциясига ижобий таъсир кўрсатади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ўтказилган тадқиқотларнинг натижалари 7 та илмий-амалий конференциялар, шу жумладан 4 та халқаро ва 3 республика конференцияларида тақдим этилди ва муҳокама қилинди, бу ерда натижаларга илмий ҳамжамият ва ОИВ соҳасида ва молекуляр тиббиёт соҳаси амалий мутахассисларини юқори баҳоли берилди

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 23 илмий иш чоп этилди, шундан 12 таси диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган республика ва халқаро илмий нашрларида журнал мақолалари кўринишида тақдим этилди.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва услублари, шахсий тадқиқотлар натижалари вауларнинг муҳокамаси, ҳулосалари, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлган. Иш тадқиқотнинг асосий бўлимларига ҳар бири мантиқий ва мавзуй боғланган олтита бобдан иборат. Диссертация ҳажми 186 варақ, шу жумладан 39 расмлар ва жадваллар.

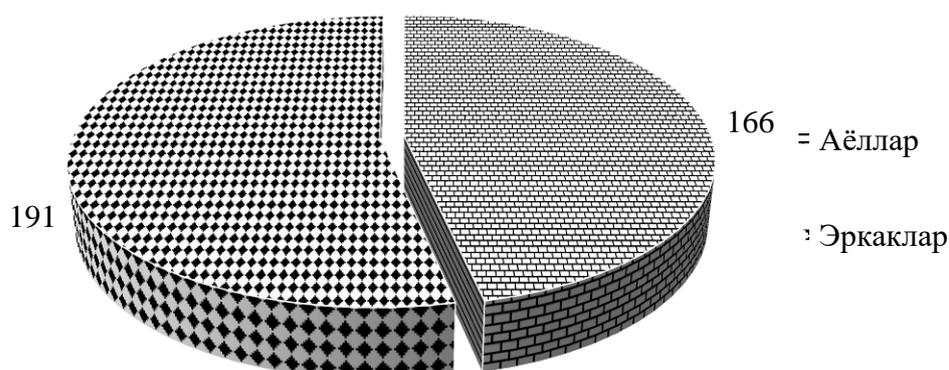
ДИСЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**ОИВ-инфекция муаммолари ва ташхислаш ва даволашнинг замонавий услублари**» деб номланган биринчи бобида ОИВ-инфекциясининг тарқалиши, унинг тарқалиши билан боғлиқ жаҳон миқёсидаги чақирувлар ва ижтимоий-иқтисодий муаммолар ҳақидаги долзарб маълумотлар кўриб чиқилган, ОИВ-инфекциясида организмда рўй берадиган асосий молекуляр ва иммунологик жараёнлар ва уларнинг касаллик патогенезидаги ўрни таҳлил қилинган, ОИВ ни даволашга энг янги ёндашувлар, хусусан шу соҳадаги терапия услублари ва кейинги тадқиқотлар истиқболлари муҳокама қилинган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва услублари**» деб номланган иккинчи бобида қўлланилган материаллар, услублар ва тадқиқот давомида қўлланган муолажалар батафсил келтирилган.

Қўйилган мақсад ва вазифаларга мувофиқ, 2022 – 2025 йиллар оралиғида ОИВ-инфекцияси мавжуд 357 нафар беморнинг клиник-лаборатор тадқиқотлари ўтказилди. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси ОИТС га қарши кураш бўйича Республика маркази базасида бажарилди. Тадқиқот объекти сифатида доимий назорат остида бўлган ва тадқиқотда иштирок этишда ихтиёрий хабардорлик розилигини берган ОИВ инфекцияси 1 типи бўлган беморлар иштирок этди. Назорат гуруҳига 233 нафар шартли соғлом қариндош бўлмаган шахслар олинган. Тадқиқотга қўшиш мезонларига 14 ёшдан катта ёш ва ОИВ-инфекциясининг лабораторияда тасдиқланган ўткир босқичи бўлди. Беморларни умумий танлашда аёллар 166 нафар (46,5%), эркаклар – 191 нафар (53,5%) ни ташкил қилган, жинслар нисбати 1:1,15 га тенг бўлди.



Расм 1. ОИВ-инфекцияси мавжуд беморларни жинсга кўра тақсимланиши

Текширув вақтида касаллик босқичлари, ОИВ-инфекцияли беморларини ёшга доир тавсифлари 1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 1

ОИВ-инфекцияли беморларини касаллик босқичлари ва ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши

Касаллик босқичи	Ёш гуруҳлари n=357			
	14-25 ёш	25-35 ёш	35-60 ёш	60 ёш ≤
I босқичи (n=38)	n=12	n=13	n=13	-
II босқичи (n=46)	n=14	n=13	n=19	-
III босқичи (n=133)	n=28	n=24	n=25	n=56
IV босқичи (n=140)	n=46	n=14	n=25	n=55

Барча беморлар индивидуал клиник кўрсатмаларга биноан турлича антиретровирус терапияси (АРВТ) схемаларини олганлар ва доимий динамик кузатув остида бўлганлар. Клиник-лаборатор текширув терапиянинг самарадорлигини баҳолаш, иммунологик мақом мониторинги ва даволаш-реабилитация чораларининг ўз вақтидаги коррекцияси учун йилига 3-4 марта ўтказилган.

Қўйилган мақсад ва вазифаларни ҳал қилиш ОИВ 1-типи ташхиси қўйилган беморларда комплекс клиник, функционал, махсус лаборатор-ИФА, ПЦР текширувлари бажарилган. Қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун клиник ва лаборатор услублар қўлланилиши, барча беморлардан ажратиб олинган иммунологик (CD4+ лимфоцитларнинг қондаги миқдорини аниқлаш), молекуляр-биологик (ОИВ вирус юкламаси), молекуляр-генетик тадқиқотлар (HLA II синфи (локус DRA), генлари типланиши), ИСГ- ADAR1 (MX2, IFTM1) периферик қонда моноклеар хужайраларда экспрессияси нисбатининг аниқланиши кўринишида ОИВ-инфекцияси мажвуд беморларни текшируви ўтказилган, миқдорий ПЦР ҳамда тескари RT-qPCR транскрипцияси ўтказилган.

Натижаларнинг статистик ишлови замонавий дастурий таъминоти (GraphPad Prism), ўртача арифметик бирлик (M) ҳисоби, ўртача арифметик бирлик (m), Стъюдент мезони (t), хатолик эҳтимоли (p), Пирсон корреляцияси коэффицентини (r) ҳисоблаш қўллаш орқали бажарилган. Генетик тадқиқотларда χ^2 мезони, PValue, RR- нисбий хавф, EF- этиологик фракцияси кўрсаткичи ва PF-превентив фракцияси кўрсаткичи ҳисобланган.

Диссертациянинг «ОИВ1-инфекцияси кечишининг клиник-иммунологик хусусиятлари ва беморларнинг комплекс тиббий ва рухий-ижтимоий реабилитациясига мавжуд ёндашувлар» деб номланган учинчи бобида тадқиқотда иштирок этаётган ОИВ-1 инфекцияли беморларини клиник-лаборатор маълумотлари таҳлили натижалари келтирилган. Мазкур бобда ОИВ инфекцияланиши йўллариининг хусусиятлари, беморларни касаллик босқичлари ва ёшга доир мезонлари бўйича тақсимланиши таҳлил қилинган, ҳамда вирус юкланмаси нисбати ва CD4+ лимфоцитлари сони бўйича белгиланадиган иммун статус миқдорий кўрсаткичлари бўйича маълумотлар тақдим этилган. ОИВ-1 инфекциясини клиник аломатларини

баҳолашга, симптомларнинг намоён бўлиши ва иммунтанқислиги босқичи орасидаги ўзаро алоқадорлик ўрнатилишига алоҳида эътибор қаратилган.

Эпидемиологик маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, ОИВ-1-инфекцияси бўлган текширилган беморлар орасида вирус юқишини устувор йўли жинсий йўл бўлган, у 343 (96,1%) нафар беморларда ўрнатилган. Инфекция юқишининг парентерал йўли 6 (1,7%) нафарда аниқланган. 8 (2,2%) беморда анамнезда ишончли маълумот бўлмаганлиги сабабли ОИВ-1-инфекциясининг юқиш йўлини аниқлашни имкони бўлмади. Демак, текширилган беморларнинг орасида ОИВ юқишининг жинсий йўли инфекциянинг тарқалишида асосий омил бўлган. Шу билан бирга, зарарланишнинг парентерал йўли ва номаълум манба ҳолатлари янада синчковлик билан текшириш ва қўшимча профилактик стратегиялар ишланмасини талаб қилади.

ОИВ-1 мавжуд 357 нафар беморларда вирус юкланмаси бўйича маълумотлар қуйидаги натижаларни кўрсатди: 1,7% беморда вирусни номаълум даражали юкланмаси, 3,1% беморда 1000 нусха/мл дан юқори вирус юкланмаси бўлган, бу вируснинг нисбатан юқори фаоллигига ишора қилади. Беморларни энг катта миқдори (28%) 1000 дан 10000 нусха/мл гача вирус юкланмасига эга бўлган, бу вирус фаоллигининг ўртача даражасини акс эттиради. 26,6% беморда 10 000 дан 100 000 нусха/мл вирус юкланмаси бўлган, бу эса вирус фаоллигининг кучлироқ намоён бўлишидан дарак беради. 17,1% бемор 100 000 дан 500 000гача нусха/мл вирус юкланмасига эга, 9,5% - 500 000 дан 1 000 000 нусха/млга эга бўлган, бу вирус фаоллигининг юқори даражасига ишора қилади. Ва ниҳоят, 14% беморни вирус юкланмаси 1 000 000 нусха/мл да бўлган, бу эса вирус фаоллигининг ўта юқори даражасини билдиради. Текширилаётган гуруҳдаги аксарият беморларни енгил ва юқори вирус юкланмаси бўлган, бу касалликни самарали назорат қилиш антиретровирус терапияни касаллик жадаллашишини олдини олиш учун қўллаш заруратини кўрсатади.

Жадвал 2

ОИВ-инфекцияланган беморларда вирус юкланмаси

Қонда ОИВ РНК нусха/мл концентрацияси	ОИВ-инфекцияланганлар (n=357)
номаълум	6 - (1,7%)
1 000 >	41 - (3,1%)
1 000-10 000	100 - (28%)
10 000-100 000	95 - (26,6%)
100 000-500 000	61 - (17,1%)
500 000-1 000 000	34 - (9,5%)
1 000 000 <	50 - (14%)

ОИВ-1-инфекцияси беморларини қонида CD4+ лимфоцитларининг миқдори бўйича аниқланадиган иммунсупрессия даражаси иммун тизими заифлиги даражасини акс эттиради ва беморни кейинги терапиясини режалаштириш ва саломатлиги ҳолатини мониторинг қилиш учун муҳим кўрсаткич ҳисобланади.

CD4+ лимфоцитлари ≤ 500 хуж/мкл нисбати бўлган гуруҳда 102 нафар бемор бўлган (умумий танловдан 28,5%), бу иммун тизимининг сезиларли сусайишига ишора қилади ва касаллик жадаллашишининг маркери бўлиб хизмат қилади. CD4+ лимфоцитларни бундай даражаси мавжуд беморлар вирус юкланмасини назорати ва иммун жавоби яхшиланиши учун интенсив антиретровирус терапиясига муҳтож бўладилар. CD4+ лимфоцитлари миқдори 350-500 хуж/мкл оралиғида бўлган гуруҳда 81 нафар (умумий гуруҳдан 22,69%) бемор қайд этилган. Бу кўрсаткич иммунсупрессиянинг ўртача даражасини кўрсатади, бунда иммун тизими заифлашган, лекин инфекцияларга қарши курашишни баъзи хоссалари сақланиб қолади. Бу гуруҳ беморлари учун иммун статусни қўллаб-қувватлаш ва тиклашга қаратилган фаол терапия зарур.

Жадвал 3

ОИВ-инфекцияси мавжуд беморлар гуруҳида CD4+ иммунсупрессия даражаси

CD4+ кл/мкл миқдори	Асосий гуруҳ (n=357)
500 хуж/мкл <	102 – (28,5%)
350-500 хуж/мкл	81 – (22,69%)
200-350 хуж/мкл	78 – (21,85%)
200 хуж/мкл >	96 – (26,89%)

78 нафар беморда (умумий танловни 21,85% да) CD4+ лимфоцитлари даражаси 200-350 хуж/мкл ни ташкил қилади, бу эса кучли иммунсупрессияни намойиш қилади. Бундай даражага эга бўлган беморларда инфекцион асоратлар, шу жумладан оппортунистик инфекцияларни юқори хавфи кузатилади. Бу каби беморларга касаллик жадаллашишини олдини олиш учун дарҳол даволаниш ва кучайтирилган терапия талаб этилади. Ва ниҳоят, 96 нафар беморда (умумий гуруҳдан 26,89% да) CD4+ лимфоцитлари ≤ 200 хуж/мкл даражаси бўлган, бу эса иммун фаолликнинг ва кучли иммунсупрессиянинг кескин паст даражасига мос келади. Бу даражага эга беморлар оғир инфекцияларни юқори хавфи бўлган гуруҳга мансуб бўладилар ва уларга агрессив антиретровирус терапияни, ҳамда асоратлар ривожланишини олдини олиш учун саломатлик ҳолатининг регуляр мониторинги талаб этилади.

Тақдим этилган маълумотлар ОИВ-1 беморлари орасида иммунсупрессиянинг турли туман даражалари ҳақида гувоҳлик қилади. Беморларни аксарияти CD4+ лимфоцитларни 200 хуж/мкл дан паст даражасига эга бўлганлар, бу эса даволашга ўз вақтида ва индивидуал ёндашуви заруратини кўрсатади, бунда тиббий ёрдам оптимизацияси ва касалликнинг кейинги жадаллашишини олдини олиш учун иммун тизимини заифлашиши даражаси инобатга олинади.

Текширувдаги беморларда ОИВ-1 инфекциясини клиник кечиши иммун тизими томонидан бузилишлар, ўткир ОИВ-инфекциясининг симптомларининг кучли намоён бўлиши билан ёндош бўлган, бунда касаллик турли этиология ва оғирликдаги иккиламчи касалликларнинг турли аломатлари ва ривожланиши билан кечади. Демак, тана вазнининг пасайиши,

ОИВ-инфекциясининг хос клиник аломатларидан бири бўлиб, у 14–25 ёшдаги 48% беморда, 80,8% - 25–35 ёшда, 78,57% - 35–60 ёш гуруҳида ва 54,5% - 60 ёшдан катта беморларда кузатилди. Тана вазнининг камайиши бузилган метаболик жараёнлар ва иммун гомеостазни акс эттиради.

Диарея синдроми 14–25 ёш гуруҳида – 40%, 72,6% - 25–35 ёш гуруҳида, 75% - 35–60 ёш гуруҳида 47,3% - 60 ёш гуруҳида кузатилди. Ушбу аломатнинг частотаси унинг вирусли ва иккиламчи бактериал флора томонидан овқат ҳазм қилиш трактининг шикастланиши билан боғлиқ бўлган ОИВ инфекциясининг клиник белгиси сифатида муҳимлигини кўрсатади.

Ёндош вирусли инфекция, хусусан, вирус гепатитлари, ёшга боғлиқ ҳолда турли частотада аниқланди. Демак, ВГС 14–25 ёш гуруҳида 12%, 42% - 25–35 ёш гуруҳида, 8% - 35–60 ёш гуруҳида ва 60 ёш гуруҳида - 6% ни ташкил қилган. ВГВ мос равишда, 14%, 24%, 4% ва 4% га тенг бўлган. ВГА 14-25 ёш гуруҳида – 2% беморда ташхисланган, ВГД – 25-35 ёш гуруҳида 4% беморда ва 36-60 ёш гуруҳида 2% беморда аниқланган. Гепатомегалия 14-25 ёш гуруҳида 22% беморда қайд этилган, 25-35 ёш – 42,4%, 35-60 ёш гуруҳида 32,1% ва 60 ёшдан катта гуруҳида 3,63% ни ташкил қилган. Жигар шикастланиши ОИВнинг бевосита таъсиридан ҳам, бирга келадиган вирусли инфекциялардан ҳам келиб чиқади.

ОИВ инфекция беморларида гематологик ўзгаришлар, анемия 14–25 ёш гуруҳида 16%, 20,5% - 25–35 ёш гуруҳида, 39,3% - 35–60 ёш гуруҳида ва 25,5% - 60 ёшдан катта беморлар гуруҳида бўлди. Мазкур синдром вируснинг суяк кумигига салбий таъсирга асосланган, бу эса гемопоэз жараёнларининг бузилишига олиб боради. Тромбоцитопения 14–25 ёш гуруҳида 4%, 4,1% — 25–35 ёш гуруҳида, 7,14% - 35–60 ёш гуруҳида ва 60 ёшдан катта беморлар гуруҳида -10,9% га тенг бўлди. Тромбоцитлар миқдори пасайиши қон ҳосил бўлиш функциясининг пасайиши ва зарарланишларни иммун ва аутоиммун механизмлари фаоллашиши билан боғлиқ бўлади.

ОИВ-энцефалопатия 14–25 ёш гуруҳида 11%да, 14,3% - 25–35 ёш гуруҳида, 16,07% - 35–60 ёш гуруҳида ва 60 ёшдан катта гуруҳида 16,3% га тенг бўлди. Мазкур ҳолатнинг ривожланиши вируснинг нейротоксик таъсири ҳамда антиретровирус терапиясининг ножўя таъсирлари билан боғлиқ бўлган.

