

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ- АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**СЕКЛЕР ДИЛДОРА ЭРКИНОВНА**

**HOST- ОМИЛЛАРНИНГ ОИВ/ОИТС ВА ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С  
КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ ҲАМДА ВИРУСГА  
ҚАРШИ ДАВОЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ**

**03.00.04 – Микробиология ва вирусология**

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

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of the Doctor of Sciences (DSc) dissertation abstract**

**Секлер Дилдора Эркиновна**

Host- омилларнинг ОИВ/ОИТС ва вирусли гепатит С касалликларининг  
ривожланиши ҳамда вирусга қарши даволашдаги  
аҳамияти..... 3

**Секлер Дилдора Эркиновна**

Роль host- факторов в развитии заболевания и ответе на  
противовирусную терапию при ВИЧ/СПИД и вирусном гепатите С.... 25

**Sekler Dildora Erkinovna**

Role of the Host-Factors in HIV/AIDS and Hepatitis C in Disease  
Progression and Viral Response to the Treatment..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ- АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**СЕКЛЕР ДИЛДОРА ЭРКИНОВНА**

**HOST- ОМИЛЛАРНИНГ ОИВ/ОИТС ВА ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С  
КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ ҲАМДА ВИРУСГА  
ҚАРШИ ДАВОЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ**

**03.00.04 – Микробиология ва вирусология**

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

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.3DSc/Tib387 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «Ziyonet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Залялиева Марьям Валиахмедовна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Шадманова Наргиза Абитовна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**McMahon, Brian J.**  
MD, PhD, профессор (АҚШ)

**Етакчи ташкилот:**

**Федерал тиббий биологик агентлигининг  
«Болалар илмий-клиник юқумли  
касалликлари маркази» (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru). Тошкент тиббиёт академияси, 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1 қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Л. Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н. У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Н. С. Атабеков**

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Одам иммунитет танқислиги вируси (ОИВ) ва вирусли гепатит С (ВГС) дунё миқёсидаги жамият соғлиқни сақлаш муаммоларининг асосийларидан бири бўлиб қолмоқда. ЖССТ нинг маълумотларига кўра, «... ҳозирги кунда 38 миллионга яқин одамлар ОИВ инфекцияси билан ва 71 миллиондан ортиқ киши ВГС билан яшамокда»<sup>1</sup>. Кўрсатилган минтақалар «...ВГС юктиришнинг энг юқори даражасига эга (>3,5%)...»<sup>2</sup>. ОИВ инфекциясига ёки ВГСга қарши самарали вакцина бугунги кунгача мавжуд эмас, шу билан бирга касалликларнинг кечиши ва ривожланиши, вирус штаммларининг географик тарқалиши, шунингдек этник гуруҳлар хусусиятларига боғлиқ ҳолда фарқ қилади. Шу жиҳатдан, ОИВ ва ВГС инфекцияларини ўз вақтида ва эрта ташхислашнинг замонавий усулларини қўллаш, даволаш ва профилактика жараёнларини такомиллаштириш, ўлим ҳолатларини олдини олиш амалий тиббиётнинг устувор йўналишлари бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда ОИВ ва ВГС инфекцияларининг клиник кечиши ва ривожланишига таъсир қилувчи генетик омилларнинг ўзгарувчанлиги ҳамда даволаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, жумладан одам ДНК-сини тўлиқ геном тадқиқотларини ўтказиш ва турли оксилларга таъсир қилиш учун жавоб берадиган генларнинг муҳим аҳамиятга эга бўлган бир нуклеотидли мутацияларини (SNP-ингл. single nucleotide polymorphism) аниқлаш, SNP генотиплаш усулини оптималлаштириш, ОИВ ва ВГС инфекцияларнинг клиник кечишига, ривожланиши ва даволашга таъсир қилувчи генетик омилларнинг ўзгарувчанлигини аниқлаш, вирус юктириб олган шахсларнинг этник мансублиги, ОИВ -инфекцияси билан касалланган беморларда касаллик ривожланишини башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш, ОИВ инфекцияси ҳамда ВГС тарқалишига самарали қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббий хизмат кўрсатишни ривожлантириш ҳамда жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, юқумли касалликларни хусусиятлари, жумладан ВГС ва ОИВ-инфекцияларини ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни олдини олиш»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, ВГС ва

<sup>1</sup>World Health Organization web site, Global hepatitis report, 2017; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>; Global AIDS update. Geneva: UNAIDS. 2020 - <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf?sequence=1>

<sup>2</sup>Ruzibakiev R, Kato H, Avazova D, et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan. *Intervirolgy*. 2001; 44(6): с 327-332

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларни ташхисоти ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3493-сон «Ўзбекистон Республикасида одам иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.<sup>4</sup>**

ОИВ ва ВГС инфекциялари билан боғлиқ бўлган одам генетик омилларини ўрганишга, шунингдек мазкур касалликлар ривожланишининг башоратлаш мезонларини ва вирусга қарши даволаш самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уларни оптималлаштиришга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Johns Hopkins University, Massachusetts Institute of Technology and Harvard Medical School, American Association for the Study of Liver Diseases, Center for Human Genome Variation, Duke University, National Institutes of Health, Bethesda (АҚШ), Goethe-Universität Frankfurt am Main (Германия), National Cancer Institute, University of Florence, (Италия); University of Lausanne (Швейцария), Nagoya City University (Япония); Пастер номидаги Эпидемиология ва микробиология ИТИ (Россия Федерацияси); Белорус давлат тиббиёт университети (Белоруссия), Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент тиббиёт академияси, Иммунология ва одам геномикаси институти, Вирусология илмий-текшириш институти, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида олиб борилмоқда (Ўзбекистон).