Дилатацион кардиомиопатия 14–25 ёш гуруҳида – 12%, 13,6% - 25–35 ёш гуруҳида, 35–60 ёш гуруҳида қайд этилмади ва 60 ёшдан катта беморлар гуруҳида - 10,9% ни ташкил қилди. Кардиомиопатия ривожланиши, эҳтимол, ОИВ нинг миокардга бевосита таъсири билан, шунингдек, иккиламчи инфекциялар ва дори дармон терапиясини асоратларига асосланган.

Дерматозлар (тери ва шиллик қаватларга доғ-папулез, уртикар, петехиал тошмалар) 14–25 ёш гуруҳида 22% ида, 25–35 ёш гуруҳида 42%, 35–60 ёш гуруҳида 18% ва 60 ёшдан катта гуруҳида 14% беморда кузатилди. Дерматологик аломатлар иммун дисфункция ва оппортунистик инфекцияларга юқори сезувчанлигига асосланган.

Демак, турли ёшдаги беморларда ОИВ-инфекция клиник кечиши патологик ҳолатларни кенг спектри, шу жумладан анемия, тромбоцитопения, энцефалопатия, кардиомиопатия, диарея синдроми, иситма, қайталанувчи инфекциялар, ёндош вирусли гепатитлар, гепатомегалия, тана вазнининг камайиши ва дерматозлар билан ёндош кечиши мумкин. Кузатилаётган клиник аломатлар ўз вақтида ташхислаш ва комплекс терапевтик ёндашувни талаб қилувчи иммун етишмовчилиги ва ҳаёт учун муҳим аъзолар ва тизимлар функцияларининг бузилиши даражасини акс эттиради.

Кейинги ўринда, тадқиқот давомида биз томонимиздан ОИВ-инфекцияси оқибатида ва касаллик босқичига боғлиқ ҳолда ногирон деб топилган беморлар сони бўйича таҳлил ўтказилди. Олинган маълумотларга мувофиқ, инвалидизация асосан ОИВ-инфекциясининг сўнгги босқичларида қайд этилган. I–III-босқичларда ногиронлик расмийлаштирган беморлар сони минимал бўлган ёки умуман қайд этилмаган, бу эса касалликни мазкур босқичларида компенсация босқичида кечишига ишора қилади (жадв.4).

Жадвал 4

ОИВ-инфекция оқибатида ногиронлик

Касаллик босқичи	Беморларни умумий сони	Ногиронлар сони	Гуруҳда ногиронлик %
I босқич	38	0	0%
II босқич	46	1	2,17%
III босқич	133	12	9,02%
IV босқич	140	65	46,43%
Жами	357	78	21,84%

Ногиронлик қайд этилишининг энг юқори частотаси касалликнинг IV босқичидаги беморларда қайд этилган, бу иммун етишмовчилигини юқори даражаси, кўпсонли аъзо зарарланишлари ва муқим функционал бузилишлар ривожланиши билан асосланган.

Шундай қилиб, олинган натижалар ОИВ инфекциясида ногиронлик касалликнинг босқичига ва иммунитетнинг заифлашув даражасига аниқ боғлиқлигини тасдиқлайди. Касалликнинг дастлабки босқичларида ногиронлар сони минимал, IV босқичда ногирон деб тан олинган беморларнинг сони деярли ярмига етади, бу клиник кўринишларнинг оғирлиги, кўплаб органларнинг шикастланиши ва ҳаётий функцияларнинг жиддий бузилиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, ОИВ инфекцияси билан касалланган шахсларни ногиронликни аниқлаш, шу жумладан, касбий меҳнат қобилиятини йўқотиш даражасини ҳисобга олган ҳолда ўз вақтида текширувдан ўтказиш билан боғлиқ масалалар етарли даражада тизимлаштирилмаганлиги ва етарлича баҳоланмаганлигини таъкидлаш лозим.

Бундай шароитда ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларни тиббий ва психологик-ижтимоий реабилитация қилиш бўйича босқичма-босқич, комплекс ва индивидуал ёндашув алоҳида аҳамиятга эга. Беморларни узлуксиз даволашда реабилитация тадбирларини киритиш патологик жараёнларнинг ривожланишини секинлаштиради, функционал фаоллик ва

ижтимоий мослашувни сақлаб қолади ва ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилади. Нафақат клиник даволанишга, балки беморларнинг меҳнат ва кундалик салоҳиятини тиклашга қаратилган дастурларни ишлаб чиқиш ва амалга ошириш ОИВ инфекцияси оқибатларига қарши курашиш бўйича замонавий стратегиянинг ажралмас қисмига айланиши керак.

Диссертациянинг «ОИВ-инфекцияси ривожланишига таъсир кўрсатувчи молекуляр-генетик механизмлар» деб номланган тўртинчи бобида генетик омилларни касаллик жадаллашиши билан уйғунлигини таҳлил қилиш натижалари тасвирланган. HLA-DRA гени полиморфизмини ОИВ-инфекцияланган шахсларда ўрганиш ўзига хос қизиқишни намоён қилади, негаки ОИВ-инфекциянинг ривожланиши иммун тизимини Т-лимфоцитлар ва Т-хелпер хужайралари фаоллашиши билан бевосита боғлиқ.

Жадвал 5

Ўзбек миллатига мансуб соғлом шахслар ва ОИВ-инфекцияланган беморларда HLA-DRA (rs8084) гени аллеллари ва генотиплари частотасининг тақсимланиши

Аллель/ Генотип	ОИВ- инфекцияланган беморлар n=63	Назорат n=83	χ^2	RR (95%CI)
C	97-76,98%	160-96,38%	25.558 (p=0,001)	0.05 >0.125> 0.313
T	29-23,01%	6-3,61%		3.195 >7.973>19.896
C/C	45-71,3%	77-93,3%	11.877 (p=0.000568)	0.072 >0.195>0.527
C/T	7-11,4%	6-6,6%	0.665 (p=0.414634)	0.511 >1.604> 5.033
T/T	11-17,3%	0-0%	15.673 (p=0.001)	2.11 >36.58 > 633.95

5-жадвалда ўзбек миллатига мансуб ОИВ – инфекцияланган беморлар ва соғлом шахслар орасида HLA-DRA (rs8084) аллеллари ва гени генотиплари частотаси тақсимланиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Таҳлил кўрсатишича, C аллели ОИВ беморларида назорат гуруҳига (96,38%) нисбатан кам учрайди (76,98%). Фарқланиш статистик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланади ($\chi^2=25,558$; $p<0,001$), бироқ хавфлар нисбатини бирлиги (RR=0,125; 95%CI: 0,05–0,313) бу аллелни суст ҳимоявий таъсирга ишора қилади. Шу вақтни ўзида T аллели ОИВ беморларида соғлом шахсларга нисбатан (3,61%) сезиларли кўп учраган (23,01%). Статистик аҳамияти RR = 3,195 (95% CI: 7,973–19,896) ни юқори кўрсаткичлари билан тасдиқланади, бу мазкур генотипнинг инфекцияланиш хавфи билан кучли алоқасини исботлайди.

Генотиплар аниқ комбинацияларининг таҳлилида C/C частотаси ОИВ-инфекцияланган беморлар гуруҳи (71,3%) билан солиштиришда назорат гуруҳида (93,3%) кескин юқори экани аниқланган ($\chi^2=11,877$; $p=0,000568$), бу унинг эҳтимолий ҳимоявий ўрнига ишора қилади. T/T генотиби, аксинча,

беморлар орасида кўпроқ учраган ва назорат гуруҳида эса кам учраган, бу сезиларли статистик кўрсаткичлар ($\chi^2=15,673$; $p=0,001$) ва $RR=36,58$ (95%CI: 2,11–633,95), юқори кўрсаткичи билан тасдиқланади, бу эса ОИВ-инфекциясининг ривожланиши билан эҳтимолий боғлиқлиги хақида дарак беради.

Шу тариқа, олинган маълумотларга кўра, HLA-DRA rs8084 ген полиморфизмини ОИВ-инфекциясига сезувчанлиги билан ўзаро эҳтимолий алоқаси тасдиқланади. Айниқса, Т/Т генотипини касалликнинг юқори хавфи билан аниқланган ассоциацияси аҳамиятли ҳисобланади, бу унинг патогенезда потенциал ўрнини ва иммун жавоби механизмларини аниқлаштириш ва ОИВ профилактикаси ва даволашга шахсга йўналтирилган ёндашувларни ишлаб чиқиш учун кейинги тадқиқотлар аҳамиятини белгилаб ўтади.

Ўтказилган тадқиқотда ОИВ-инфекцияси беморларида HLA-DRA rs8084 генотипига боғлиқ CD4 қиймати таҳлил қилинди. Олинган натижалар (жадв. 6) кўрсатишича, HLA-DRA гени генетик полиморфизми инфекцияланган шахсларда CD4% нисбатига кучли таъсир кўрсатади.

Жадвал 6

ОИВ-инфекцияси босқичига боғлиқ ҳолда CD4% нисбатини HLA-DRA полиморфизми билан ўзаро алоқадорлиги

Генотиплар HLA-DRA n=63	Ёш	ОИВ босқичи	CD4% ОИВ-инфекцияланганлар n=143	CD4% назорат гуруҳи n=83	p
C/C n=45	18-65	I-IV	17,4±2,4**	34,8±0,21	p≤0,01
C/ T n=7	14-65	II-IV	16,5±3,2**	31,7±0,18	p≤0,01
T/T n=11	18-59	II-III	14,8±2,1**	-	p≤0,01

Изоҳ: назорат гуруҳи ва ўрганилаётган гуруҳларга қиёслашда **p≤0,01

C/C гомозигот генотипи ташувчиларида CD4% ўртача қиймати 17,4±2,4% ни ташкил қилди, бу худди шу гуруҳнинг соғлом шахслари (34,8±0,21%) кўрсаткичларидан сезиларли паст бўлди ва потенциал “ҳимоя” генотипи бўлса ҳам, ОИВ-инфекциясини иммун мақомга таъсирига ишора қилади. C/T гетерозигот ташувчилари назорат гуруҳига қиёслаганда (31,7±0,18%) касалликни II–IV босқичларида CD4% (16,5±3,2%) ни яна ҳам паст кўрсаткичлари намоён бўлган, бу ҳам статистик аҳамиятли бўлди (p≤0,01). Т/Т генотипи алоҳида эътиборга лойиқ, у фақат ОИВ-инфекцияланган беморларда аниқланган. Бу беморларда CD4% ўрта қиймати 14,8±2,1% ни ташкил қилди, бу бошқа генотиплар билан солиштиришда, айниқса, касалликнинг илғорлаган босқичларида иммун ҳимоясининг энг кичик даражасини намоён қилади.

Тадқиқот натижалари ОИВ-беморларида HLA-DRA rs8084 полиморфизми ва CD4% нисбати орасидаги яққол ўзаро алоқадорликнинг борлигини тасдиқлайди. C/C генотипи C/T ва T/T генотипларига қараганда, CD4% ни нисбатан юқорироқ нисбати билан уйғун келади, бунда касалликни жадаллашишидаги унинг ҳимоявий ўрнини тахмин қилиш мумкин. Аксинча, Т/Т ташувчилари CD4% нинг минимал нисбати билан намоён бўлади, бу эса ОИВ-инфекциясига юқори сезувчанлиги ва оғир клиник кечишига ишора қилади.

Мазкур хулосалар ОИВ-инфекцияланган беморларни иммун мақомини баҳолашда генетик омилларни инобатга олиш аҳамиятини кўрсатиб ўтади ва HLA-DRA полиморфизмини касаллик кечишини башоратлаш ва индивидуал терапевтик стратегия танлашда қўшимча мезон сифатида қўлланилишининг истиқболлини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «Интерферон-стимулланган генлар MX2, IFNM1, ADAR1 орқали ОИВ ингибирланишини регуляциялаш» деб номланган бешинчи бобида одам иммунтанқислиги вирусини репликациясини табиий чеклаш асосида ётган молекуляр механизмларни ўрганиш натижалари келтирилган. Тадқиқот марказида MX2, IFNM1 ва ADAR1 генлари бўлиб, улар интерферон билан фаоллашадиган вирусга қарши иммун жавобда етакчи ўринни эгаллайди.

Жадвал 7

ОИВ-инфекцияланган шахсларда MX2, IFNM1, ADAR1 генлари экспрессияси натижалари

Генлар	Генлар нусхалари миқдори	GUSB генлари нусхалари миқдори	Ген экспрессия кўрсаткичлари	GUSB га нисбатан экспрессия нисбати
MX2				
Назорат гуруҳи n=87	60,1±12,3	165,8±7,4**	0,36	1,9
ОИВ-инфекцияланганлар n=157	113,8±8,6	165,8±7,4	0,68	
IFNM1				
Назорат гуруҳи n=87	489±11,5	1841,3±8,7**	0,3	2,5
ОИВ-инфекцияланганлар n=157	1391±18,2	1841,3±8,7	0,73	
ADAR1				
Назорат гуруҳи n=87	28861±15,7	46657±11,3**	0,618	1,59
ОИВ-инфекцияланганлар n=157	45770,78±17,8	46657±11,3	0,98	

*Изоҳ: таққосланаётган гуруҳга нисбатан ** $p \leq 0,001$*

7-жадвал маълумотларига мувофиқ, ОИВ-1 инфекцияси беморларида назорат гуруҳига нисбатан уччала текширилаётган генларни экспрессияси даражасини сезиларли ошиши аниқланган. Бунда, ОИВ-инфекцияланган шахсларда MX2 гени нусхаларининг миқдори 113,8±8,6ни ташкил қилади, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 60,1±12,3 ни ташкил қилган, бу экспрессиянинг ишончли ортиши ҳақида гувоҳлик қилади ($p \leq 0,001$). GUSB назорат генига нисбатан экспрессиясини нисбий даражаси ҳам назорат гуруҳига нисбатан (0,36) ОИВ-инфекцияланган шахсларда ўсиш – 0,68 ни

намоён қилди. Бу маълумотлар MX2 генини фаоллашишига ишора қилади, бу эса вирус репликациясини чеклашдаги унинг ўрнини тасдиқлайди, негаки MX2 оқсили ОИВ нуклеокапсид билан ўзаро таъсирланиб, хужайра ядросига етказилишига тўсқинлик қилади.

IFNM1 гени экспрессияси кўрсаткичлари ҳам ОИВ-инфекцияланган беморларда кескин ошишини намоён қилди: назорат гуруҳини $489 \pm 11,5$ га қарши $1391 \pm 18,2$ ($p \leq 0,001$). GUSBга нисбатан экспрессия даражаси беморлар гуруҳида 0,73 ни ташкил қилади, бу назорат гуруҳига нисбатан сезиларли юқори (0,3). Бу каби ўзгаришлар интерферон-асосланган йўллари фаоллашишидан дарак беради, негаки IFNM1 антивирус ҳимоя механизмларини ва бошқа интерферон-стимулловчи генлар фаоллигини ишга туширишда етакчи ўринни эгаллайдиган интерферон- α ни кодлайди.

ОИВ-1 инфекцияси мавжуд беморларда ҳам ADAR1 гени экспрессияси сезиларли юқори бўлди: нусхалар миқдори $45770,78 \pm 17,8$ ни, назорат гуруҳида $28861 \pm 15,7$ ташкил қилди ($p \leq 0,001$). GUSB га нисбатан экспрессиясини нисбий даражаси назорат гуруҳидаги 0,618 дан ОИВ-инфекцияланган беморларни 0,98 гача ошган. ADAR1 генини посттранскрипцион регуляциясига, хусусан, РНК редакцияси жараёнига жалб этилишига ишора қилади, бу вирус юкланмасида вирус ва хужайравий РНК стабилизациясига ёрдам беради ва ОИВ репликациясини чеклаши мумкин.

Олинган натижалар тасдиқлашча, интерферон йўллари фаоллашиши, шу жумладан MX2, IFNM1 ва ADAR1 генларининг кучли экспрессияси ҳам организмнинг ОИВ-1-инфекциясига туғма иммун жавобининг муҳим бўғини ҳисобланади. MX2 ва IFNM1 экспрессиясининг аниқланган ошиши айниқса аҳамиятли бўлади, бу уларнинг бирламчи вирусга қарши жавобида ва вирус репликациясини чеклашда етакчи ўрнини тасдиқлайди. Бошқа икки генга нисбатан, кичикроқ ҳиссаси борлигига қарамай, ADAR1 ошган экспрессияси ҳам вирус инфекциясига хужайравий жавоб стабилизациясидаги унинг иштирокини тасдиқлайди.

Шу тариқа, тадқиқот натижалари ОИВ дан иммун ҳимоясидаги етакчи элементи бўлган интерферон-асосланган механизмларни аҳамиятини белгилайди. Олинган маълумотлар эндоген ҳимоя йўллари фаоллаштиришга қаратилган терапевтик ёндашувларни излашда янги истиқболларни очади, бу эса истиқболда даволаш самарадорлигини ошириши ва ОИВ-инфекцияси бўлган беморларда клиник натижаларни яхшилаши мумкин.

Антиретровирус терапия самарадорлиги ва организмнинг вирусга қарши жавобни хусусиятларини баҳолаш мақсадида биз томонимиздан ОИВ-1 инфекцияланган беморларда касаллик босқичи ва антиретровирус терапия (АРТ) схемасига боғлиқ ҳолда, интерферон-стимулланган генлар MX2, IFNM1 ва ADAR1 экспрессиясини баҳолаш ўтказилди.

Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилган. Мазкур генлар экспрессияси GUSB назорат генига нисбий бирликларда ҳисобланган.

Жадвал 8

Касаллик босқичига ва АРТ схемасига боғлиқ ҳолда, ОИВ-1-инфекцияланган беморларда MX2, IFNM1 ва ADAR1 генлари экспрессияси

Касаллик босқичи	АРТ схемаси	CD4% (к/л/мкл)	MX2	IFNM1	ADAR1
I босқич	TDF + 3TC (или FTC) + DTG	~500	1,9	4,5	2,9
II босқич	TDF + 3TC (или FTC) + DTG	350-500	2,1	3,7	2,6
II босқич	AZT + 3TC или TDF + 3TC (или FTC)	350-500	1,6	2,7	2,1
III босқич	AZT + 3TC + DTG	200-350	0,98	1,1	0,4
III босқич	TDF + 3TC (или FTC) + DTG	200-350	1,2	0,5	0,2
IV босқич	TDF + 3TC + DTG	≤200	0,98	1,1	0,4

Изоҳ: TDF — тенофовир; 3TC — ламивудин; FTC — эмтрицитабин; AZT — зидовудин; DTG — долутегравир. MX2, IFNM1 ва ADAR1 генлари экспрессияси кўрсаткичлари GUSB (β -глюкуронидаза) назорат гени экспрессиясига нисбатан мосланган нисбий бирликларда келтирилган. Маълумотлар беморларни ҳар бир гуруҳи учун касалликни турли босқичларида антиретровирус терапияни схемаларига боғлиқ ҳолда экспрессиянинг ўртача нисбатини акс эттиради.

Жадвалда касалликнинг турли босқичларида антиретровирус терапияни турли схемаларини олаётган ОИВ-1 инфекцияси мавжуд беморларда MX2, IFNM1 ва ADAR1 генлари экспрессияси тадқиқотининг натижалари тақдим этилган. Бу генлар антивирус механизмлари ва организм иммун жавоби фаоллигини баҳолаш учун танлаб олинган, негаки улар вирус инфекцияси га қарши курашда етакчи ўринни эгаллайди.

Касалликнинг I босқичида АРТ TDF + 3TC (ёки FTC) + DTG, (CD4+ 500 хуж/мкл дан кўп) схемасини олаётган беморларда MX2 экспрессияси 1,9 ни ташкил қилган, бу эса бу геннинг юқори фаоллигини ва вирус репликациясини самарали бостиришга ишора қилади. Мазкур гуруҳда IFNM1 экспрессияси 4,5 даражасида бўлган, бу эса барча генлар орасида максимал кўрсаткич бўлган ва кучли антивирус иммун жавоби ҳақида гувоҳлик қилган. ADAR1 экспрессияси 2,9 ни ташкил қилган, бу ҳам РНК редакцияси механизмининг фаоллашиши ва инфекциядан ҳужайравий ҳимояни қувватлашни тасдиқлайди.

Касалликни II босқичида (CD4+ 350дан 500гача хуж/мкл) у ёки бу терапияни қўллашда TDF + 3TC (ёки FTC) + DTG MX2 экспрессияси 2,1 гача бироз ошган, бу ҳам самарали антивирус фаолликни давом этаётганини кўрсатади. IFNM1 экспрессияси 3,7 нисбатида қайд этилди, бу антивирус механизми фаоллигини тасдиқлайди. ADAR1 экспрессияси 2,6 ни ташкил қилди, бу эса ҳужайраларни вирус репликациясидан ҳимоялашда бу геннинг фаол иштирокини намоён этади.

АРТ иккинчи қаторини олаётган беморлар гуруҳида (AZT + 3TC ёки TDF + 3TC (ёки FTC)), CD4+ 350 дан 500 гача хуж/мкл даражасида MX2 экспрессияси 1,6 ни ташкил қилди, бу терапияни биринчи схемасида бироз пастрок, лекин

хануз антивирус жавоби борлигига ишора қилади. IFNM1 экспрессияси бу гуруҳда 2,7 ни ташкил қилди, бу терапияни биринчи схемаси билан таққослашда пастроқ бўлса ҳам, иммун механизмларининг фаоллигини тасдиқлайди. ADAR1 экспрессияси 2,1 га тенг бўлган, бу эса бу геннинг етарлича яхши фаоллигини кўрсатади.

AZT + 3TC + DTG схемасини олаётган беморларда касалликни III босқичида (CD4+ 200 дан 350 гача хуж/мкл) MX2 экспрессияси 0,98 ни ташкил қилди, бу аввалги босқичларга нисбатан пастроқ кўрсаткич бўлган. Бу кўрсаткич касалликни жадаллашиши шароитларида антивирус механизмларнинг фаоллиги пасайишидан дарак беради. IFNM1 экспрессияси 1,1 га тенг бўлган, бу ҳам паст кўрсаткич ҳисобланади ва иммун жавобининг заифлашишини кўрсатади. ADAR1 экспрессияси 0,4 га тенг бўлган, бунда заифлашган иммун жавоби шароитларида мазкур ген фаоллиги сусайганини билдиради.

TDF + 3TC (ёки FTC) + DTG схемасини қўллашда III босқичда MX2 экспрессияси 1,2 гача ошди, бу антивирус фаоллиги яхшиланганига ишора қилсада, эрта босқичларга нисбатан паст бўлиб қолган. IFNM1 экспрессияси бу гуруҳда 0,5 ни ташкил қилган, бу эса паст кўрсаткич ҳисобланади, ADAR1 эса 0,2 ни ташкил қилиб, барча даволаш схемалари орасида энг паст кўрсаткич бўлган, бу кўрсаткич вирус РНК редакцияси сустлашганини ва антивирус фаоллигининг пасайганини тасдиқлайди.

Касалликнинг IV босқичида (CD4+ 200 хуж/мкл дан кам) касалликнинг жадаллашиши ва ОИТС ривожланиши кузатилади, барча ўрганилаётган генларнинг экспрессияси минимал даражада бўлган: MX2 — 0,98, IFNM1 — 1,1, ADAR1 — 0,4, бунда иммун тизими сустлашиши ва антивирус механизмларининг паст фаоллиги тасдиқланади.

Шу тариқа, MX2 АРТ самарадорлигини баҳолаш учун энг сезувчан ген ҳисобланади, чунки MX2 экспрессияси касаллик босқичи ва терапия схемасига энг катта боғлиқликни кўрсатган, мазкур ген антивирус фаоллигини сезувчан маркери сифатида қўллаш учун тавсия қилиниши мумкин. Унинг экспрессиясини юқори даражалари касалликни эрта босқичларида (1 ва 2) организмни юқори самарадор антивирус реакцияси ҳақида гувоҳлик қилади, бу орада кечки босқичларда экспрессиянинг пасайиши терапевтик ёндашувни қайта кўриб чиқиш заруратига ишора қилади.

Диссертациянинг «**ОИВ-инфекцияда реабилитацион дастур ишланмасининг молекуляр-генетик ва иммунологик асослари**» деб номланган олтинчи бобида молекуляр маркерлар, генетик мойиллик таҳлили ва беморларни иммунологик мақоми асосида шахсга йўналтирилган иммунореабилитацияга замонавий ёндашувлар келтирилган. Касалликларни босқичи, иммуносупрессия намоён бўлиши ва ёндош оппортунистик ва соматик аломатларга боғлиқ ҳолда, иммунотуляторларни турли гуруҳларида қўллаш орқали беморларни стратификациясига урғу берилган.

ОИВ-инфекцияланган беморларнинг реабилитацияси функционал бузилишларни бартараф қилиш ҳамда бузилган иммун жавобининг коррекциясини ҳам талаб қилади. Мазкур тадқиқот давомида интерферон-стимуланган генларни (ИСГ) - MX2, IFNM1, ADAR1 ни кучли экспрессияси

хақидаги, ҳамда HLA-DRA (rs8084) полиморфизми билан боғлиқ бўлган генетик мойиллик ҳақидаги олинган маълумотлар ОИВ-инфекциянинг турли босқичларига мослашган иммун реабилитацияни илмий асосланган стратегиясини шакллантиришга ёрдам беради.

ОИВ-инфекцияланган беморларнинг реабилитацияси иммун мақомнинг, шу жумладан, CD4+ лимфоцитлар даражаси, вирус юкланмаси, интерферон-стимулланган генлар MX2, IFNМ1, ADAR1 экспрессияси, ҳамда HLA-DRA (rs8084) полиморфизми каби генетик маркерларни комплекс баҳолашига таяниши зарур. Мазкур параметрлар беморларни касаллик жадаллашиши хавфининг даражаси иккиламчи инфекцион ва соматик асоратлар юзага келиши бўйича стратификациялаш, ҳамда иммунотерапияни индивидуал мойилликка хос равишда коррекциялаш имконини беради.

HLA-DRA генетик полиморфизми МНС II синфи антигени экспрессиясига таъсир кўрсатади, бу ўз навбатида, вирус эпитоплари тақдимоти ва Т-хелперлар фаоллигини назорат қилади. Т/Т генотиби кучли иммунсупрессияси ва CD4+ лимфоцитлари даражаси пасайиши билан боғланган, бу иккиламчи касалликлари, шу жумладан, пневмоцистли зотилжам, токсоплазмоз, цитомегаловирус инфекцияси, Капоши саркомаси, ҳамда соматик ҳолатлар – ОИВ-ассоциацияланган энцефалопатия, ОИВ-индукцияли миокардит, остеопороз, буйрақлар сурункали касаллиги ва когнитив бузилишларнинг ривожланиши хавфини оширади.

Жадвал 9

ОИВ турли босқичларида иммунологик фон ва иккиламчи касалликлар

ОИВ босқичи	Асосий иккиламчи ҳолатлар	Иммун профилъ
I–II	Оғиз бўшлиғи кандидози, герпетик инфекциялар, ЎРВИ; гипертензияни бошланғич шакллари, астеновегетатив синдром	CD4+ > 500, IFN- α/β ↑, ИСГ енгил экспрессияси
III	Диарея синдроми, сил, вирус гепатитлар, токсоплазмоз; анемия, сурункали пиелонефрит, липид алмашинув бузилиши	CD4+ 200–350, IFN-I↑, ADAR1↑, яллиғланиш
IV	Пневмоцист пневмония, энцефалопатия, Капоши саркомаси; миокардит, остеопороз, ОИВ-нефропатия, деменция, жигар етишмовчилиги	CD4+ < 200, IFN-персистенция, иммун заифлашиш

ОИВ-инфекцияланган беморларда иккиламчи касалликлар айниқса касалликнинг чуқур босқичларида клиник манзаранинг ажралмас қисми ҳисобланади. Уларнинг юзага келиши иммун тизимининг заифлашиши ва юқори вирус юкланмасига асосланган бўлади, бу эса латент инфекциялар фаоллашиши ва янги патологик жараёнларнинг ривожланишига сабаб бўлади. Оппортунистик инфекциялардан ташқари, ОИВ-ассоциацияланган соматик патологиялар, хусусан, юрак-томир касалликлари (атеросклероз, миокардит); нефропатиялар (ОИВ-ассоциацияланган нефропатия, гломерулонефрит); гепатобилиар зарарланишлар (шу жумладан, гепатит В ва С вируслари коинфекцияси);

метаболик бузилишлар (инсулинорезистентлик, липодистрофия); суяк касалликлари (остеопения, остеопороз); нейрокогнитив бузилишлар (нейроОИТС, энцефалопатия) ҳолатлари ҳам кузатилади. Юқоридаги ҳолатлар замонавий адабиётлар маълумотларига тўғри келади.

III ва IV босқичларда комбинацияли даволаш, метаболик коррекция ва иимунреабилитацияни талаб қилувчи оғир оппортунистик инфекцияларнинг ва соматик асоратларнинг частотаси ортади.

Иммунмодуловчи воситалар ОИВ-инфекцияда комплекс терапиянинг муҳим компоненти ҳисобланади, айниқса антиретровирус терапия фониди. Уларнинг кучли иммонсупрессия, прояллиғланиш цитокинлари ва CD4+ лимфоцитлари озайишида қўлланилиши мақсадга мувофиқ бўлди.

Интерферонларнинг қўлланилиши антивирус таъсирга эга бўлган (айниқса IFN- α ва IFN- β) ИСГ, шу жумладан MX2 ва IFNM1 индукциясига сабаб бўлади. Вирус репликациясининг эрта босқичларини бузиб, MX2 ОИВ нуклеокапсидини хужайра ядросига етказилишига тўсқинлик қилади.

Бошқа томондан, ADAR1 ҳаддан зиёд экспрессияси туғма иимун жавобининг сусайиши ва ОИВ-1 репликациясининг ортишига олиб келади, шу сабаб, айниқса касалликнинг кечки босқичларида унинг модуляцияси эҳтиёткор бўлиши зарур.

ОИВ-инфекциянинг турли босқичларида иммунологик кўмак қуйидагиларни жамлаган бўлиши керак: CD4+ лимфоцитлари нисбати, вирус юкланмаси, ИСГ экспрессияси, HLA-DRA генотиби.

Эрта босқичларда (1-2) беморлар CD4+ лимфоцитлари ва енгил вирус юкланмасини нисбий сақланишини намоён қиладилар. Асосий вазифа туғма иимун жавобининг IFN-индукцияли воситалар ёрдамида енгил стимуляцияси ҳисобланади.

Жадвал 10

ОИВ-инфекциясининг I–II босқичларида иимунореабилитацион тактикаси

Дори воситалари гуруҳи	Дори воситалари намуналари	Таъсир механизми
α ва β интерферонлари	Реаферон-ЕС, Интрон-А	MX2, IFNM1 индукцияси, антивирус таъсир
ТФ асосида иимунмодуляторлари	Трансфер-фактор, Имудон	Th1-жавобини ортиши, Т-хужайраларини фаоллашиши
TLR-агонистлар (TLR-7, TLR-9)	Имунофан, Азоксимера бромид	PRR орқали IFN-I маҳсулининг стимуляцияси
Нуклеотид аналоглари	Тилорон (Амиксин)	IFN-жавобининг индукцияси, носпецифик фаоллашув

Касалликнинг яна ҳам кеч босқичларида (3-4) кучли иммонсупрессия, CD4+ даражаси < 200 кл/мкл, юқори вирус юкланмаси кузатилади. Бу ерда гуморал, цитокин ва метаболик кўмакли воситалар зарурдир.

HLA-DRA rs8084 Т/Т генотиби, аввалги бобларда кўрсатилгани каби, ОИВ-инфекциянинг оғирроқ кечиши ва CD4+ лимфоцитларнинг паст даражаси билан уйғун келади. Мазкур генотип ташувчилари учун таъсири

енгил ва йўналган бўлиши муҳим, негаки бундай таъсир CD4+ хужайраларнинг IFN-йўларни стимуляциясига муҳтож бўлмай тикланишига ёрдам беради.

Жадвал 11

ОИВ-инфекциянинг III–IV босқичларида иммунореабилитацион тактикаси

Дори воситалари гуруҳи	Дори воситалари намуналари	Таъсир механизми
Поликлонал иммуноглобулинлар	Пентаглобин, Иммуноглобулин	гуморал иммунитет кўмаги, циркуляция қилувчи вируслар нейтрализацияси
Цитокинлар (ИЛ-2, ИЛ-7)	Пролейкин (ИЛ-2)	CD4+ лимфоцитлар пролиферациясининг стимуляцияси
Инозин маҳсуллари	Изопринозин	Вирусга қарши ва иммуностимуловчи таъсир
Адаптогенлар ва ўсимлик иммуномодуляторлари	Элеутерококк, Левзея	Носпецифик резистентликни мустаҳкамлаш
Антиоксидантлар ва метаболик корректорлар	Милдронат, Элькар	Митохондриал функция ва хужайра гомеостазига кўмак

Шу тариқа, ОИВ-инфекциясида шахсга йўналтирилган реабилитацион дастурни шакллантириш куйидагиларни талаб қилади: беморларни касаллик босқичлари бўйича стратификациялаш; CD4+ нисбати ва вирус юкланмасини ҳисобга олиш; генетик маркерларни аниқлаш (HLA-DRA rs8084); етакчи ИСГ экспрессиясини таҳлил қилиш (MX2, IFNM1, ADAR1). Иммуномодуляторларни танлашнинг таклиф этилаётган тизими даволаш самарадорлигини ошириши, инвалидизация хавфини пасайтириши ва ОИВ-инфекцияланган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин.

ХУЛОСА

«ОИВ инфекциясида иммунитет фаоллаштириш молекуляр механизмларини ҳисобга олган ҳолда даволаш-профилактика чора тадбирларининг реабилитация дастурини ишлаб чиқиш» мавзусидаги тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларнинг клиник ва иммунологик хусусиятлари юзасидан ўтказилган таҳлил сезиларли иммуносупрессияни аниқлади: текширилганларнинг 28,5 фоизиди CD4+ лимфоцитлар даражаси 500 хужайра/мкл дан, 26,89 фоизиди 200 хужайра/мл дан кам бўлган. Беморларнинг 66% дан ортиғи 10 000 нусха/мл дан юқори вирусли юкга эга бўлиб, бу вируснинг фаол репликациясини ва антиретровирус терапияни ўз вақтида қўллаш зарурлигини кўрсатади. ОИВ инфекциясининг IV босқичида ногиронлик даражаси 46,43% га етди, I босқичда эса у йўқ эди, бу иммунитет танқислигининг оғирлиги ва функционал фаолликни йўқотиш даражаси ўртасидаги бевосита боғлиқликни таъкидлайди. Олинган маълумотлар, айниқса, касалликнинг кечги босқичларида комплекс реабилитация тадбирларини кучайтириш зарурлигини кўрсатади.