Жаҳонда вирусга қарши терапиянинг самарадорлиги ва унинг хавфсизлигига таъсир қилувчи омиллар ҳамда вирусли гепатит С нинг чидамлилигини аниқлаш муаммоларининг амалий ечимини таъминлашга йўналтирилган илмий

<sup>4</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <https://genome.duke.edu/>, <https://meded.hms.harvard.edu>, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>, [www.yale.edu](http://www.yale.edu), [www.ucsd.edu](http://www.ucsd.edu), [www.unito.it](http://www.unito.it), [www.uvm.edu](http://www.uvm.edu), [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov), [www.cams.cn](http://www.cams.cn), [www.bc.edu](http://www.bc.edu), [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu); [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca); [www.hsc.unm.edu](http://www.hsc.unm.edu); [www.unife.it](http://www.unife.it); [www.uog.edu.et](http://www.uog.edu.et); [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk); [www.washington.edu](http://www.washington.edu); [www.upb.edu.co](http://www.upb.edu.co), <https://riv.uz/>, <http://immunology.uz>, ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди. ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

тадқиқотлар юзасидан қатор, жумладан қуйидаги натижалар олинган: хромосомаларда ИФН-λ3-4 нинг муҳимлиги асосланган (University of Lausanne, Швейцария); прогностик биомаркерларини аниқлаш замонавий инфектологиянинг устувор йўналиши эканлиги исботланган (Duke University, National Institutes of Health, Bethesda, АҚШ); сўнгги йилларда қаршилик кўрсатиш эҳтимолини оширадиган кўп сонли омиллар орасида генетик омиллар эканлиги асосланган (Nagoya City University, Япония); беморларнинг генетик ўзгариши 50% ҳолатда дори воситаларининг самарасизлигини ёки ножўя таъсирини келтириб чиқариши исботланган (University of Birmingham, Англия); SNP (бир нуклеотидли полиморфизмлар) ва касалликларнинг, шу жумладан ОИВ ва ВГС нинг турли хил фенотиплари ўртасидаги ассоциатив боғлиқликларни аниқлашга имкон берадиган бутун геномли боғлиқликлар аниқланган (Goethe-Universität Frankfurt am Main, Германия), ОИВ билан зарарланишни камайтириш ва ўз вақтида ташхислаш асосланган (Пастер номидаги Эпидемиология ва микробиология ИТИ, Россия Федерацияси); касаликка қарши антиретровирус даволаш тизими исботланган (Белорус давлат тиббиёт университети, Белоруссия); ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштириш тизими ишлаб чиқилган (Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент тиббиёт академияси, Иммунология ва одам геномикаси институти, Вирусология илмий-текшириш институти, Ўзбекистон); host- омилларнинг ОИВ/ОИТС ва вирусли гепатит С касалликларининг ривожланиши ҳамда вирусга қарши даволашдаги аҳамияти асосланган (Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда Host-омилларнинг ОИВ/ОИТС ва вирусли гепатит С касалликларининг ривожланиши ҳамда вирусга қарши даволашдаги аҳамиятини баҳолаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: вирусли инфекцияларга чалинган беморларни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини мувофиқлаштириш; вирусга қарши даволашга чидамлилиқ пайдо бўлишига ёрдам берадиган энг муҳим генетик омилларни аниқлаш; турли оксилларга таъсир қилиш учун жавоб берадиган генларнинг муҳим аҳамиятга эга бўлган бир нуклеотидли мутацияларини (SNP-ингл. single nucleotide polymorphism) аниқлаш; SNP генотиплаш усулини оптималлаштириш; ОИВ ва ВГС инфекцияларнинг клиник кечишига, ривожланиши ва даволашга таъсир қилувчи генетик омилларнинг ўзгарувчанлигини аниқлаш; вирус юқтириб олган шахсларнинг этник мансублиги, вируснинг тарқалиш географияси, ОИВ - инфекцияси билан касалланган беморларда касаллик ривожланишини башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш; ОИВ инфекцияси ҳамда ВГС тарқалишига самарали қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда дунёнинг турли минтақаларида ОИВ ва ВГС инфекциясини юқтириш, касалликларининг клиник кечиши ва натижалари кўп тадқиқотлар фарқланишини кўрсатди. Аввал, вирусга қарши клиник муолажаларнинг кечиши ва самарадорлигини башоратлаш вирус юкламаси ва вирус генотипини аниқлашда амалга оширилар эди (Туйчиев Л.Н.,

Ахмедова М.Д., Таджиев Б.М ва бошқ., 2018; Deeks SG, Walker BD, 2007; Younossi, Z., J. Kallman, and J. Kincaid, 2007). Бирок, сўнгги ўн йил ичида вируснинг ривожланиши ва эволюциясини тушуниш, шунингдек вирус-ташувчи ўзаро алоқаси сезиларли ўзгаришларга учради. Олимлар вируснинг ҳамда ташувчининг иммунологик динамикаси ва генетик хусусиятларига диққат билан эътибор беришни бошладилар (Абдуқодирова М.А. ва бошқ., 2012; Хаитов Р.М. ва бошқ., 2019; Casado C, Colombo S, Rauch A, et al., 2010; Montes-Cano, M. A., et al. 2010). HLA-B молекулалари бошқа 1-классдаги HLA бошқа молекулалар билан таққослаганда вирусга қарши ЦТЛ танлашда доминант роли кўрсатилган.

Тўлиқ геномлар бўйича бажарилган қатор тадқиқотларда HCP5 –35 HLA-C генлар соҳасида, SNP rs2395029 ва rs9264942 ҳамда вирусли юклама назорати ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланди (Fellay J, Ge D et al, 2009). Баъзи тадқиқотлар Европа минтақаси учун энг мақбул SNP бўлиб rs12979860 ҳисобланишини, Осиё мамлакатлари учун эса rs8099917 энг маълумотли SNP бўлганини кўрсатди (Худайберганова Д, Мусабаев Е. ҳаммуал., 2014; Ge, D., et al. Tanaka et al., 2009; Kurbanov F, 2014).

Ўзбекистонда маҳаллий адабиёт маълумотлари бўйича маълум бўлдики, маҳаллий аҳоли ва ОИВ билан касалланганлар орасида ОИВ-1 инфекциясини юқтиришнинг тарқалганлигини ва барқарорлигини баҳолашда илк бор CCR5 Δ35 мутацияси гомозигота ҳолатида маҳаллий аҳолининг 1,8 фоизида, гетерозиготали вариантда аҳолининг 10,5 фоизида учраши аниқланди (Заялиева М.В, 2007). Маълумотларнинг барчаси ўзбек популяциясида генетик омилларни чуқур тадқиқ этиш мақсадга мувофиқлигини ва касаллик ривожланишининг патогенетик жиҳатларини, клиник кечишини ва етакчи прогностик биомаркерлар асосида вирусга қарши даволашни ўрганишга оид тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини таъкид қилади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлари илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот режаларига мувофиқ ФДСС 12-11 сонли «Вирус ва бемор геномидаги муҳим мутацияларни аниқлаш, ОИВ инфекцияси ва сурункали вирусли гепатит С ни даволашнинг самарадорлигини аниқлаш» мавзусидаги фундаментал лойиҳа да оирасида бажарилган (2012-2016 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** host-омилларнинг ОИВ/ОИТС ва вирусли гепатит С касалликларининг ривожланиши ҳамда вирусга қарши даволаш самарадорлигини ошириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

одам геномидаги бир нуклеотидли мутацияларнинг (SNP) полиморфизмини тақсимланишини баҳолаш ҳамда SNP генотиплаш ташхисотини усулини оптималлаштириш;

ОИВ-юқтирганларда ОИВ/ОИТС касаллигининг ривожланиш динамикасини башорат қилиш учун I синфга мансуб HLA молекулаларининг A, B ва C локусларини генотипик ва аллел тўпламини баҳолаш;



PRMT6, -35 HLA-C, HCP5, SOX5 ва CCL3 генларининг SNP полиморфизмини ОИВ/ОИТС касаллик ривожланиши билан боғлиқлигини баҳолаш;

ОИВ-юқтирган шахсларда вирусга қарши препаратлари билан даволашда CCHCR1 гени соҳасидаги SNP полиморфизми билан боғлиқликни баҳолаш;

IFN λ3, λ4 ген соҳасидаги SNP полиморфизмини, уларнинг этник гуруҳларда тарқалишини, ўз-ўзидан тозаланишини ва вирусга қарши даволаш билан ВГС да ўзаро боғланишини баҳолаш.

β3 локуснинг гетеротример G оксили SNP rs5443 полиморфизми ва ВГСдаги интерферон воситалари билан даволаш самараси ўртасидаги тарқалиш ва ўзаро боғлиқликни баҳолаш.

ОИВ -инфекцияси билан касалланган беморларда касаллик ривожланишини башоратлаш кўрсаткичларини ташхислаш усулини ишлаб чиқиш; ВГС юқтирган ларда интерферон терапияга жавобини башоратлаш тизимини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-малий тиббиёт маркази, Республика ОИТСга қарши кураш маркази, Иммунология ва одам геномикаси институти ҳамда Вирусология илмий-текшириш институти клиникасида диспансер кузатувидаги 650 нафар беморлар олинган, улардан 450 нафари вирусли гепатит С билан касалланган беморлар, 100 нафари ОИВ-инфекцияси билан касалланганлар ва 100 нафар ОИВ-инфекцияси ва ВГС манфий бўлган беморлар.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ОИВ ва ВГС-инфекцияси билан касалланган беморларнинг қондаги серологик ва генетик текширувларини ўтказиш учун веноз қон таҳлил материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун иммунофермент таҳлил, полимераза занжир реакцияси, секвенлаш, Invader Plus ва TakMan Probe инновацион дастурлари ва статистик (STATA, Epi Info ва SPSS 2.0 таҳлилий усуллар) усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

ОИВ/ОИТС билан касалланган беморларда PRMT6, SOX5, 35-HLA-C, HCP5 ва CCL3 генлардаги бир нуклеотидли мутациялар сабабли касалликнинг ривожланиши исботланган;

ўзбек популяцияси учун аҳамиятли бўлган I-синфга мансуб HLA молекулаларининг антигенлари ОИВ/ОИТС касаллигининг ривожланишига таъсир қилувчи омил сифатида асосланган;

вирусли гепатит С юқтирганларда касалликдан ўз-ўзидан халос бўлиш ва интерферон билан даволашнинг вирусга қарши самарадорлигини башоратлаш IFN-λ3/rs12979860 ва IFN-λ4/ss469415590 полиморфизми сабабли бўлиши, ҳамда ўртасидаги боғлиқлиги исботланган;

ўзбек популяциясида вирусли гепатит С юқтирганлар ўртасида вирусга қарши чидамлик билан SNP rs5443/CC генотипининг мавжудлиги орасидаги боғлиқлик асосланган;

ОИВ юқтирганларда касаллик ривожланиши ва ВГС билан касалланган беморларда SNP генотипларини аниқлаш асосида вирусга қарши даволаш самарадорлигини башоратлаш тизими такомиллаштирилди.

**Тадқиқотларнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ОИВ/ОИТС билан касалланган беморларда ССНCR1 ва НСР5 генлардаги бир нуклеотидли мутациялар антиретровирус даволаш таркибига кирувчи дори воситаларига юқори сезувчанлик ривожланиши билан боғлиқлиги исботланган;

ОИВ / ОИТС касалликнинг ривожланиш тезлиги билан боғлиқ муҳим башоратлаш кўрсаткичлари асосланган;

ОИВ юқтирган беморларда вирусга қарши дори-воситаларга юқори сезувчанлик ривожланишининг прогноз маркерлар ҳисобланган одам генетик омиллари исботланган;

ВГСга чалинган беморларда интерферон препаратлари билан даволаш мезонларини мақбуллаштиришга имкон берувчи IFN  $\lambda$ 3,  $\lambda$ 4 генлари башоратлаш кўрсаткичлари баҳоланган;

ВГС билан зарарланган беморларда вируснинг ўз-ўзидан тозаланиши билан боғлиқ башоратлаш кўрсаткичлари тадбиқ этилган;

ОИВ юқтирганларда касаллик ривожланишини ва ВГС билан касалланган беморларда даволаш самарадорлигини башоратлаш учун услубий ёндашувлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** амалга оширилган тадқиқот ишида қўлланилган барча ёндашувлар, усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулининг қўлланганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи серологик, молекуляр-генетик ва статистик усулларига таянганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги ҳамда ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти одамнинг генетик омилларини ўрганиш бўйича назарий билимлар даражасини кенгайтиришга ва ОИВ инфекцияси ҳамда ВГС нинг ижобий ва салбий кечишининг башоратлаш кўрсаткичлари баҳолангани, ушбу инфекцияларни ташхислаш учун серологик, молекуляр-генетик (полиморфизм ва мутациялар) текширишларнинг ташхисий маълумотлилиги (қиймати) ҳамда SNP генотипларига боғлиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, ОИВ юқтирган беморларда вирусга қарши дори-воситаларга юқори сезувчанлик ривожланишининг башоратлаш кўрсаткичларини ташхислаш самарадорлиги асосланди ва ВГСга чалинган беморларда интерферон препаратлари билан даволаш мезонларини мақбуллаштиришга имкон берувчи IFN  $\lambda$ 3,  $\lambda$ 4 генлари прогностик маркерлар аниқлаш асосида қиёсий – ташхисий мезонлар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши.** Host- омилларнинг ОИВ/ОИТС ва вирусли гепатит С касалликларининг ривожланиши ҳамда

вирусга қарши даволашдаги аҳамиятини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

беморларда вирусли гепатит С ни даволаш усуллари такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Вирусли гепатит С ни интерферон билан даволаш самарадорлигини башоратлаш усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 28 декабрдаги 8н-р/642-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ВГС ни этиотроп даволашни қўллаш, шунингдек эрта ташхислашни ахборотлаш ва олдини олишнинг самарали амалга ошириш имконини берган;

беморларда ОИВ-инфекциясини эрта ташхислаш ва клиник-лаборатор кечишини башорат қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида «ОИВ/ОИТС касаллигининг ривожланишини башоратлаш усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 28 декабрдаги 8н-р/643-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ОИВ-инфекциясини ташхислаш сифатини оширишга, ривожланишини башоратлаш ҳисобига ўлим ҳолатларини камайтириш имконини берган;

беморларда вирусли гепатит С ни даволаш усуллари такомиллаштириш ҳамда ОИВ-инфекциясини эрта ташхислаш ва клиник-лаборатор кечишини башорат қилиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий -амалий тиббиёт маркази, Республика ОИТСга қарши кураш маркази ва «Vitros Diagnostics» хусусий диагностик лабораториялари амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 3 июндаги 8-4/5287-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ОИВ-инфекцияси ва ВГС касаллигини кечишини башоратлаш, эрта ташхислаш ва даволашда қиёсий ёндашув ҳисобига ўтказилаётган вирусга қарши даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманларда, жумладан 6 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 21 илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ҳамда предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси Фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқот илмий янгилиги ва

амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, илмий иш апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг таркиби бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«ОИВ инфекцияси ва ВГС ning этиопатогенетик хусусиятлари ва инсоннинг генетик омиллари тўғрисидаги замонавий тасаввурлар»** деб номланган биринчи бобида адабиёт манбалари шарҳи баён этилган ва ОИВ/ОИТС ва ВГС ning этиопатогенези, ташҳисоти ва даволаш соҳасидаги асосий ютуқларига оид илмий материаллар акс эттирилган. Вируслар ва ташувчи омилларнинг ўзаро таъсирини ўрганиш бўйича илмий маълумотлар батафсил ёритилган. Турли хил популяциялардаги ОИВ ва ВГС вирусларига қарши муолажанинг клиник кечишига ва натижаларига таъсир кўрсатувчи тегишли генлар соҳасидаги бирнуклеотидли полиморфизмлар ўртасидаги аниқланган ассоциатив боғлиқликлар бўйича асосий кашфиётлар таҳлил қилинди, улардан прогностик биомаркер сифатида фойдаланиш мумкин.

Диссертациянинг **«Бевосита материалнинг умумий тавсифлари ва тадқиқотнинг host-омилларнинг аниқловчи асосий усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган контингент тавсифланган. Қўйилган мақсад ва вазифаларга мувофиқ тадқиқотнинг асосий босқичлари белгилаб олинди. Фойдаланилган тадқиқот усуллари, шу жумладан икки усулда SNP генотиплаш, бевосита секвенирлаш замонавий дастурлардан фойдаланган ҳолда статистик усуллар билан тавсифланган. Ҳар бир усул бўйича амплификациялар дастурлари, шунингдек SNP-генотиплаш учун фойдаланилган асосий праймер-синамаларнинг кетма-кетликлари берилган