2. HLA-DRA ген полиморфизми (rs8084) ва ОИВ инфекциясининг ривожланиши ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди: T аллели ва T/T генотиби ОИВ билан касалланган беморларда статистик жиҳатдан сезиларли даражада тез-тез учрайди (мос равишда 23,01% ва 17,3%), назорат гуруҳига нисбатан (3,61% ва 0%) инфекция хавфи юқори (RR=36,58; 95% CI: 2,11–633,95; p=0,001).

3. HLA-DRA (rs8084) генотиплари ва ОИВ-инфекциянинг турли клиник шакллари, иммунтанқислик даражаси (CD4+-хужайралари нисбати), ёшга доир хусусиятлари ва касаллик жадаллашиши темплари ўртасида корреляция аниқланган, бу эса полиморфизмининг беморларни олиб бориш индивидуализациясида прогностик аҳамиятини тасдиқлайди.

4. Илк бор интерферон-стимулланган генлар MX2, IFNM1 ва ADAR1нинг экспрессияси ўзбек миллатига мансуб аҳоли ўртасида ОИВ-инфекциянинг турли клиник шакллари бўлган беморларда кескин фарқланиши илмий асосланган, бу ҳолат иммун фаоллиги ва касаллик жадаллашиши даражасини акс эттиради ва ОИВ фонида иммун жавоб шаклланишида уларнинг ўрни борлигига гувоҳлик қилади.

5. Илк бор интерферон-стимулланган генлар (MX2, IFNM1 ва ADAR1) нинг экспрессияси ва HLA-DRA (rs8084) маълум генотиплари орасида ўзаро алоқадорлик аниқланди, бу уларни касаллик кечишини башоратлашда ва шахсга йўналтирилган терапияни танлашда потенциалга эга бўлган молекуляр-генетик маркерлар сифатида кўриб чиқиш имкониятини беради.

6. ОИВ инфекцияси учун шахсийлаштирилган реабилитация дастурини ишлаб чиқишда беморларнинг касаллик босқичи ва иммунитет ҳолати, наслий мойиллик (HLA-DRA rs8084) ва интерферон-стимулланган генлар MX2, IFNM1, ADAR1) экспрессиясини ҳисобга олган ҳолда табақаланишига асосланиши кераклиги аниқланди, бу эса иммуномодуляторлардан фойдаланишни оптималлаштириш, комплекс даволаш самарадорлигини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/31.10.2024.Tib.102.03 ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАДИРОВ ЖОНИБЕК ФАЙЗУЛЛАЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕБНО-
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С
УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОЙ
АКТИВАЦИИ**

14.00.12 – Медицинская реабилитология

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

Самарканд–2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2025.1.DSc/Tib.747

Диссертация доктора наук (DSc) выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.sammu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Ризаев Жасур Алимджанович
доктор медицинских наук, профессор

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Рахимова Дилором Алимовна
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Эсауленко Елена Владимировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в «_____» час. на заседании Научного совета DSc.04/31.10.2024.Tib.102.03 при Самаркандском государственном медицинском университете (Адрес: 140100, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18. Тел.: (+99866) 233–30–34; e-mail: sammu@sammu.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № _____), (Адрес: г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18. (+99866) 233–30–34; e-mail: sammu@sammu.uz).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2025 года).

Н.А. Ярмухамедова

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc), доцент

Ж.А. Исмаилов

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент

С.Э. Мамаражабов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc), доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: в 2021 году примерно 38,4 миллионов человек жили с ВИЧ и 40,1 миллионов умерли во всем мире с начала эпидемии ВИЧ (Mahdavi, F., Shams, M., Sadrebazzaz, A., Shamsi, L., Omidian, M., Asghari, A.,... & Salemi, A. M. (2021). *Global prevalence and associated risk factors of diarrheagenic Giardia duodenalis in HIV/AIDS patients: A systematic review and meta-analysis. Microbial Pathogenesis, 160, 105202.*). Благодаря успехам в лечении люди с ВИЧ сейчас стареют и могут приблизиться к продолжительности жизни, аналогичной продолжительности жизни неинфицированного населения (Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2013). *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. The lancet, 382(9903), 1525-1533.*). Несмотря на улучшение показателей выживаемости, люди с ВИЧ живут с рядом физических, когнитивных, психических и социальных проблем со здоровьем, связанных с ВИЧ, сопутствующими заболеваниями и старением (Willard, S., Holzemer, W. L., Wantland, D. J., Cuccia, Y. P., Kirksey, K. M., Portillo, C. J.,... & Lindgren, T. (2009). *Does "asymptomatic" mean without symptoms for those living with HIV infection?. AIDS care, 21(3), 322-328.*).

Реабилитация в контексте ВИЧ определяется как динамический процесс, включающий любые профилактические и/или лечебные мероприятия и услуги, которые направлены на устранение нарушений организма, ограничений активности и ограничений социального участия для отдельного человека (Worthington, C., Myers, T., O'Brien, K., Nixon, S., & Cockerill, R. (2005). *Rehabilitation in HIV/AIDS: development of an expanded conceptual framework. AIDS Patient Care & STDs, 19(4), 258-271.*). Однако реабилитация в контексте ВИЧ все еще находится на стадии развития. Немногие специалисты по реабилитации работают в сфере ухода за ВИЧ. Современные исследования подтверждают, что 61% опрошенных специалистов по реабилитации никогда сознательно не работали с людьми, живущими с ВИЧ, и лишь немногие специалисты по ВИЧ направляют своих пациентов на реабилитацию (Worthington, C., O'Brien, K., Myers, T., Nixon, S., & Cockerill, R. (2009). *Expanding the lens of HIV services provision in Canada: results of a national survey of HIV health professionals. AIDS care, 21(11), 1371-1380.*). Людям, живущим с ВИЧ, часто приходится прибегать к дополнительным и альтернативным лекарствам и методам лечения или к услугам общественных организаций для решения своих проблем со здоровьем (Agnolotto, V., Chiaffarino, F., Nasta, P., Rossi, R., & Parazzini, F. (2006). *Use of complementary and alternative medicine in HIV-infected subjects. Complementary therapies in medicine, 14(3), 193-199.*). Следовательно, необходимо больше исследований и доказательств для поддержки и руководства ролью реабилитации в клинической практике ВИЧ.

Недавние исследования показали, что при хронической инфекции устойчивая и чрезмерная активация врожденной иммунной системы, особенно системы интерферона I типа (IFN-I), играет пагубную роль в процессе заболевания, вызывая воспаление и иммуносупрессию (X. Dagenais-Lussier, H. Loucif, A. Murira, X. Laulhé, S. Stäger, A. Lamarre, J. van Grevenynghe, Sustained

IFN-I expression during established persistent viral infection: a “Bad Seed” for protective immunity, Viruses 10 (2017)) может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции. IFN-I продуцируются в основном плазмоцитодными дендритными клетками (ДК). Плазмоцитодные ДК вырабатывают IFN-I после взаимодействия вирусных антигенов или эндогенных нуклеиновых кислот с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) или толлподобными рецепторами (TLR), преимущественно 7-го или 9-го типов (Ank N, West H, Bartholdy C, et al. *Lambda interferon (IFN-λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. J Virol. 2006 May;80(9):4501-9.*). ИСГ действуют на все ядродержащие клетки для подавления репликации вирусов, а также обладают иммуностимулирующими свойствами, в том числе связанными с индукцией созревания и активацией миелоидных ДК, поляризацией иммунного ответа по Th1-типу, активацией В-лимфоцитов, продукцией антител и переключением класса иммуноглобулинов (Green DS, Young HA, Valencia JC. *Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. J Biol Chem. 2017 Aug 25;292(34):13925-33. doi: 10.1074/jbc.R116.774745. Epub 2017 Jun 26.*). Об активности IFN-I обычно судят по экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ). Роль ИСГ долгое время считалась противовирусной, ограничивая вирусы на нескольких этапах их жизненного цикла. Недавние исследования также показывают, что противовирусные и провирусные, а также про- и антиапоптотические ИСГ сосуществуют. Среди ИСГ, индуцируемых во время репликации ВИЧ-1, PKR (protein kinase R) останавливает синтез белка, но ВИЧ-1 эволюционировал с противодействующими механизмами, включая вирусный Tat белок и клеточные TRBP (белок, связывающий транскрибирующую РНК), ADAR1 (аденозин-дезаминаз, действующих на РНК) и PACT (активатор protein kinase R). Более того, недавние исследования выявили несколько ИСГ, которые усиливают продукцию и размножение ВИЧ-1. ADAR1 сверхэкспрессируется в клетках, продуцирующих ВИЧ-1, и впоследствии включается в вирионы. Он подавляет ответ IFN, маркируя вирусную РНК как собственную и ингибируя сенсорные пути, редактируя вирусную РНК и увеличивая репликацию вируса, а также ингибируя PKR. Следовательно, регуляция иммунитета может играть незаменимую роль в прогрессировании СПИДа, особенно в хронической фазе ВИЧ-инфекции.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-14 «О мерах по дальнейшему усилению системы противодействия заболеванию, вызываемому вирусом иммунодефицита человека» от 20 января 2023 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем

дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2021 года и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Совершенствование медицинской реабилитации людей, живущих с ВИЧ, остаётся приоритетным направлением научных исследований на международном уровне. Эти усилия направлены на снижение уровня инвалидизации и смертности, а также на повышение продолжительности и качества жизни пациентов. Актуальность данной темы подтверждается данными исследований, проведённых в провинции Онтарио (Канада), согласно которым 34% людей с ВИЧ имеют по крайней мере одно сопутствующее соматическое заболевание, а 39% - психическое расстройство. Распространённость мультиморбидности - сочетания физических и психических заболеваний наряду с ВИЧ-инфекцией - составила 16% среди участников исследования и увеличивалась с возрастом (*Kendall C.E. et al., 2014*). Пожилые ВИЧ-инфицированные пациенты особенно уязвимы, поскольку, помимо медицинских проблем, сталкиваются с возрастной дискриминацией, социальной стигматизацией, ухудшением психоэмоционального состояния, финансовыми трудностями и недостаточной социальной поддержкой (*Valcour, V. et al., 2004*).

Несмотря на то что в последние годы в зарубежной научной литературе активно обсуждаются проблемы старения, мультиморбидности и ВИЧ, вопросы, связанные с инвалидностью и реабилитацией таких пациентов, по-прежнему остаются недостаточно изученными (*Roger K.S. et al., 2013*). Это создаёт потребность в формировании новых научных приоритетов, направленных на углублённое исследование механизмов инвалидизации, выявление барьеров к эффективной реабилитации и интеграции в общество, а также разработку клинических и организационных подходов к комплексному сопровождению данной категории пациентов.

Таким образом, в международной научной повестке всё более отчётливо обозначается необходимость междисциплинарных исследований, объединяющих аспекты ВИЧ, старения, мультиморбидности, психического здоровья и реабилитации, что представляет собой перспективное и социально значимое направление.

Степень изученности проблемы. Несмотря на значительный прогресс в борьбе с ВИЧ/СПИДом на глобальном уровне, данное заболевание по-прежнему остаётся одной из ключевых проблем здравоохранения. Наряду с вопросами диагностики и лечения, всё большую актуальность приобретают аспекты, связанные с инвалидизацией и необходимостью медицинской реабилитации людей, живущих с ВИЧ. Однако данные направления на сегодняшний день остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшей научной разработки. С ростом продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов возрастает распространённость сопутствующих

заболеваний, а также рисков, связанных с ухудшением качества жизни, функциональными ограничениями и социальной уязвимостью. Это обуславливает потребность в систематическом изучении влияния ВИЧ-инфекции на инвалидизацию и разработке эффективных подходов к реабилитации данной категории пациентов.

В ответ на эти вызовы в международной научной среде была предложена структура приоритетных направлений исследований, охватывающая шесть ключевых областей: эпизодическое ухудшение состояния здоровья и связанная с ним инвалидность; сопутствующие заболевания; старение с ВИЧ на протяжении всей жизни; доступ к реабилитационной помощи и модели оказания таких услуг; эффективность реабилитационных вмешательств; совершенствование методов оценки результатов лечения и реабилитации (O'Brien, K.K. et al., 2014).

Формирование этих направлений отражает стремление научного сообщества выработать комплексный и междисциплинарный подход к проблеме ВИЧ, инвалидности и реабилитации. Реализация исследований в обозначенных сферах позволит углубить понимание процессов, лежащих в основе функциональных нарушений у людей с ВИЧ, и создать научно обоснованные рекомендации для совершенствования клинической практики, реабилитационных программ и социальной политики.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета №012000260 на тему «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии» (2020-2025 гг.).

Цель исследования: Разработка комплексной реабилитационной программы лечебно-профилактических мероприятий для пациентов с ВИЧ-инфекцией на основе углубленного изучения молекулярных механизмов иммунной активации, направленной на повышение эффективности терапии, снижение уровня инвалидизации и улучшение качества жизни.

Задачи исследования:

провести оценку эффективности существующих терапевтических и реабилитационных стратегий ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией на современном этапе в Республике Узбекистан;

изучить ассоциацию между полиморфизмом гена HLA-DRA (rs8084) и развитием ВИЧ-инфекции, определить роль генетической предрасположенности в патогенезе заболевания;

проанализировать взаимосвязь различных аллелей гена HLA-DRA (rs8084) с клиническими формами ВИЧ-инфекции, динамикой прогрессирования заболевания, уровнем CD4-клеток и возрастными особенностями пациентов, уточнив влияние генетических факторов на клиническое течение;

оценить уровень экспрессии интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1) у пациентов с ВИЧ-инфекцией для выявления их роли в формировании иммунного ответа и прогрессировании заболевания;

установить взаимосвязь между экспрессией интерферон-стимулированных генов и генотипами HLA-DRA (rs8084) для идентификации молекулярно-генетических маркеров, обладающих прогностическим значением и потенциалом для использования в персонализированной терапии;

разработать научно обоснованную реабилитационную программу лечебно-профилактических мероприятий, основанную на генетических характеристиках HLA-DRA и экспрессии ИФН-стимулированных генов, с целью повышения эффективности комплексной терапии, улучшения функционального состояния и качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Объектом исследования явились 357 пациентов с подтверждённым диагнозом ВИЧ-инфекции, проживающих на территории Республики Узбекистан.

Предметом исследования служили образцы венозной крови и сыворотки крови, использованные для проведения генотипирования по локусу HLA-DRA (rs8084), а также для оценки экспрессии интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1).

Методы исследований. В диссертационной работе использовались комплексные клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы. Для исследования генетических маркеров использовалось генотипирование полиморфизма HLA-DRA (rs8084) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом аллельных и генотипических вариантов. Определение экспрессии интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1) проводилось методом количественной ПЦР в реальном времени (qPCR).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведена комплексная оценка эффективности существующих профилактических, терапевтических и реабилитационных стратегий для ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией в Республике Узбекистан, что позволило выявить особенности клинического подхода и выявить пробелы в существующих методах, что, в свою очередь, создаёт основу для разработки улучшенных терапевтических и реабилитационных мероприятий;

обнаружена ассоциация между полиморфизмом гена HLA-DRA (rs8084) и развитием ВИЧ-инфекции, что даёт возможность учитывать генетическую предрасположенность при планировании индивидуализированных терапевтических и реабилитационных мероприятий;

впервые в контексте ВИЧ-инфекции изучена взаимосвязь генотипов HLA-DRA (rs8084) с клиническими проявлениями заболевания, прогрессированием ВИЧ-инфекции, уровнями CD4 и возрастными характеристиками пациентов, что позволяет прогнозировать течение заболевания с учётом генетических факторов;

впервые установлена роль экспрессии интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1) в иммунном ответе и прогрессировании ВИЧ-инфекции, что открывает новые возможности для разработки молекулярно-генетических маркеров для персонализированного подхода в терапии и реабилитации;

на основе молекулярных механизмов иммунной активации разработана инновационная реабилитационная программа, направленная на улучшение

клинических исходов и повышение качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

разработанная на основе молекулярных данных реабилитационная программа лечебно-профилактических мероприятий для пациентов с ВИЧ-инфекцией позволит повысить эффективность лечения, снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни пациентов, живущих с ВИЧ;

результаты генетического исследования, включая выявление ассоциаций между полиморфизмами гена HLA-DRA (rs8084) и клиническими характеристиками ВИЧ, могут быть использованы для создания персонализированных схем лечения и реабилитации, что снизит риски прогрессирования заболевания;

установленные молекулярные маркеры, такие как экспрессия ИФН-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1), могут быть использованы для диагностики и мониторинга прогрессирования ВИЧ-инфекции, а также разработки новых терапевтических и реабилитационных подходов и повышения эффективности лечебно-профилактических и медико-реабилитационных мероприятий;

полученные данные о влиянии генетических факторов на течение ВИЧ-инфекции могут стать основой для создания более точных прогностических моделей, которые позволят врачам более эффективно управлять лечением пациентов в различных стадиях заболевания;

Достоверность результатов исследования обосновывается следующим: все цифровые данные, полученные в ходе исследования, были подвергнуты тщательной статистической обработке с использованием современного программного обеспечения (GraphPad Prism), что позволило обеспечить высокую степень достоверности и точности результатов; генетические исследования были проведены с использованием высокочувствительных методов, что гарантирует высокую воспроизводимость и точность измерений; лабораторные исследования были выполнены в аккредитованных лабораториях, что исключает возможные технические погрешности и ошибки; результаты были проверены и подтверждены при помощи многократных измерений и кросс-проверки данных с использованием различных методов, что позволяет минимизировать вероятность случайных ошибок и повысить достоверность выводов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что данное исследование впервые в Республике Узбекистан устанавливает взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров, таких как полиморфизм гена HLA-DRA (rs8084), с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. Выявление роли экспрессии интерферон-стимулируемых генов (MX2, IFNM1, ADAR1) в иммунном ответе и прогрессировании ВИЧ, представляет собой инновационный подход в области медицинской реабилитации пациентов с ВИЧ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что результаты исследования, касающиеся молекулярных маркеров, могут быть внедрены в клиническую практику для совершенствования диагностики,