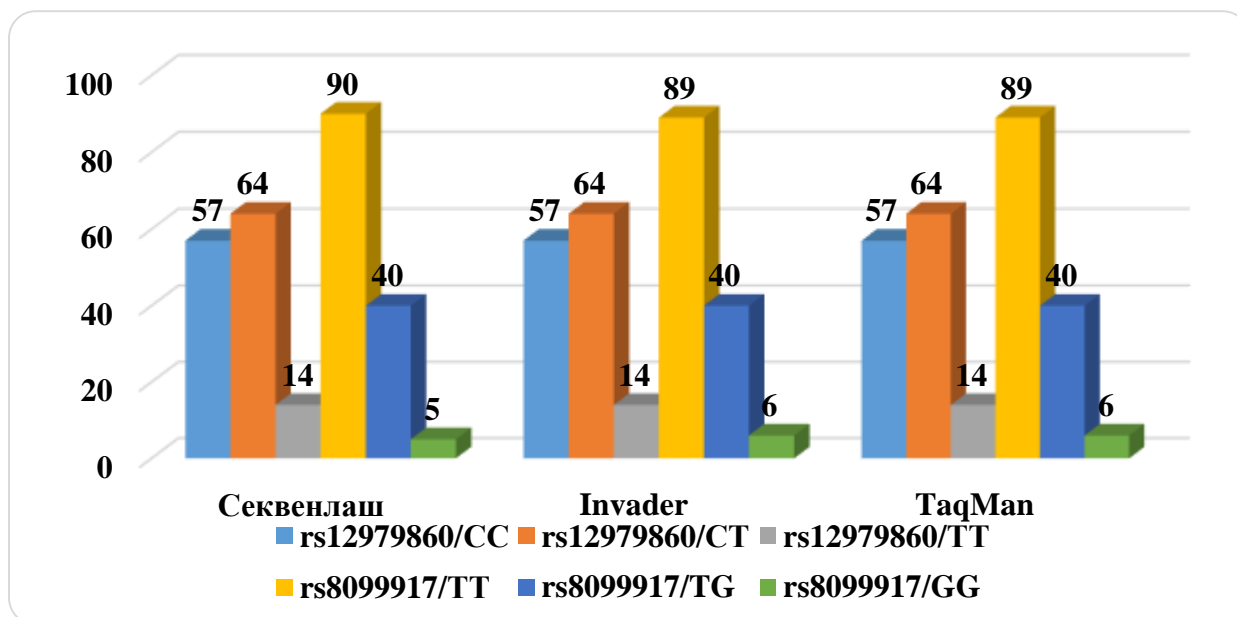
Диссертациясининг **«SNP ларнинг генотиплаш ПЗР усулини аниқлаш ва оптимизациялаш»** деб номланган учинчи бобида Ўзбекистон ҳудудида яшовчи этник гуруҳлар учун энг мос генотиплаш усули ва энг маълумотли SNP ларни танлаш усули батафсил тавсифланган.

Тадқиқотимизнинг биринчи босқичи бўлиб Ўзбекистон ҳудудида лаборатория шароитида SNP генотипини яратиш учун энг мос усулни аниқлаб олиш эди. Бирнуклеотидли мутацияларини аниқлашнинг энг аниқ усули бу секвенирлаш ҳисобланади. Бироқ, ушбу усулнинг юқори нарҳини ва мураккаблигини ҳисобга олган ҳолда биз ПЗР генотиплашнинг энг тежамкор, бажарилиши осон ва аниқ усулини аниқлаш учун учта турли усуллар билан тадқиқот ўтказдик. Бунинг учун биз ВГС юқтирган 450 нафар намунадан 270 нафар юқтирган шахсларнинг ВГС синамаларини танлаб олдик ва учта турли хил усулларда - TaqMan Assay, Invader Plus Assay ва тасдиқловчи тест сифатида бевосита секвенирлаш усулларида синовдан ўтказдик.

Ушбу усулларни синаб кўришда олинган натижаларга кўра, 100% ва 99,2% ҳолларда - юқоридаги икки усул натижалари ва тўғридан-тўғри кетма-кетлик ўртасида тасодиф бўлган, фарқлар атиги 0,9% ни ташкил этди (1-расм).

IL28B/λ3 ва λ4, шунингдек ITPA генлари соҳасида SNP полиморфизминини таҳлил қилишдан олинган натижалар, аниқланган ассоциатив боғлиқликлар сабабли барча SNP-лардан фойдаланиш имконияти

ва интерферон муолажасига жавобни прогнозлаш учун фойдаланилган усулларидан бири ҳақида хулоса чиқаришимизга имкон беради.



**1-расм. Уч усулда SNP генотиплаш натижалари**

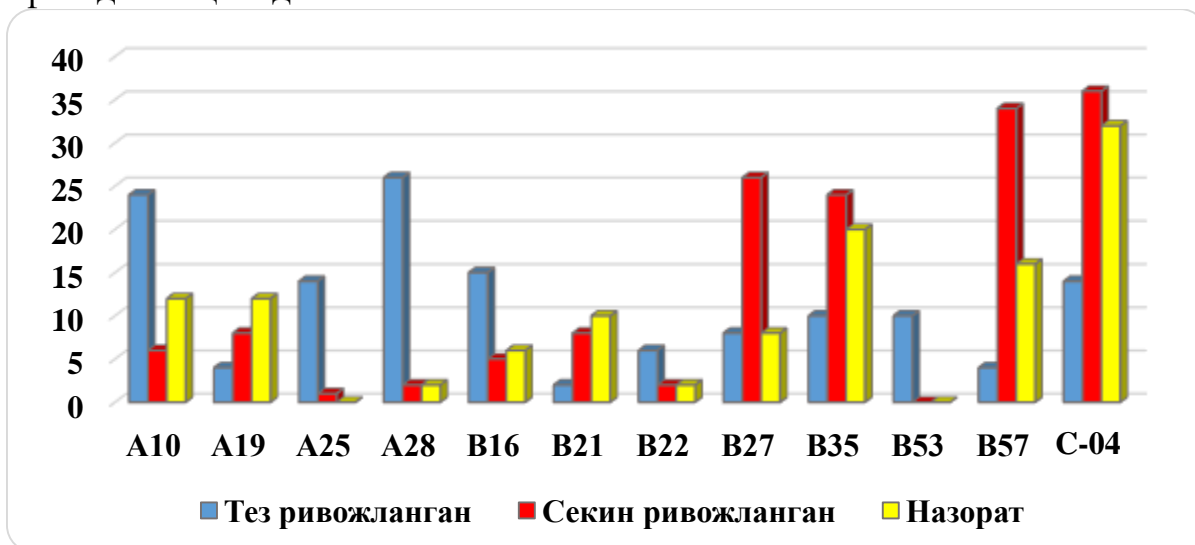
Шу билан бирга, ушбу прогностик маркерларнинг ўзбек популяциясида энг кўп тарқалганлиги сабабли иккита rs8099917 ва rs12979860 SNP лари бўйича ПЗР генотиплашни тавсия этамиз. Ва тавсия этилган TakMan Probe усули янада тежамкор, арзон ва осон амалга оширилади, бу эса уни соғлиқни сақлаш тизимидаги даволаш ва ихтисослаштирилган илмий-амалий муассасаларнинг клиник-лабораториявий амалиётида янада кенгроқ фойдаланишга имкон беради.