мониторинга прогрессирования заболевания и выбора оптимальных методов реабилитации, а также уменьшения уровня инвалидизации.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по разработке комплексной реабилитационной программы лечебно-профилактических мероприятий для ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией на основе углубленного изучения молекулярных механизмов иммунной активации, направленной на повышение эффективности терапии, снижение уровня инвалидизации и улучшение качества жизни:

первая научная новизна: впервые проведена комплексная оценка эффективности существующих профилактических, терапевтических и реабилитационных стратегий для ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией на современном этапе в Республике Узбекистан, что позволило выявить особенности клинического подхода и выявить пробелы в существующих методах, что, в свою очередь, создаёт основу для разработки улучшенных терапевтических и реабилитационных мероприятий. Разработанные методические рекомендации «Иммунологические события на ранних этапах ВИЧ-инфекции», «Иммуногенетический мониторинг пациентов с ВИЧ-инфекцией» утверждены на Ученом совете СамГМУ (протокол №5 от 27 декабря 2023 г.), внедрены в практическую деятельность Самаркандского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 06/01/2025, Кашкадарьинского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №01/t от 08/01/2025 и Навоийского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 23/01/2025; *социальная эффективность:* внедрение предложенных стратегий позволяет повысить качество жизни пациентов с ВИЧ, улучшить их медицинскую реабилитацию и обеспечить более устойчивый и долгосрочный результат в борьбе с заболеванием. В частности, улучшение клинических исходов и снижение уровня инвалидизации среди пациентов с ВИЧ будет способствовать их социальной интеграции, снижению стигматизации и улучшению психосоциального благополучия. Ожидается, что уровень инвалидности среди пациентов снизится на 15-20%, а число лиц, вернувшихся к активной трудовой деятельности, увеличится на 25%; *экономическая эффективность:* использование разработанных мероприятий и методов позволяет достичь значительной экономической выгоды. Экономическая эффективность составляет 1200000 сум на одного пациента за счёт оптимизации существующих лечебных и реабилитационных процессов, сокращения длительности госпитализаций и уменьшения числа госпитализаций, а также за счёт повышения эффективности фармакотерапии и снижения связанных с лечением затрат. Ожидаемая экономическая выгода составляет 500000 сум на одного пациента благодаря более рациональному использованию медицинских ресурсов, сокращению расходов на госпитализацию и улучшению общего состояния здоровья пациентов, что позволяет снизить частоту осложнений. *Заключение:* результаты исследования и внедрённые методические рекомендации предоставляют научную и практическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к лечению, профилактике и реабилитации пациентов с ВИЧ-инфекцией в Республике Узбекистан. Эти меры не только способствуют улучшению

здоровья пациентов, но и оказывают положительное влияние на общественное здравоохранение и экономику, обеспечивая более эффективное использование ресурсов здравоохранения.

вторая научная новизна: обнаружена ассоциация между полиморфизмом гена HLA-DRA (rs8084) и развитием ВИЧ-инфекции, что даёт возможность учитывать генетическую предрасположенность при планировании индивидуализированных терапевтических и реабилитационных мероприятий. Разработанные методические рекомендации «Иммунологические события на ранних этапах ВИЧ-инфекции», «Иммуногенетический мониторинг пациентов с ВИЧ-инфекцией» утверждены на Ученом совете СамГМУ (протокол №5 от 27 декабря 2023 г.), внедрены в практическую деятельность Самаркандского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 06/01/2025, Кашкадарьинского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №01/t от 08/01/2025 и Навоийского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 23/01/2025; *социальная эффективность:* учет генетической предрасположенности при планировании индивидуализированных терапевтических и реабилитационных мероприятий позволяет значительно повысить качество жизни пациентов с ВИЧ, снижая частоту осложнений и улучшая клинические исходы. Персонализированный подход способствует сокращению инвалидности и ускоряет возвращение пациентов к активной социальной жизни. Это также снижает уровень стигматизации, так как пациенты получают более эффективное и соответствующее их состоянию лечение, что способствует их социальной интеграции и вовлечению в общественную деятельность; *экономическая эффективность:* внедрение генетически ориентированного подхода позволяет достичь значительной экономической выгоды. Применение индивидуализированных терапевтических стратегий снижает частоту госпитализаций и осложнений, что в свою очередь снижает расходы на длительное лечение и реабилитацию. Ожидается, что экономия составит 1500000 сум на одного пациента за счёт сокращения ненужных госпитализаций и оптимизации назначения препаратов, что значительно улучшает экономическую эффективность лечения. *Заключение:* результаты исследования, подтверждающие ассоциацию между полиморфизмом гена HLA-DRA (rs8084) и развитием ВИЧ-инфекции, открывают новые возможности для персонализированного подхода в терапии и реабилитации пациентов с ВИЧ. Это позволит не только улучшить качество жизни пациентов, но и достичь существенных экономических выгод за счёт оптимизации медицинских процессов, что способствует повышению общей эффективности системы здравоохранения в Республике Узбекистан.

третья научная новизна: впервые в контексте ВИЧ-инфекции изучена взаимосвязь генотипов HLA-DRA (rs8084) с клиническими проявлениями заболевания, прогрессированием ВИЧ-инфекции, уровнями CD4 и возрастными характеристиками пациентов, что позволяет прогнозировать течение заболевания с учётом генетических факторов. Разработанные методические рекомендации «Иммунологические события на ранних этапах ВИЧ-инфекции», «Иммуногенетический мониторинг пациентов с ВИЧ-инфекцией» утверждены на Ученом совете СамГМУ (протокол №5 от 27 декабря 2023 г.), внедрены в

практическую деятельность Самаркандского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 06/01/2025, Кашкадарьинского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №01/t от 08/01/2025 и Навоийского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 23/01/2025; *социальная эффективность*: прогнозирование течения заболевания на основе генотипа способствует более точному выбору лечебных и реабилитационных стратегий, что улучшает качество жизни пациентов и снижает уровень инвалидности. Это позволяет пациентам более эффективно интегрироваться в общество и поддерживать активный образ жизни; *экономическая эффективность*: генетическая диагностика и прогнозирование течения заболевания позволяют оптимизировать лечебные схемы, что снижает частоту осложнений и госпитализаций, обеспечивая экономию в 1200000 сум на одного пациента за счет улучшения управления ресурсами и более эффективного лечения. *Заключение*: изучение взаимосвязи генотипов HLA-DRA с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции открывает новые перспективы для персонализированного подхода в лечении, что способствует улучшению здоровья пациентов и повышению экономической эффективности системы здравоохранения.

четвертая научная новизна: впервые установлена роль экспрессии интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1) в иммунном ответе и прогрессировании ВИЧ-инфекции, что открывает новые возможности для разработки молекулярно-генетических маркеров для персонализированного подхода в терапии и реабилитации. Разработанные методические рекомендации «Иммунологические события на ранних этапах ВИЧ-инфекции», «Иммуногенетический мониторинг пациентов с ВИЧ-инфекцией» утверждены на Ученом совете СамГМУ (протокол №5 от 27 декабря 2023 г.), внедрены в практическую деятельность Самаркандского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 06/01/2025, Кашкадарьинского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №01/t от 08/01/2025 и Навоийского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 23/01/2025; *социальная эффективность*: введение молекулярно-генетических маркеров для прогнозирования иммунного ответа и прогрессирования заболевания позволяет индивидуализировать лечение, улучшая его эффективность и качество жизни пациентов. Это способствует снижению уровня инвалидности, ускоряет восстановление и снижает психологическую нагрузку на пациентов, улучшая их социальную интеграцию; *экономическая эффективность*: использование интерферон-стимулированных генов как маркеров для персонализированного лечения снижает количество необоснованных вмешательств и госпитализаций, что приводит к экономии в 1000000 сум на одного пациента за счёт более точного выбора терапевтических подходов и эффективного использования медицинских ресурсов. *Заключение*: роль экспрессии интерферон-стимулированных генов в прогрессировании ВИЧ-инфекции открывает новые перспективы для персонализированного лечения, что не только улучшает клинические результаты, но и способствует значительному улучшению экономической и социальной эффективности здравоохранения.

пятая научная новизна: на основе молекулярных механизмов иммунной активации разработана инновационная реабилитационная программа,

направленная на улучшение клинических исходов и повышение качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, что представляет собой новый подход к медицинской реабилитации в условиях хронической вирусной инфекции. Разработанные методические рекомендации «Иммунологические события на ранних этапах ВИЧ-инфекции», «Иммуногенетический мониторинг пациентов с ВИЧ-инфекцией» утверждены на Ученом совете СамГМУ (протокол №5 от 27 декабря 2023 г.), внедрены в практическую деятельность Самаркандского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 06/01/2025, Кашкадарьинского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №01/t от 08/01/2025 и Навоийского Областного центра по борьбе со СПИДом приказом №3 от 23/01/2025; *социальная эффективность*: разработка инновационной реабилитационной программы значительно улучшает качество жизни пациентов с ВИЧ, ускоряет восстановление после терапии, снижает инвалидность и улучшает их психо-социальное благополучие. Это способствует лучшей социальной интеграции пациентов, снижая уровень стигматизации и предоставляя возможности для активного участия в жизни общества; *экономическая эффективность*: внедрение инновационной реабилитационной программы позволяет снизить расходы на длительное лечение и госпитализацию, улучшая клинические результаты при меньших затратах на медицинское вмешательство. Ожидаемая экономия составляет 1200000 сум на одного пациента за счёт сокращения потребности в частых госпитализациях и более быстрого восстановления функционального состояния пациентов. *Заключение*: разработанная реабилитационная программа, основанная на молекулярных механизмах иммунной активации, открывает новые возможности для повышения эффективности лечения ВИЧ и улучшения качества жизни пациентов. Этот подход не только способствует улучшению медицинских результатов, но и оказывает положительное воздействие на экономику здравоохранения и социальную интеграцию пациентов.

Апробация научных результатов. Результаты проведённых исследований были представлены и обсуждены на 7 научно-практических конференциях, включая 4 международных и 3 республиканские, где они получили высокую оценку научного сообщества и практических специалистов в области ВИЧ-инфекции и молекулярной медицины.

Публикации научных результатов. По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, из которых 12 представлены в виде журнальных статей в республиканских и в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, списка использованных источников. В работе шесть глав, каждая из которых логически и тематически связана с основными разделами исследования. Объем диссертации составляет 186 страниц, включая 39 рисунка и таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «Проблемы ВИЧ-инфекции и современные методы её диагностики и лечения» диссертации представлен обзор литературы, в котором рассматриваются актуальные данные о распространении ВИЧ-инфекции, глобальные вызовы и социально-экономические проблемы, связанные с её распространением, анализируются основные молекулярные и иммунологические процессы, происходящие в организме при ВИЧ-инфекции, и их роль в патогенезе заболевания, обсуждаются новейшие подходы к лечению ВИЧ, включая инновационные методы терапии и перспективы дальнейших исследований в этой области.

Во второй главе «Материал и методы исследования» диссертации представлено подробное описание используемых материалов, методов и процедур, применённых в ходе исследования.

В соответствии с поставленными целью и задачами было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 357 пациентов, инфицированных ВИЧ, в период с 2022 по 2025 годы. Исследование осуществлялось на базе клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом Республики Узбекистан. Объектом исследования являлись пациенты с подтверждённой ВИЧ-инфекцией 1-го типа, находящиеся под постоянным наблюдением и добровольно предоставившие информированное согласие на участие. Контрольную группу составили 233 практически здоровых лиц. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 14 лет и наличие лабораторно подтверждённой острой стадии ВИЧ-инфекции. В общей выборке пациентов женщины составили 166 человек (46,5%), мужчины - 191 человек (53,5%), при соотношении полов 1:1,15.

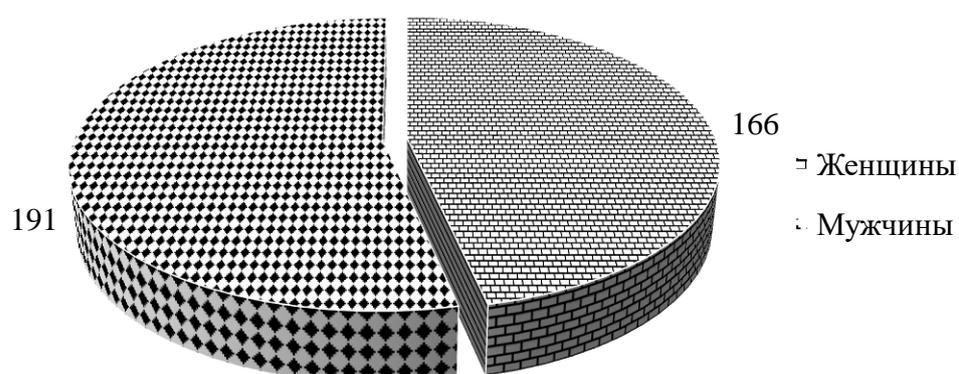


Рис. 1. Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией по полу

Информация о стадии заболевания, возрастных характеристиках пациентов с ВИЧ-инфекцией на момент обследования представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией по стадиям заболевания и возрастным группам

Стадия заболевания	Возрастные группы n=357			
	14-25 лет	25-35 лет	35-60 лет	60 лет ≤
Стадия I (n=38)	n=12	n=13	n=13	-
Стадия II (n=46)	n=14	n=13	n=19	-
Стадия III (n=133)	n=28	n=24	n=25	n=56
Стадия IV (n=140)	n=46	n=14	n=25	n=55

Все пациенты получали различные схемы антиретровирусной терапии (АРВТ) в соответствии с индивидуальными клиническими показаниями и находились под регулярным динамическим наблюдением. Клинико-лабораторное обследование проводилось с периодичностью не менее 3–4 раз в год для оценки эффективности терапии, мониторинга иммунологического статуса и своевременной коррекции лечебно-реабилитационных мероприятий.

Для решения поставленной цели и задач проводилось комплексное клиническое, функциональное, специальное лабораторное-ИФА, ПЦР обследование пациентов с диагнозом ВИЧ 1-го типа. Для решения поставленных задач проведено обследование больных с ВИЧ-инфекцией с использованием клинических и лабораторных методов, иммунологических (определение количества CD4+ лимфоцитов в крови), молекулярно-биологических (вирусная нагрузка ВИЧ), молекулярно-генетических исследований (типирование генов HLA II класса (локус DRA), определение уровней экспрессии ИСГ - ADAR1, MX2, IFTM1) в мононуклеарных клетках периферической крови, выделенных от всех участников, проведена количественная ПЦР с обратной транскрипцией RT-qPCR.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием современного программного обеспечения (GraphPad Prism), с вычислением среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m), критерия Стьюдента (t), вероятность ошибки (p), коэффициента корреляции Пирсона (r). При генетических исследованиях вычисляли критерий - χ^2 , PValue, RR-относительный риск, EF-показатель этиологической фракции и RF-показатель превентивной фракции.

В третьей главе диссертации «**Клинико-иммунологические особенности течения ВИЧ-инфекции и существующие подходы к комплексной медицинской и психосоциальной реабилитации пациентов**» представлены результаты анализа клинико-лабораторных данных пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, включённых в исследование. В данной главе подробно проанализированы особенности путей инфицирования ВИЧ, распределение пациентов по стадиям заболевания и возрастным категориям, а также представлены данные об уровне вирусной нагрузки и количественных показателях иммунного статуса, определяемых по числу CD4+ лимфоцитов. Особое внимание уделено оценке клинических проявлений ВИЧ-1-инфекции, их

распространённости среди обследованных пациентов, а также установлению взаимосвязи между выраженностью симптомов и стадией иммунодефицита.

Анализ эпидемиологических данных показал, что среди обследованных пациентов с ВИЧ-1-инфекцией доминирующим путем передачи вируса являлся половой, который был установлен у 343 (96,1%) пациентов. Парентеральный путь инфицирования диагностирован у 6 (1,7%) человек. В 8 (2,2%) случаях путь передачи ВИЧ-1-инфекции определить не представилось возможным вследствие отсутствия достоверной информации в анамнезе. Следовательно, половой путь передачи ВИЧ представляет собой основной фактор распространения инфекции среди обследованных пациентов. В то же время парентеральный путь заражения и случаи с неопределённым источником требуют более детального исследования и разработки дополнительных профилактических стратегий.

Данные о вирусной нагрузке у 357 пациентов с ВИЧ-1 показывают следующие результаты: 1,7% пациентов имеют неопределённый уровень вирусной нагрузки, 3,1% пациентов имеют вирусную нагрузку выше 1 000 копий/мл, что указывает на относительно высокую активность вируса. Наибольшее количество пациентов (28%) имеют вирусную нагрузку в диапазоне от 1 000 до 10 000 копий/мл, что отражает средний уровень вирусной активности. 26,6% пациентов имеют вирусную нагрузку от 10 000 до 100 000 копий/мл, что свидетельствует о более выраженной активности вируса. 17,1% пациентов имеют вирусную нагрузку от 100 000 до 500 000 копий/мл, а 9,5% — от 500 000 до 1 000 000 копий/мл, что указывает на высокую степень вирусной активности. Наконец, 14% пациентов имеют вирусную нагрузку выше 1 000 000 копий/мл, что указывает на крайне высокую вирусную активность. Большинство пациентов в исследуемой группе имеют умеренную или высокую вирусную нагрузку, что подчёркивает необходимость эффективного контроля заболевания и применения антиретровирусной терапии для предотвращения его прогрессирования.

Таблица 2

Вирусная нагрузка у ВИЧ-инфицированных

Концентрация РНК ВИЧ копий/мл крови	ВИЧ-инфицированные (n=357)
неопределено	6 - (1,7%)
1 000 >	41 - (3,1%)
1 000-10 000	100 - (28%)
10 000-100 000	95 - (26,6%)
100 000-500 000	61 - (17,1%)
500 000-1 000 000	34 - (9,5%)
1 000 000 <	50 - (14%)

Уровень иммуносупрессии, определяемый по количеству CD4+ лимфоцитов в крови обследуемых больных ВИЧ-1-инфекцией, отражает степень ослабления иммунной системы и является важным показателем для

планирования дальнейшей терапии и мониторинга состояния здоровья пациентов.

В группе с уровнем CD4+ лимфоцитов ≤ 500 кл/мкл находится 102 пациента (28,5% от общей выборки), что указывает на значительное ослабление иммунной системы и служит маркером прогрессирования заболевания. Пациенты с таким уровнем CD4+ требуют интенсивной антиретровирусной терапии для контроля вирусной нагрузки и улучшения иммунного ответа. В группе с количеством CD4+ лимфоцитов в диапазоне 350-500 кл/мкл наблюдаются 81 пациент (22,69% от общей группы). Это свидетельствует о умеренной степени иммуносупрессии, когда иммунная система ослаблена, но сохраняет некоторую способность противостоять инфекциям. Для этой группы пациентов необходима активная терапия для поддержания и восстановления иммунного статуса.

Таблица 3

Уровень иммуносупрессии CD4+ в обследованной группе больных ВИЧ-инфекцией

Количество CD4+ кл/мкл	Основная группа (n=357)
500 кл/мкл <	102 – (28,5%)
350-500 кл/мкл	81 – (22,69%)
200-350 кл/мкл	78 – (21,85%)
200 кл/мкл >	96 – (26,89%)

У 76 пациентов (21,85% от выборки) уровень CD4+ лимфоцитов составляет 200-350 кл/мкл, что указывает на выраженную иммуносупрессию. Пациенты с таким уровнем подвержены высокому риску инфекционных осложнений, включая оппортунистические инфекции. Для таких больных требуется немедленная корректировка лечения и усиленная терапия для предотвращения прогрессирования заболевания. Наконец, 96 пациентов (26,89% от общей группы) имеют уровень CD4+ лимфоцитов ≤ 200 кл/мкл, что соответствует критически низкому уровню иммунной активности и сильной иммуносупрессии. Пациенты с таким уровнем находятся в группе повышенного риска тяжелых инфекций и требуют агрессивной антиретровирусной терапии, а также регулярного мониторинга состояния здоровья для предотвращения развития осложнений.

Представленные данные свидетельствуют о значительном разнообразии уровней иммуносупрессии среди больных ВИЧ-1. Большинство пациентов имеют уровень CD4+ лимфоцитов ниже 200 кл/мкл, что подчеркивает необходимость своевременного и индивидуализированного подхода к лечению, с учетом степени ослабления иммунной системы для оптимизации медицинской помощи и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания.

Клиническое течение ВИЧ-1-инфекции у обследованных пациентов характеризовалось наличием выраженных нарушений со стороны иммунной системы, симптомов острой ВИЧ-инфекции, которая сопровождается различными проявлениями и развитием вторичных заболеваний различной этиологии и тяжести. Так, снижение массы тела, являющееся характерным

клиническим проявлением ВИЧ-инфекции, было зафиксировано у 48% пациентов в возрасте 14–25 лет, у 80,8% - в группе 25–35 лет, у 78,57% - в группе 35–60 лет и у 54,5% - у пациентов старше 60 лет. Потеря массы тела отражает нарушения метаболических процессов и иммунного гомеостаза.

Диарейный синдром встречался у 40% пациентов в группе 14–25 лет, у 72,6% - в группе 25–35 лет, у 75% - среди лиц 35–60 лет и у 47,3% - у пациентов старше 60 лет. Частота этого симптома свидетельствует о его важности как клинического маркера ВИЧ-инфекции, связанного с поражением пищеварительного тракта как вирусной, так и вторичной бактериальной флорой.

Сопутствующая вирусная инфекция, в частности вирусные гепатиты, выявлялась с разной частотой в зависимости от возраста. Так, ВГС был диагностирован у 12% пациентов в группе 14–25 лет, у 42% - в группе 25–35 лет, у 8% - среди лиц 35–60 лет и у 6% - у пациентов старше 60 лет. ВГВ был зафиксирован у 14%, 24%, 4% и 4% соответственно. ВГА диагностирован у 2% пациентов в возрастной группе 14–25 лет, а ВГД - у 4% в группе 25–35 лет и у 2% в группе 35–60 лет. Гепатомегалия была зафиксирована у 22% пациентов в возрасте 14–25 лет, у 42,4% - в группе 25–35 лет, у 32,1% - в группе 35–60 лет и у 3,63% - у пациентов старше 60 лет. Поражение печени обусловлено как прямым действием ВИЧ, так и сопутствующими вирусными инфекциями.

Гематологические изменения у ВИЧ-инфицированных, анемия была диагностирована у 16% пациентов в возрастной группе 14–25 лет, у 20,5% - в группе 25–35 лет, у 39,3% - среди пациентов 35–60 лет и у 25,5% - у лиц старше 60 лет. Данный синдром обусловлен негативным воздействием вируса на костный мозг, что приводит к нарушению процессов гемопоэза. Тромбоцитопения была выявлена у 4% пациентов в возрастной группе 14–25 лет, у 4,1% — в группе 25–35 лет, у 7,14% - в группе 35–60 лет и у 10,9% — у пациентов старше 60 лет. Снижение уровня тромбоцитов ассоциируется с угнетением кроветворной функции и активацией иммунных и аутоиммунных механизмов повреждения.

ВИЧ-энцефалопатия диагностировалась у 11% пациентов в возрастной группе 14–25 лет, у 14,3% - в группе 25–35 лет, у 16,07% - в группе 35–60 лет и у 16,3% - у пациентов старше 60 лет. Развитие данного состояния связано как с нейротоксическим действием вируса, так и с побочными эффектами антиретровирусной терапии.

ДКМП наблюдалась у 12% пациентов в группе 14–25 лет, у 13,6% - в группе 25–35 лет, не регистрировалась у пациентов 35–60 лет и выявлялась у 10,9% лиц старше 60 лет. Развитие кардиомиопатии, вероятно, обусловлено как непосредственным влиянием ВИЧ на миокард, так и последствиями вторичных инфекций и лекарственной терапии.

Дерматозы (пятнисто-папулезные, уртикарные, петехиальные высыпания на коже и слизистых) наблюдались у 22% пациентов в возрастной группе 14–25 лет, у 42% — в группе 25–35 лет, у 18% - в группе 35–60 лет и у 14% - у пациентов старше 60 лет. Дерматологические проявления

обусловлены иммунной дисфункцией и повышенной восприимчивостью к оппортунистическим инфекциям.

Следовательно, клиническое течение ВИЧ-инфекции у пациентов различного возраста сопровождается широким спектром патологических состояний, включая анемию, тромбоцитопению, энцефалопатию, кардиомиопатию, диарейный синдром, лихорадку, рецидивирующие инфекции, сопутствующие вирусные гепатиты, гепатомегалию, потерю массы тела и дерматозы. Наблюдаемые клинические проявления отражают степень иммунного истощения и нарушение функций жизненно важных органов и систем, требующие своевременной диагностики и комплексного терапевтического подхода.

Далее, в ходе исследования нами был проведён анализ численности пациентов, признанных инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции, в зависимости от стадии заболевания. Согласно полученным данным, инвалидизация преимущественно отмечается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. При I–III стадиях число пациентов, оформивших инвалидность, минимально либо вовсе отсутствует, что указывает на компенсированное течение заболевания на этих этапах (табл.4.).

Таблица 4

Инвалидность вследствие ВИЧ-инфекции

Стадия заболевания	Общее количество пациентов	Число инвалидов	% инвалидности в группе
Стадия I	38	0	0%
Стадия II	46	1	2,17%
Стадия III	133	12	9,02%
Стадия IV	140	65	46,43%
Итого	357	78	21,84%

Наиболее высокая частота установления инвалидности была зарегистрирована среди пациентов с IV стадией заболевания, что обусловлено выраженной иммунной недостаточностью, множественными органными поражениями и развитием стойких функциональных нарушений.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что инвалидизация при ВИЧ-инфекции имеет чёткую зависимость от стадии заболевания и уровня иммунного истощения. На ранних стадиях патологии число инвалидов минимально, тогда как на IV стадии количество пациентов, признанных инвалидами, достигает почти половины от подгруппы, что обусловлено тяжестью клинических проявлений, множественными органными поражениями и выраженными нарушениями жизненно важных функций. Однако следует отметить недостаточную систематизацию и недооценку вопросов, касающихся своевременного освидетельствования лиц с ВИЧ-инфекцией на предмет установления инвалидности, в том числе с учётом степени утраты профессиональной трудоспособности.

В этих условиях особую значимость приобретает поэтапный, комплексный и индивидуализированный подход к медицинской и психосоциальной реабилитации пациентов с ВИЧ-инфекцией. Включение

реабилитационных мероприятий в непрерывное ведение больных позволит замедлить прогрессирование патологических процессов, сохранить функциональную активность и социальную адаптацию, а также существенно повысить качество жизни. Разработка и внедрение программ, ориентированных не только на клиническое лечение, но и на восстановление трудового и бытового потенциала пациентов, должны стать неотъемлемой частью современной стратегии борьбы с последствиями ВИЧ-инфекции.

В четвертой главе «Молекулярно-генетические механизмы влияющие на развитие ВИЧ-инфекции» диссертации описаны результаты анализа ассоциации генетических факторов с прогрессированием заболевания. Изучение полиморфизма гена HLA-DRA у лиц, инфицированных ВИЧ, представляет значительный интерес, поскольку развитие ВИЧ-инфекции непосредственно связано с активностью Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток иммунной системы.

Таблица 5

Распределение частот аллелей и генотипов гена HLA-DRA (rs8084) у здоровых лиц и ВИЧ-инфицированных пациентов узбекской популяции

Аллель/ Генотип	ВИЧ- инфицированные пациенты n=63	Контроль n=83	χ^2	RR (95%CI)
C	97-76,98%	160-96,38%	25.558 (p=0,001)	0.05 >0.125> 0.313
T	29-23,01%	6-3,61%		3.195 >7.973>19.896
C/C	45-71,3%	77-93,3%	11.877 (p=0.000568)	0.072 >0.195>0.527
C/T	7-11,4%	6-6,6%	0.665 (p=0.414634)	0.511 >1.604> 5.033
T/T	11-17,3%	0-0%	15.673 (p=0.001)	2.11 >36.58 > 633.95

В таблице 5 представлены данные о распределении частот аллелей и генотипов гена HLA-DRA (rs8084) среди ВИЧ-инфицированных пациентов и здоровых лиц узбекской популяции. Анализ показал, что аллель С встречается значительно реже у больных ВИЧ (76,98%), по сравнению с контрольной группой (96,38%). Различие является статистически значимым ($\chi^2=25,558$; $p<0,001$), однако значение отношения рисков (RR=0,125; 95%CI: 0,05–0,313) указывает на слабое защитное влияние этого аллеля. В то же время аллель Т значительно чаще встречался у пациентов с ВИЧ (23,01%), чем у здоровых лиц (3,61%). Статистическая значимость подтверждается высокими значениями RR = 3,195 (95% CI: 7,973–19,896), что свидетельствует о сильной связи данного генотипа с риском инфицирования.

При анализе конкретных комбинаций генотипов установлено, что частота C/C значительно выше в контрольной группе (93,3%) по сравнению с группой ВИЧ-инфицированных (71,3%) ($\chi^2=11,877$; $p=0,000568$), что указывает на его возможную защитную роль. Генотип T/T, напротив, гораздо чаще встречался среди пациентов и значительно реже - в контрольной группе, что подтверждается значимыми статистическими показателями ($\chi^2=15,673$; $p=0,001$) и высоким

значением $RR=36,58$ (95%CI: 2,11–633,95), что говорит о его возможной ассоциации с развитием ВИЧ-инфекции.

Таким образом, полученные данные подтверждают возможную связь полиморфизма HLA-DRA rs8084 с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции. Особенно значимым является выявленная ассоциация генотипа Т/Т с повышенным риском заболевания, что подчеркивает его потенциальную роль в патогенезе и значимость дальнейших исследований для уточнения механизмов иммунного ответа и разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению ВИЧ.

В проведенном исследовании проанализированы уровни CD4% у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от генотипа HLA-DRA rs8084. Полученные данные (табл. 6) показали, что генетический полиморфизм гена HLA-DRA имеет выраженное влияние на уровень CD4% у инфицированных лиц.

Таблица 6

Взаимосвязь полиморфизма HLA-DRA с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Генотипы HLA-DRA n=63	Возраст	Стадия ВИЧ	CD4% ВИЧ- инфицированных n=143	CD4% контрольной группы n=83	p
C/C n=45	18-65	I-IV	17,4±2,4**	34,8±0,21	p≤0,01
C/ T n=7	14-65	II-IV	16,5±3,2**	31,7±0,18	p≤0,01
T/T n=11	18-59	II-III	14,8±2,1**	-	p≤0,01

*Примечание: **p≤0,01 по сравнению с контрольной группой и с исследуемыми группами*

У носителей гомозиготного генотипа C/C средний уровень CD4% составил 17,4±2,4%, что значительно ниже показателей здоровых лиц той же группы (34,8±0,21%) и указывает на влияние ВИЧ-инфекции на иммунный статус даже при наличии потенциально "защитного" генотипа. Гетерозиготные носители C/T на II–IV стадиях заболевания демонстрировали еще более низкие значения CD4% (16,5±3,2%) по сравнению с контрольной группой (31,7±0,18%), что также оказалось статистически значимым (p≤0,01). Особое внимание заслуживает генотип T/T, который был выявлен исключительно у ВИЧ-инфицированных пациентов. Средний уровень CD4% у этих пациентов составлял 14,8±2,1%, что свидетельствует о наименьшем уровне иммунной защиты по сравнению с другими генотипами, особенно на продвинутых стадиях заболевания.

Результаты исследования подтверждают наличие четкой взаимосвязи между полиморфизмом HLA-DRA rs8084 и уровнем CD4% у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Генотип C/C ассоциируется с относительно более высоким уровнем CD4% по сравнению с генотипами C/T и T/T, что позволяет предположить его защитную роль в прогрессировании заболевания. Напротив, носители T/T характеризуются минимальным уровнем CD4%, что может указывать на высокую восприимчивость к ВИЧ-инфекции и тяжелое клиническое течение. Данные выводы подчеркивают значимость учета генетических факторов при оценке иммунного статуса ВИЧ-инфицированных пациентов и подтверждают

перспективность использования полиморфизма HLA-DRA в качестве дополнительного критерия для прогноза течения заболевания и выбора индивидуальной терапевтической стратегии.

В пятой главе диссертации «Регуляция ингибирования ВИЧ через интерферон-стимулированные гены MX2, IFNM1, ADAR1» представлены результаты исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе естественного ограничения репликации вируса иммунодефицита человека. В фокусе исследования находились гены MX2, IFNM1 и ADAR1, которые играют ключевую роль в противовирусном иммунном ответе, активируемом интерферонами.

Таблица 7

**Результаты экспрессии генов
MX2, IFNM1, ADAR1 у ВИЧ-инфицированных**

Гены	Количество копий генов	Количества копий генов GUSB	Показатели экспрессии гена	Уровень экспрессии по отношению к GUSB
MX2				
Контрольная группа n=87	60,1±12,3	165,8±7,4**	0,36	1,9
ВИЧ-инфицированные n=157	113,8±8,6	165,8±7,4	0,68	
IFNM1				
Контрольная группа n=87	489±11,5	1841,3±8,7**	0,3	2,5
ВИЧ-инфицированные n=157	1391±18,2	1841,3±8,7	0,73	
ADAR1				
Контрольная группа n=87	28861±15,7	46657±11,3**	0,618	1,59
ВИЧ-инфицированные n=157	45770,78±17,8	46657±11,3	0,98	

*Примечание: **p≤0,001 по сравнению со сравниваемой группой*

Согласно данным табл. 7, у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией выявлено значительное повышение уровня экспрессии всех трёх исследуемых генов по сравнению с контрольной группой. Так, количество копий гена MX2 у ВИЧ-инфицированных составило 113,8±8,6, в то время как в контрольной группе этот показатель был 60,1±12,3, что свидетельствует о достоверном увеличении экспрессии (p≤0,001). Относительный уровень экспрессии по отношению к контрольному гену GUSB также продемонстрировал рост — 0,68 у ВИЧ-инфицированных против 0,36 в контрольной группе. Эти данные указывают на активацию гена MX2, что подтверждает его роль в ограничении репликации вируса, поскольку белок MX2, взаимодействуя с нуклеокапсидом ВИЧ, препятствует его транспортировке в ядро клетки.

Показатели экспрессии гена IFNM1 также продемонстрировали выраженное увеличение у ВИЧ-инфицированных пациентов: $1391 \pm 18,2$ против $489 \pm 11,5$ в контрольной группе ($p \leq 0,001$). Уровень экспрессии по отношению к GUSB в группе больных составил 0,73, что значительно выше, чем в контроле (0,3). Такие изменения свидетельствуют об активации интерферон-опосредованных путей, поскольку IFNM1 кодирует интерферон- α , играющий ключевую роль в запуске противовирусных защитных механизмов и активации других интерферон-стимулируемых генов.