**«ОИВ билан касалланганларда HLA I-класс молекулаларнинг генотипик ва аллел таркибини ўрганиш»** деб номланган тўртинчи бобида иммун тизими бўғинларининг функционал ҳолати ва антигенларни таниб олиш молекуляр жараёнларини ва уларга иммун жавобини таъминлайдиган HLA генларининг оқсил маҳсулотларининг хужайра мембраналарида таъсирланиш даражаси намойиш этилган. ОИВ юқтирган 53 нафар беморда 12 йил давомида назоратимиз остида бўлган 1 классдаги HLA антигенларининг тарқалишини таҳлил қилдик. Шу вақт ичида 18 нафар бемор турли сабабларга кўра назаримиздан тушиб қолди (кўчиб кетди, қамоқхонага тушиб қолди, вафот этди ва ҳоказо). Қолган 35 нафар бемор ОИВ/ОИТС касаллигининг ривожланиш жадаллигига қараб 3 гуруҳга бўлинди - тез ривожланиш (2-5 йил), нормал (5-10 йил), секин (10-12 қилдан ортик).

Диаграммада (2-расм) ОИВ билан касалланган беморларда 1-класс антигенларининг тақсимланиши назорат билан таққослаб кўрсатилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, беморларда жами 38 та антиген ифодаланган: А локусда - 12 та антиген, В-локусда - 20 та антиген, С-локусда - 6 та антиген.

Барча ифодаланган аллеллардан ҳ2 бўйича аҳамияти куйидаги антигенлар учун белгиланган: А локуси - А10, А25, А28; В локуси - В16, В21, В22, В27, В35 ва С локуси - Сw4, Стюдент бўйича аниқлик кўрсаткичлари  $p < 0,05$  билан. Шу

билан бирга, А локусида, ажратилган учта аллелнинг барчаси ривожланиш маркерлари сифатида, В локусида эса HLA-B27 ва B35 ҳимоя аллеллари сифатида аниқланди.

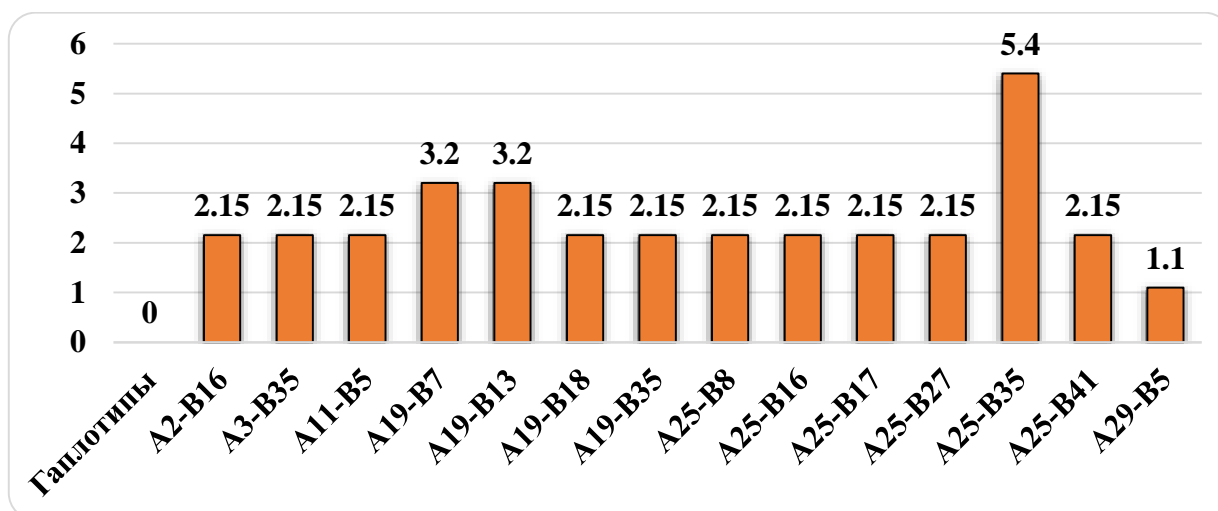


**2-расм. ОИВ / ОИТСнинг тез авж оладиган беморлар орасида HLA антигенларининг учраш частотаси**

Изоҳ \*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ;

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, ушбу муҳим HLA антигенларнинг барчасида-Sw4 беморларда назорат гуруҳига қараганда камроқ учраган, ушбу асос мазкур антигеннинг ҳимоя роли ҳақида далолат беради.

Жами ушбу тадқиқотда умумий гуруҳда гаплотип ассоциациясининг 87 та варианты кузатилди: тез ривожланаётган беморлар гуруҳида - 20 та гаплотип, нормал ривожланиш билан - 72 та гаплотип ва секин ривожланаётган гуруҳда - такрорсиз бор-йўғи 12 та гаплотип. Статистик таҳлилда  $\chi^2$  ва Стьюдент мезони



**3-расм. HLA гаплотипларининг ОИВ-юқтирганлар орасида тақсимланиши**

Изоҳ:  $\chi^2$  - RR - нисбий хавф кўрсаткичи; P - Стьюдент бўйича аниқлик мезони; Pс - Бонферони бўйича тузатилган; нд - ишончли эмас.

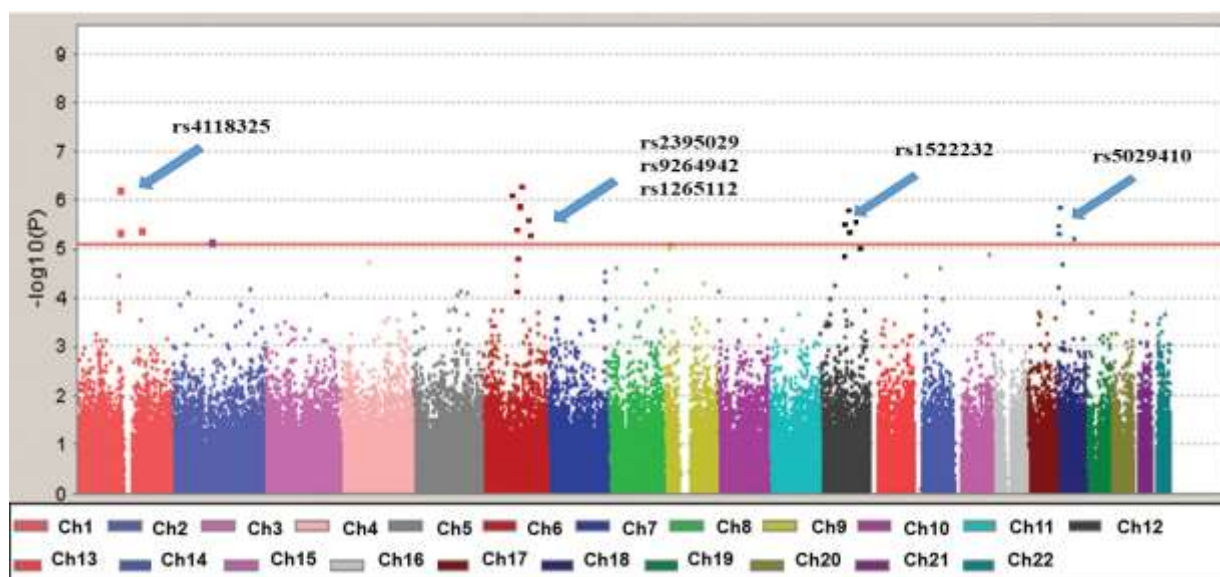
бўйича 55 та муҳим гаплотип аниқланди; Бонферони (1965) бўйича тузатилган P (Pc) қиймати уларнинг касаллик билан ҳақиқий алоқаларини очиб бермади. Қуйидаги графикдан кўриниб турибдики (3-расм), A25 / B35 ( $-2 = 43.65$ ,  $RR = 50.2$  гаплотиби энг кўп учраган;  $P < 0.001$ ; Pc – и.э.).

Шуни таъкидлаш керакки, кучли ёки ҳатто ўртача даражадаги «антиген-касаллик» ассоциатив алоқалар камдан-кам ҳолларда аниқланади. Ассоциатив алоқаларнинг аксарияти заиф ифодаланган қаторига киради, бу уларнинг ҳар бир шахсда юзага келиши мумкин бўлган касалликлар хавфи даражасини аниқлашга яроқлилигини англайди.

ОИВ юқтирган алоҳида беморда генотипик ва аллел тўплами касалликнинг ривожланиш динамикасини баҳолашда ва вируснинг ташувчи омиллар билан ўзаро таъсирини ўрганишда асос бўлиши мумкин, унинг давомийлиги ўнлаб йиллар давом этиши мумкин, ҳатто вирусга қарши муолажалар ўтказилмаганда ҳам.

Диссертациянинг «SNP генотипларнинг ОИВ/ОИТС касаллиги билан боғлиқлигини аниқлаш» деб номланган бешинчи бобида, PRMT6, SOX5, HCP5, –35 HLA-C, CCHCR1, CCL3 генлари соҳасида 6 SNP ўрганилди, улар вирус юкламаси назорати, ОИВ/ОИТС касаллигининг ривожланиши ва вирусга қарши муолажалар жавоби билан энг юқори даражада боғлиқлигини кўрсатди.

Дастлабки синов SNP генотиплашнинг энг қулай усули сифатида илгари синовдан ўтган ва танлаб олинган TakMan Probe синовидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Фенотип сифатида вирусли юклама кўрсаткичлари ва вирусли назорат давомийлигидан фойдаланилди. Чизикли регрессия усули ёрдамида ассоциатив алоқаларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, иккита асосий локус вирусологик назорат билан, яъни касалликнинг секин ривожланиши билан энг юқори боғлиқликка эга (4-расм).



**4-расм. Тез ва секин ривожланадиган гуруҳлар билан таққослаганда ассоциацияланган SNP ларни аниқлаш учун  $\log_{10}(P)$  қиймати) да одам аутосомаларининг тақсимланиши**

*Изоҳ:* қизил чизик билан FDR чегараси белгиланган (25%); Chr - хромосомалар

Бутунгеномли GWAS тадқиқотларини ўтказишда ҳозирги вақтда ишончилиқнинг стандарт кўрсаткичи бўлиб  $5 \times 10^{-8}$  дан паст бўлган P қиймати ҳисобланади. HLA молекулаларининг 5-генетик комплекси яқинида жойлашган шундай аҳамиятли локуслардан бири бўлиб MHC-I классси (HCP5) соҳасида жойлашган ва SNP rs2395029 деб қайд этилган генлардир.