Экспрессия гена ADAR1 у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией также оказалась значительно выше: количество копий составило $45770,78 \pm 17,8$ против $28861 \pm 15,7$ в контрольной группе ($p \leq 0,001$). Относительный уровень экспрессии по отношению к GUSB увеличился с 0,618 в контрольной группе до 0,98 у ВИЧ-инфицированных пациентов. Это указывает на вовлечённость гена ADAR1 в посттранскрипционную регуляцию, в частности, в процесс редактирования РНК, что способствует стабилизации вирусной и клеточной РНК в условиях вирусной нагрузки и может ограничивать репликацию ВИЧ.

Полученные результаты подтверждают, что активация интерфероновых путей, в том числе усиленная экспрессия генов MX2, IFNM1 и ADAR1, является важным звеном врождённого иммунного ответа организма на ВИЧ-1 инфекцию. Особенно значимым представляется выявленное повышение экспрессии MX2 и IFNM1, что свидетельствует об их ведущей роли в первичном противовирусном ответе и ограничении вирусной репликации. Увеличенная экспрессия ADAR1 также подтверждает его участие в стабилизации клеточного ответа на вирусную инфекцию, несмотря на несколько менее выраженный вклад по сравнению с другими двумя генами.

Таким образом, результаты исследования подчёркивают значимость интерферон-опосредованных механизмов как ключевого элемента в иммунной защите от ВИЧ. Полученные данные открывают новые перспективы для поиска терапевтических подходов, направленных на активацию этих эндогенных защитных путей, что в перспективе может повысить эффективность лечения и улучшить клинические исходы у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В целях оценки эффективности антиретровирусной терапии и особенностей противовирусного ответа организма нами была проведена оценка экспрессии интерферон-стимулируемых генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у ВИЧ-1 инфицированных пациентов в зависимости от стадии заболевания и схемы антиретровирусной терапии (АРТ).

Полученные результаты представлены в таблице 8. Экспрессия данных генов рассчитывалась в относительных единицах по отношению к контрольному гену GUSB.

В таблице представлены результаты исследования экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, получающих различные схемы антиретровирусной терапии (АРТ) на различных стадиях заболевания. Эти гены были выбраны для оценки активности противовирусных механизмов и

иммунного ответа организма, поскольку они играют ключевую роль в борьбе с вирусной инфекцией.

Таблица 8

Экспрессия генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у ВИЧ-1 инфицированных пациентов в зависимости от стадии и схемы АРТ

Стадия заболевания	Схема АРТ	CD4% (кл/мкл)	MX2	IFNM1	ADAR1
I стадия	TDF + 3TC (или FTC) + DTG	~500	1,9	4,5	2,9
II стадия	TDF + 3TC (или FTC) + DTG	350-500	2,1	3,7	2,6
II стадия	AZT + 3TC или TDF + 3TC (или FTC)	350-500	1,6	2,7	2,1
III стадия	AZT + 3TC + DTG	200-350	0,98	1,1	0,4
III стадия	TDF + 3TC (или FTC) + DTG	200-350	1,2	0,5	0,2
IV стадия	TDF + 3TC + DTG	≤200	0,98	1,1	0,4

Примечание: TDF — тенофовир; 3TC — ламивудин; FTC — эмтрицитабин; AZT — зидовудин; DTG — долутегравир. Показатели экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 приведены в относительных единицах, нормированных по отношению к экспрессии контрольного гена GUSB (β -глюкуронидаза). Данные отражают средний уровень экспрессии для каждой группы пациентов на разных стадиях заболевания и в зависимости от схемы антиретровирусной терапии.

На I стадии заболевания (CD4+ более 500 кл/мкл) у пациентов, получающих схему АРТ TDF + 3TC (или FTC) + DTG, экспрессия MX2 составила 1,9, что указывает на высокую активность этого гена и эффективное подавление вирусной репликации. Экспрессия IFNM1 в данной группе была на уровне 4,5, что является максимальным значением среди всех генов и свидетельствует о выраженном антивирусном иммунном ответе. Экспрессия ADAR1 составляла 2,9, что также подтверждает активность механизма редактирования РНК и поддержание клеточной защиты от инфекции.

На II стадии заболевания (CD4+ от 350 до 500 кл/мкл) при применении той же схемы терапии TDF + 3TC (или FTC) + DTG экспрессия MX2 немного повысилась до 2,1, что также свидетельствует о продолжении эффективной антивирусной активности. Экспрессия IFNM1 была зарегистрирована на уровне 3,7, что подтверждает активность антивирусных механизмов. Экспрессия ADAR1 составила 2,6, что демонстрирует активное участие этого гена в защите клеток от вирусной репликации.

В группе пациентов, получающих АРТ второго ряда (AZT + 3TC или TDF + 3TC (или FTC)), при уровне CD4+ от 350 до 500 кл/мкл экспрессия MX2 составила 1,6, что несколько ниже, чем при первой схеме терапии, но все еще указывает на присутствие антивирусного ответа. Экспрессия IFNM1 в этой группе составила 2,7, что подтверждает активность иммунных механизмов, хотя и на более низком уровне по сравнению с первой схемой терапии. Экспрессия

ADAR1 была равна 2,1, что также свидетельствует о достаточно хорошей активности этого гена.

На III стадии заболевания (CD4+ от 200 до 350 кл/мкл) у пациентов, получающих схему AZT + ЗТС + DTG, экспрессия MX2 составила 0,98, что является значительно более низким показателем, чем на предыдущих стадиях. Это может свидетельствовать о снижении активности антивирусных механизмов в условиях прогрессирования заболевания. Экспрессия IFNM1 равнялась 1,1, что также является низким значением и указывает на ослабление иммунного ответа. Экспрессия ADAR1 была 0,4, что свидетельствует о слабой активности данного гена в условиях ослабленного иммунного ответа.

При применении схемы TDF + ЗТС (или FTC) + DTG на III стадии, экспрессия MX2 увеличилась до 1,2, что указывает на улучшение антивирусной активности, но все же остается ниже, чем на более ранних стадиях. Экспрессия IFNM1 в этой группе составила 0,5, что является низким значением, а ADAR1 составил 0,2 — наименьшее значение среди всех схем лечения, что подтверждает ослабление редактирования РНК вируса и снижение антивирусной активности.

На IV стадии заболевания (CD4+ менее 200 кл/мкл), где наблюдается прогрессирование болезни и развитие СПИДа, экспрессия всех исследуемых генов остается на минимальном уровне: MX2 — 0,98, IFNM1 — 1,1, ADAR1 — 0,4, что подтверждает ослабление иммунной системы и низкую активность антивирусных механизмов.

Таким образом, MX2 является наиболее чувствительным геном для оценки эффективности АРТ, так как экспрессия MX2 показала наибольшую зависимость от стадии заболевания и схемы терапии, данный ген может быть рекомендован для использования в качестве чувствительного маркера антивирусной активности. Высокие уровни его экспрессии на ранних стадиях заболевания (I и II) свидетельствуют о высокоэффективной антивирусной реакции организма, в то время как снижение экспрессии на более поздних стадиях (III и IV) может указывать на необходимость пересмотра терапевтического подхода.

В шестой главе **«Молекулярно-генетические и иммунологические основы разработки реабилитационной программы при ВИЧ-инфекции»** диссертации представлены современные подходы к персонализированной иммунореабилитации на основе анализа молекулярных маркеров, генетической предрасположенности и иммунологического статуса пациентов. Акцент сделан на стратификацию больных в зависимости от стадии заболевания, выраженности иммуносупрессии и сопутствующих оппортунистических и соматических осложнений, с последующим обоснованием применения различных групп иммуномодуляторов.

Реабилитация ВИЧ-инфицированных пациентов требует не только устранения функциональных нарушений, но и коррекции нарушенного иммунного ответа. Полученные в ходе настоящего исследования данные о выраженной экспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ) — MX2, IFNM1, ADAR1, а также о генетической предрасположенности, связанной с полиморфизмом HLA-DRA (rs8084), позволяют сформировать научно

обоснованную стратегию иммунореабилитации, адаптированную к различным стадиям ВИЧ-инфекции.

Реабилитация пациентов с ВИЧ-инфекцией должна опираться на комплексную оценку иммунного статуса, включая уровень CD4+ лимфоцитов, вирусную нагрузку, экспрессию интерферон-стимулированных генов (ИСГ) — MX2, IFNM1, ADAR1, а также генетические маркеры, такие как полиморфизм HLA-DRA (rs8084). Данные параметры позволяют стратифицировать пациентов по степени риска прогрессирования заболевания и возникновения вторичных инфекционных и соматических осложнений, а также корректировать иммунотерапию в соответствии с индивидуальной предрасположенностью.

Генетический полиморфизм HLA-DRA влияет на экспрессию антигенов II класса МНС, что, в свою очередь, регулирует презентацию вирусных эпитопов и активацию Т-хелперов. Генотип Т/Т ассоциирован с выраженной иммуносупрессией и снижением уровня CD4+ лимфоцитов, что повышает риск развития вторичных заболеваний, включая пневмоцистную пневмонию, токсоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию, саркому Капоши, а также соматических состояний — ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии, ВИЧ-индуцированного миокардита, остеопороза, хронической болезни почек и когнитивных нарушений.

Таблица 9

Иммунологический фон и вторичные заболевания на разных стадиях ВИЧ

Стадия ВИЧ	Основные вторичные состояния	Иммунный профиль
I–II	Кандидоз полости рта, герпетические инфекции, ОРВИ; начальные формы гипертензии, астеновегетативный синдром	CD4+ > 500, IFN- α/β ↑, умеренная экспрессия ISG
III	Диарейный синдром, туберкулёз, вирусные гепатиты, токсоплазмоз; анемия, хронический пиелонефрит, нарушения липидного обмена	CD4+ 200–350, IFN-I↑, ADAR1↑, воспаление
IV	Пневмоцистная пневмония, энцефалопатия, саркома Капоши; миокардит, остеопороз, ВИЧ-нефропатия, деменция, печеночная недостаточность	CD4+ < 200, IFN-персистенция, иммуноистощение

Вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов являются неотъемлемой частью клинической картины, особенно на продвинутых стадиях заболевания. Их появление обусловлено истощением иммунной системы и высокой вирусной нагрузкой, что способствует активации латентных инфекций и развитию новых патологических процессов. Помимо оппортунистических инфекций, большое значение приобретают ВИЧ-ассоциированные соматические патологии, включая: сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, миокардит); нефропатии (ВИЧ-ассоциированная нефропатия, гломерулонефрит); гепатобилиарные поражения (в том числе коинфекция с вирусами гепатита В и С); метаболические нарушения (инсулинорезистентность, липодистрофия); костные заболевания (остеопения, остеопороз); нейрокогнитивные расстройства

(нейроСПИД, энцефалопатия). Актуальные данные современной литературы подтверждают вышеизложенные положения.

На III и IV стадиях возрастает частота тяжёлых оппортунистических инфекций и соматических осложнений, требующих комбинированного лечения, метаболической коррекции и иммунореабилитации.

Иммуномодулирующие препараты являются важным компонентом комплексной терапии при ВИЧ-инфекции, особенно на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ). Их применение целесообразно при выраженной иммуносупрессии, активации провоспалительных цитокинов и истощении CD4+ лимфоцитов.

Применение интерферонов (особенно IFN- α и IFN- β) способствует индукции ИСГ, включая MX2 и IFNM1, обладающих антивирусным эффектом. MX2, в частности, препятствует транспортировке нуклеокапсида ВИЧ в ядро клетки, нарушая ранние этапы вирусной репликации.

С другой стороны, чрезмерная экспрессия ADAR1 может приводить к угнетению врожденного иммунного ответа и увеличению репликации ВИЧ-1, поэтому его модуляция должна быть осторожной, особенно на поздних стадиях заболевания.

Иммунологическая поддержка на разных стадиях ВИЧ-инфекции должна учитывать: уровень CD4+ лимфоцитов, вирусную нагрузку, экспрессию ИСГ, генотип HLA-DRA.

На ранних стадиях (I–II) пациенты характеризуются относительной сохранностью CD4+ лимфоцитов и умеренной вирусной нагрузкой. Основной задачей является мягкая стимуляция врожденного иммунного ответа с помощью IFN-индуцирующих препаратов.

Таблица 10

Иммунореабилитационная тактика на I–II стадиях ВИЧ-инфекции

Группа препаратов	Примеры препаратов	Механизм действия
Интерфероны α и β	Реаферон-ЕС, Интрон-А	Индукция MX2, IFNM1, антивирусный эффект
Иммуномодуляторы на основе ТФ	Трансфер-фактор, Имудон	Повышение Th1-ответа, активация Т-клеток
TLR-агонисты (TLR-7, TLR-9)	Имунофан, Азоксимера бромид	Стимуляция продукции IFN-I через PRR
Нуклеотидные аналоги	Тилорон (Амиксин)	Индукция ИФН-ответа, неспецифическая активация

На более поздних стадиях заболевания (III–IV) наблюдается выраженная иммуносупрессия, уровень CD4+ < 200 кл/мкл, высокая вирусная нагрузка. Здесь необходимы препараты с гуморальной, цитокиновой и метаболической поддержкой.

Генотип T/T HLA-DRA rs8084, как показано в предыдущих главах, ассоциируется с более тяжелым течением ВИЧ-инфекции и более низким уровнем CD4+ лимфоцитов. Для носителей данного генотипа особенно важно применение препаратов с мягким и направленным действием,

способствующим восстановлению CD4+ клеток без чрезмерной стимуляции IFN-путей.

Таблица 11

Иммунореабилитационная тактика на III–IV стадиях ВИЧ-инфекции

Группа препаратов	Примеры препаратов	Механизм действия
Поликлональные иммуноглобулины	Пентаглобин, Иммуноглобулин	Поддержка гуморального иммунитета, нейтрализация циркулирующих вирусов
Цитокины (ИЛ-2, ИЛ-7)	Пролейкин (ИЛ-2)	Стимуляция пролиферации CD4+ лимфоцитов
Производные инозина	Изопринозин	Противовирусный и иммуностимулирующий эффект
Адаптогены и растительные иммуномодуляторы	Элеутерококк, Левзея	Укрепление неспецифической резистентности
Антиоксиданты и метаболические корректора	Милдронат, Элькар	Поддержка митохондриальной функции и клеточного гомеостаза

Таким образом, формирование персонализированной реабилитационной программы при ВИЧ-инфекции требует: стратификации пациентов по стадиям заболевания; учёта уровня CD4+ и вирусной нагрузки; определения генетических маркеров (HLA-DRA rs8084); анализа экспрессии ключевых ИСГ (MX2, IFNM1, ADAR1). Предлагаемая система подбора иммуномодуляторов с учетом этих параметров может повысить эффективность лечения, снизить риск инвалидизации и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заключение по диссертации на тему «Разработка реабилитационной программы лечебно-профилактических мероприятий при ВИЧ-инфекции с учетом молекулярных механизмов иммунной активации» (DSc по медицинским наукам):

1. Проведённый анализ клинико-иммунологических характеристик пациентов с ВИЧ-инфекцией выявил выраженную иммуносупрессию: у 28,5% обследованных уровень CD4⁺ лимфоцитов составил менее 500 кл/мкл, у 26,89% — менее 200 кл/мкл. Более 66% пациентов имели вирусную нагрузку выше 10 000 копий/мл, что указывает на активное вирусное размножение и необходимость своевременного назначения антиретровирусной терапии. Частота инвалидности на IV стадии ВИЧ-инфекции достигала 46,43%, тогда как на I стадии она отсутствовала, что подчёркивает прямую зависимость между выраженностью иммунодефицита и степенью утраты функциональной активности. Полученные данные свидетельствуют о необходимости усиления комплексных реабилитационных мероприятий, особенно на поздних стадиях заболевания.

2. Установлена достоверная ассоциация между полиморфизмом гена HLA-DRA (rs8084) и развитием ВИЧ-инфекции: аллель T и генотип T/T статистически значимо чаще встречались у ВИЧ-инфицированных пациентов (23,01% и 17,3% соответственно), по сравнению с контрольной группой (3,61% и 0%), что сопровождается высоким риском инфицирования (RR=36,58; 95% CI: 2,11–633,95; p=0,001).

3. Выявлена корреляция между генотипами HLA-DRA (rs8084) и различными клиническими формами ВИЧ-инфекции, степенью иммунодефицита (уровнем CD4-клеток), возрастными особенностями и темпами прогрессирования заболевания. Это подтверждает прогностическую значимость данного полиморфизма для индивидуализации ведения пациентов.

4. Впервые установлено, что уровни экспрессии интерферон-стимулированных генов MX2, IFNM1 и ADAR1 существенно варьируют у пациентов с разными клиническими формами ВИЧ-инфекции в узбекской популяции, отражая степень иммунной активации и прогрессирования заболевания. Это свидетельствует об их значимой роли в формировании иммунного ответа на фоне ВИЧ.

5. Впервые выявлена взаимосвязь между экспрессией интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1) и определёнными генотипами HLA-DRA (rs8084), что позволяет рассматривать их в качестве молекулярно-генетических маркеров с потенциалом для прогнозирования течения заболевания и выбора персонализированной терапии.

6. Установлено, что разработка персонализированной реабилитационной программы при ВИЧ-инфекции должна основываться на стратификации пациентов по стадиям заболевания и иммунному статусу с учетом генетической предрасположенности (HLA-DRA rs8084) и экспрессии интерферон-стимулированных генов (MX2, IFNM1, ADAR1), что позволяет оптимизировать применение иммуномодулирующей терапии, повысить эффективность комплексного лечения и улучшить качество жизни пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR THE AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.04/31.10.2024.Tib.102.03 AT THE SAMARKAND STATE
MEDICAL UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

KADIROV JONIBEK FAYZULLAEVICH

**DEVELOPMENT OF A REHABILITATION PROGRAM FOR
THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES IN HIV INFECTION,
TAKING INTO ACCOUNT MOLECULAR MECHANISMS OF IMMUNE
ACTIVATION**

**14.00.12 – Medical rehabilitology
14.00.36 – Allergology and immunology**

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

Samarkand–2025

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study. Development of a comprehensive rehabilitation program of therapeutic and preventive measures for the management of HIV-infected patients based on an in-depth study of the molecular mechanisms of immune activation, aimed at increasing the effectiveness of therapy, reducing the level of disability, and improving the quality of life.

The object of the study. 357 patients with a confirmed diagnosis of HIV infection residing in the territory of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research is as follows: For the first time, a comprehensive assessment of the effectiveness of existing preventive, therapeutic, and rehabilitation strategies for managing patients with HIV infection at the present stage in the Republic of Uzbekistan was conducted, which made it possible to identify the features of the clinical approach and identify gaps in existing methods, which, in turn, creates a basis for the development of improved therapeutic and rehabilitation measures;

The association between the HLA-DRA (rs8084) gene polymorphism and the development of HIV infection was revealed, which allows for consideration of genetic predisposition when planning individualized therapeutic and rehabilitation measures;

for the first time, in the context of HIV infection, the relationship between HLA-DRA (rs8084) genotypes and the clinical manifestations of the disease, the progression of HIV infection, CD4 levels, and the age characteristics of patients was studied, which allows for predicting the course of the disease, taking into account genetic factors;

For the first time, the role of interferon-stimulated gene expression (MX2, IFNM1, ADAR1) in the immune response and progression of HIV infection has been established, which opens up new opportunities for the development of molecular genetic markers for a personalized approach to therapy and rehabilitation;

Based on the molecular mechanisms of immune activation, an innovative rehabilitation program aimed at improving the clinical outcomes and quality of life of patients with HIV infection has been developed, which represents a new approach to medical rehabilitation in conditions of chronic viral infection.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the development of a comprehensive rehabilitation program of therapeutic and preventive measures for the management of patients with HIV infection based on an in-depth study of the molecular mechanisms of immune activation, aimed at increasing the effectiveness of therapy, reducing the level of disability, and improving the quality of life:

first scientific novelty: for the first time, a comprehensive assessment of the effectiveness of existing preventive, therapeutic, and rehabilitation strategies for managing patients with HIV infection at the present stage in the Republic of Uzbekistan was carried out, which made it possible to identify the features of the clinical approach and identify gaps in existing methods, which, in turn, creates a

basis for the development of improved therapeutic and rehabilitation measures. The developed methodological recommendations "Immunological Events in the Early Stages of HIV Infection," "Immunogenetic Monitoring of Patients with HIV Infection" have been approved by the Academic Council of SamSMU(protocol No. 5 dated December 27, 2023) were implemented in the practical activities of the Samarkand Regional AIDS Center by order No. 3 dated 06/01/2025, the Kashkadarya Regional AIDS Center by order No. 01/t dated 08/01/2025, and the Navoi Regional AIDS Center by order No. 3 dated January 23, 2025. social effectiveness: the implementation of the proposed strategies allows to improve the quality of life of patients with HIV, improve their medical rehabilitation, and ensure a more stable and long-term result in the fight against the disease. In particular, improving clinical outcomes and reducing the level of disability among HIV-infected patients will contribute to their social integration, reducing stigmatization, and improving psychosocial well-being. It is expected that the disability rate among patients will decrease by 15-20%, and the number of people who have returned to active work will increase by 25%;

economic efficiency: the use of developed measures and methods allows for significant economic benefits. The economic efficiency is 1,200,000 soums per patient due to optimization of existing treatment and rehabilitation processes, reduction of hospitalization duration and number of hospitalizations, as well as improvement of pharmacotherapy efficiency and reduction of treatment costs. The expected economic benefit is 500,000 soums per patient due to more rational use of medical resources, reduced hospitalization costs, and improved overall health of patients, which allows for a reduction in the frequency of complications. Conclusion: the research results and implemented methodological recommendations provide a scientific and practical basis for further improvement of approaches to the treatment, prevention, and rehabilitation of patients with HIV infection in the Republic of Uzbekistan. These measures not only contribute to improving patients' health but also have a positive impact on public health and the economy, ensuring more efficient use of healthcare resources.

second scientific novelty: an association between the HLA-DRA (rs8084) gene polymorphism and the development of HIV infection has been identified, which allows for consideration of genetic predisposition when planning individualized therapeutic and rehabilitation measures. The developed methodological recommendations "Immunological events at the early stages of HIV infection," "Immunogenetic monitoring of patients with HIV infection" were approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University (minutes No. 5 dated December 27, 2023), introduced into the practical activities of the Samarkand Regional AIDS Center by order No. 3 dated 06/01/2025, Kashkadarya Regional AIDS Center by order No. 01/t dated 08/01/2025 and Navoi Regional AIDS Center by order No. 3 dated 01/23/2025;

social effectiveness: considering genetic predisposition when planning individualized therapeutic and rehabilitation measures allows for a significant improvement in the quality of life of patients with HIV, reducing the frequency of complications and improving clinical outcomes. Personalized approach contributes

to disability reduction and speeds up patients' return to active social life. This also reduces the level of stigmatization, as patients receive more effective and appropriate treatment, which contributes to their social integration and involvement in social activities;

economic efficiency: the implementation of a genetically oriented approach allows for significant economic benefits. The use of individualized therapeutic strategies reduces the frequency of hospitalizations and complications, which in turn reduces the costs of long-term treatment and rehabilitation. It is expected that savings will amount to 1,500,000 soums per patient due to a reduction in unnecessary hospitalizations and optimization of drug prescriptions, which significantly improves the economic efficiency of treatment. Conclusion: the research results confirming the association between HLA-DRA (rs8084) gene polymorphism and HIV infection development open up new possibilities for a personalized approach in the therapy and rehabilitation of patients with HIV. This will not only improve the quality of life of patients but also achieve significant economic benefits through the optimization of medical processes, which contributes to improving the overall effectiveness of the healthcare system in the Republic of Uzbekistan.

third scientific novelty: for the first time, in the context of HIV infection, the relationship of HLA-DRA (rs8084) genotypes with the clinical manifestations of the disease, the progression of HIV infection, CD4 levels, and the age characteristics of patients was studied, which allows predicting the course of the disease taking into account genetic factors. The developed methodological recommendations "Immunological events at the early stages of HIV infection," "Immunogenetic monitoring of patients with HIV infection" were approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University (protocol No. 5 dated December 27, 2023), introduced into the practical activities of the Samarkand Regional Center for Combating AIDS by order No. 3 dated 06/01/2025, Kashkadarya Regional Center for Combating AIDS by order No. 01/t dated 08/01/2025, and Navoi Regional Center for Combating AIDS by order No. 3 dated January 23, 2025.; *social effectiveness:* prognosing the course of the disease based on the genotype contributes to a more accurate choice of treatment and rehabilitation strategies, which improves the quality of life of patients and reduces disability. This allows patients to more effectively integrate into society and maintain an active lifestyle;

economic efficiency: genetic diagnostics and disease progression forecasting allow optimizing treatment regimens, which reduces the frequency of complications and hospitalizations, ensuring savings of 1,200,000 soums per patient through improved resource management and more effective treatment. Conclusion: studying the relationship between HLA-DRA genotypes and the clinical manifestations of HIV infection opens up new prospects for a personalized approach to treatment, which contributes to improving patients' health and increasing the economic efficiency of the healthcare system.

fourth scientific novelty: for the first time, the role of interferon-stimulated gene expression (MX2, IFNM1, ADAR1) in the immune response and progression

of HIV infection has been established, which opens up new possibilities for the development of molecular genetic markers for a personalized approach to therapy and rehabilitation. The developed methodological recommendations "Immunological Events in the Early Stages of HIV Infection," "Immunogenetic Monitoring of Patients with HIV Infection" were approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University (certificate No. 5 dated December 27, 2023), and were implemented in the practical activities of the Samarkand Regional AIDS Center (certificate No. 3 dated 06/01/2025, Kashkadarya Regional AIDS Center (certificate No. 01/t dated 08/01/2025, Navoi Regional AIDS Center (certificate No. 3 dated 01/23/2025).; *social effectiveness*: the introduction of molecular genetic markers for predicting the immune response and disease progression allows for individualized treatment, improving its effectiveness and the quality of life of patients. This contributes to a decrease in the level of disability, accelerates recovery, and reduces the psychological burden on patients, improving their social integration; economic efficiency: using interferon-stimulated genes as markers for personalized treatment reduces the number of unjustified interventions and hospitalizations, leading to savings of 100,000 soums per patient due to more accurate choice of therapeutic approaches and effective use of medical resources. *Conclusion*: The role of interferon-stimulated gene expression in the progression of HIV infection opens up new prospects for personalized treatment, which not only improves clinical outcomes but also significantly improves the economic and social effectiveness of healthcare.

fifth scientific novelty: based on the molecular mechanisms of immune activation, an innovative rehabilitation program aimed at improving the clinical outcomes and quality of life of patients with HIV infection has been developed, which represents a new approach to medical rehabilitation in conditions of chronic viral infection. The developed methodological recommendations "Immunological Events in the Early Stages of HIV Infection," "Immunogenetic Monitoring of Patients with HIV Infection" were approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University (certificate No. 5 dated December 27, 2023), and were implemented in the practical activities of the Samarkand Regional AIDS Center (certificate No. 3 dated 06/01/2025, Kashkadarya Regional AIDS Center (certificate No. 01/t dated 08/01/2025, Navoi Regional AIDS Center (certificate No. 3 dated 01/23/2025).; *social effectiveness*: the development of an innovative rehabilitation program significantly improves the quality of life of patients with HIV, accelerates recovery after therapy, reduces disability, and improves their psycho-social well-being. This contributes to better social integration of patients, reducing the level of stigmatization and providing opportunities for active participation in society; economic efficiency: the implementation of an innovative rehabilitation program allows for a reduction in the cost of long-term treatment and hospitalization, improving clinical outcomes with reduced medical intervention costs. The expected savings are 1,200,000 soums per patient due to a reduction in the need for frequent hospitalizations and a faster recovery of patients' functional state. *Conclusion*: the developed rehabilitation program, based on molecular mechanisms of immune activation, opens up new possibilities for increasing the

effectiveness of HIV treatment and improving the quality of life of patients. This approach not only contributes to improved medical outcomes but also has a positive impact on healthcare economics and patients' social integration.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a review of literature, research materials and methods, the results of own research and their discussion, a conclusion, and a list of sources used. The work consists of six chapters, each logically and thematically connected with the main sections of the research. The volume of the dissertation is 186 pages, including 39 figures and tables.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I қисм; I part)

1. Shodiyeva D., Yarmukhamedova N.A., Kadirov J.F., Ziyadullayev Sh.Kh. Analysis of HLA-DRA Gene Polymorphism in Uzbek Population with HIV Infection // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2024. - 14(9). - P. 2322-2327. (14.00.00; №2)

2. Зиядуллаев Ш.Х., Ярмухамедова Н.А., Шодиева Д.А., Вахобова Н.Ш., Кадиров Ж.Ф. Значение генетических факторов в развитии ВИЧ-инфекции // Проблемы биологии и медицины. – 2023. - №3.1(145). - С. 112-115. (14.00.00; №19)

3. Ziyadullayeva G.Z., Dushanova G.A., Ziyadullayev SH.X., Djurayeva M., Shodiyeva D.A., Kadirov J.F. HLA molekulalarining geterodimer tuzilishini modellashtirish tahlili // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. - №6. - С. 12-23. (14.00.00; №3)

4. Кадиров Ж.Ф., Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х. Молекулярные механизмы иммунологической активации при ВИЧ-инфекции // Журнал биомедицины и практики. - 2025. - №1. - С. 92-105 (14.00.00; №24)

5. Зиядуллаев Ш.Х., Ризаев Ж.А., Кадиров Ж.Ф. Современные статистические сведения о распространении ВИЧ-инфекции, риски и глобальные проблемы // Проблемы биологии и медицины. - 2025, - №1(158). - С. 282-287. (14.00.00; №19)

6. Кадиров Ж.Ф., Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Бобоев К.Т., Файзуллаева Д.Б., Шодиева Д.А., Душанова Г.А.. Взаимосвязь полиморфизма rs8084 HLA-DRA с экспрессией генов MX2, IFNM1 И ADAR1 у ВИЧ1 инфицированных больных // Вестник Ташкенской медицинской академии. – 2025. - №2(145). - С. 102-108. (14.00.00; №13)

7. Kadirov J.F., Rizaev J.A., Ziyadullayev Sh.Kh., Boboev K.T., Fayzullaeva D.B., Shodiyeva D., Dushanova G.A. Interrelationship Between the Rs8084 Polymorphism of HLA-DRA C and the Expression of the MX2, IFNM1, and ADAR1 Genes in HIV-1 Infected Patients // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. - 15(3). - P. 599-605. (14.00.00; №2)

8. Зиядуллаев Ш.Х., Кадиров Ж.Ф., Шодиева Д., Ярмухамедова Н.А., Влияние иммуногенетических факторов на прогрессирование ВИЧ-инфекции // Вестник Ташкенской медицинской академии. – 2024. - №2(145). - С. 45-51. (14.00.00; №13)

9. Кадиров Ж.Ф., Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Рузибакиева М.Р., Бобоев К.Т., Файзуллаева Д.Б., Маматова М.Н. Влияние полиморфизма rs8084 гена HLA-DRA на течение ВИЧ-1 инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2025. - №1. - С. 14-19. (14.00.00; №3)

10. Кадиров Ж.Ф., Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Бобоев К.Т. Регуляция ингибирования ВИЧ-1 через интерферон-стимулирующие гены MX2, IFNM1, ADAR1 // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. – 2025. - №2. – С. 122-126. (14.00.00; №15)

11. Kadirov ZH.F. Mechanisms of HIV-1 suppression mediated by interferon-stimulated MX2, IFNM1, and ADAR1 genes // Journal of modern medicine. - 2025. - №1(2). - P. 123-126 (ОАК Раёсатининг 2024 йил 07-июндаги 355/6-сон қарори)

12. Кадиров Ж.Ф. Молекулярно-генетические и иммунологические основы разработки реабилитационной программы при ВИЧ-инфекции.

// Журнал теоретической и клинической медицины”, №2, 2025 г. С 121-126 (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; part II)

13. Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Кадиров Ж.Ф., Бобоев К.Т., Файзулаева Д.Б., Шодиева Д.А. ОИВ билан касалланган беморларда HLA-DRA локуси учун генетик омиллар таҳлилий тизими: клиник ва молекуляр маълумотларнинг интеграцияси // ЭҶМ учун яратилган дастур/маълумотлар базаси № DGU 48009. 15.02.2025.

14. Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Кадиров Ж.Ф., Бобоев К.Т., Файзулаева Д.Б. ОИВ билан касалланган беморларда HLA-DRA ва ISGни таҳлил қилиш учун интеграцияланган маълумотлар базаси // ЭҶМ учун яратилган дастур/маълумотлар базаси № DGU 48010. 15.02.2025.

15. Кадиров Ж.Ф., Зиядуллаев Ш.Х. Влияние полиморфизма HLA-DRA rs8084 на течение ВИЧ-инфекции // Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive (Aachener, Germany 2025). - European journal of science archives conferences series. – P.21

16. Кадиров Ж.Ф. Роль интерферон-стимулирующих генов MX2, IFNM1 и ADAR1 в регуляции ингибирования репликации ВИЧ-1 // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding (Indonesia, January-March 2025). – P.25

17. Зиядуллаев Ш.Х., Ризаев Ж.А., Кадиров Ж.Ф. Совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при ВИЧ-инфекции с учетом молекулярных механизмов иммунной активации // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding (Indonesia, January-March 2025). – P.27-28

18. Кадиров Ж.Ф., Зиядуллаев Ш.Х., Ризаев Ж.А. – Использование биоинформационных алгоритмов для оценки функциональности молекулы гистосовместимости // Современные научные решения актуальных проблем: материалы Международной научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 2025 г.). – С.73-74

19. Зиядуллаев Ш.Х., Ярмухамедова Н.А., Шодиева Д.А., Кадиров Ж.Ф. Генетические маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции // Современные

аспекты паразитологии и кишечных инфекций: материалы Международной научно-практической конференции (Бухара, 2024 г.). – С.41

20. Кадиров Ж.Ф. Встречаемости темпа прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей // Yuqumli kasalliklar va antimikrob vositalar: материалы Республиканской научно-практической конференции (Бухара, 2023 г.). – С.122.

21. Кадиров Ж.Ф. Ассоциативный анализ генетических вариантов HLA-DRA и их роли в предрасположенности к ВИЧ-1 инфекции // Образование, наука, медицина: материалы Международной научно-практической конференции (Ташкент, 30 апреля 2025 г.). - Журнал теоретической и клинической медицины, 2025. - №2. - С.147

22. Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Кадиров Ж.Ф., Иммунологические события на ранних этапах ВИЧ-инфекции. - Методические рекомендации. – Самарканд, 2024. – 25 с.

23. Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Кадиров Ж.Ф., Шодиева Д.А. Иммуногенетический мониторинг пациентов с ВИЧ-инфекцией. - Методические рекомендации. – Самарканд, 2024. – 28 с.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 29.05.2025 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,49

Тираж: 60 экз. Заказ № SIG

Тел/факс: +998 94 822 22 87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com