Генотишлаш натижалари SNP rs4118325 (PRMT6) ва rs1522232 (SOX5) ўртасида тез ривожланувчи юқори ассоциатив боғлиқликни кўрсатди ( $p < 0.001$ ). Шунингдек, SNP rs2395029 / C (HCP5), rs9264942 / G 35 HLA-C ва rs5029410 / C CCL3 бўйича ОИВ/ОИТСнинг секин ривожланиши билан боғлиқ бўлган аҳамиятли ассоциациялар аниқланди (1-жадвал).

CCHCR1 ва HLA-B\* 57 (HCP5) генлари соҳасидаги rs1265112 ва rs2395029 SNP лари юқори даражадаги сезувчанлик (кичишиш, тошма, қизариш ва бошқалар) кўринишида биринчи ҳолатда NVP+AZT+3TS ва иккинчи ҳолатда ABC+3TS+EFV схемаси бўйича ART олган беморларда ножўя таъсирларнинг ривожланиши билан юқори даражадаги ассоциацияни кўрсатди (5-расм).

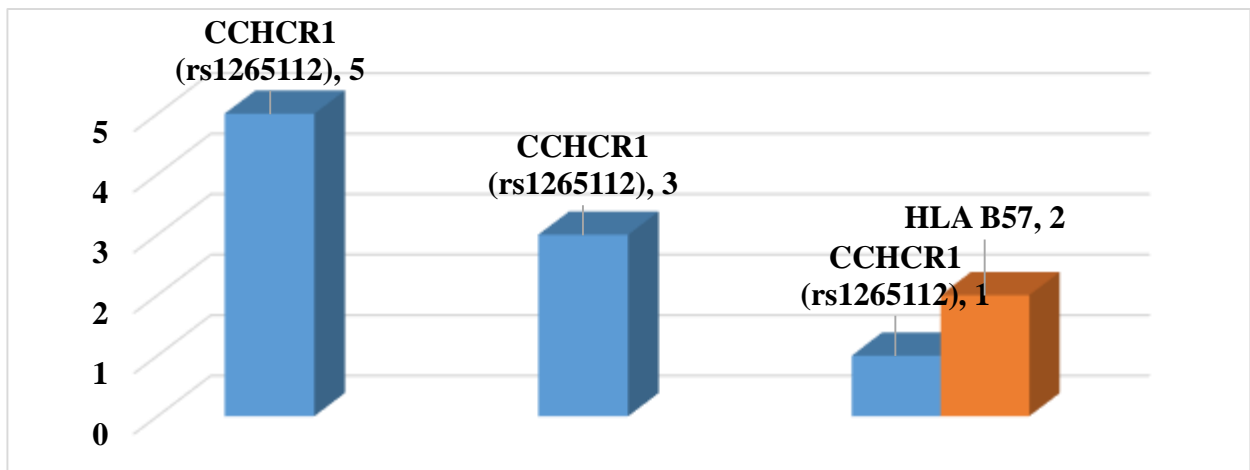
Касалликнинг ривожланиши учун ҳам, ОИВ/ОИТС да вирусга қарши ўтказилаётган муолажа учун ҳам прогностик маркерлардан кенг қўллаш амалиётини жорий этиш муолажа ўтказишда мойилликни кучайтиришга олиб келади, бу эса ўз навбатида вирусга қарши дори-дармонларга чидамли вирус штаммларнинг пайдо бўлиши ва айланиши хавфини камайтириб, натижада беморлар орасида касалланиш даражасини ва ўлим ҳолатлари даражасини пасайтиради.

#### 1-жадвал

#### Касалликнинг тез ва секин кечадиган ОИВ-юқтирганлар гуруҳидаги SNP генотишлаш полиморфизмларининг қиёсий тавсифи

SNP	Ген	Тез прогрессия	Секин прогрессия	Назорат груҳи	Fisher Exact test (p)
N		50	50	50	н.д
Ёши		39.9+/- 10.8	38.6 +/- 6.07	33.6 +/- 12.3	н.д
Жинси		f=12 / m=38	f=6 / m=44	f=21 / m=29	<0.001
rs4118325/G	PRMT6	15 (30%)	1 (2%)	6 (12%)	<0.001
rs1265112/T	CCHCR1	8 (16%)	6 (12%)	7 (14%)	н.д
rs2395029/ T	HCP5	2 (4%)	13 (26%)	9 (18%)	<0.001
rs9264942/ G	35 HLA-C	0	17 (34%)	7 (14%)	<0.001
rs1522232/C	SOX5	19 (38%)	1 (2%)	3 (6%)	<0.001
rs5029410/ C	CCL3	2 (4%)	15 (30%)	12 (24%)	<0.001





**5-расм. ART да юқори сезувчан бўлган ОИВ-юқтирганларни rs1265112 (CCHCR1) ва rs2395029 (HCP5) SNP генотиплаш натижалари**  
**Изоҳ:** lamivudine (ЗТС), abacavir (ABC), zidovudine (AZT), efavirenz (EFV), nevirapine (NVP) - антиретровирус терапияси

Олинган натижалар бўйича ОИВ/ОИТС билан касалланган беморларда касаллик ривожланиши ва антиретровирус даволашга таъсир кўрсатган полиморфизмларни ишлатиш алгоритми ишлаб чиқилди (7-расм).

Диссертациясининг «IFN λ3- λ4 ген соҳасидаги SNP генотипларнинг этник гуруҳларда тарқалиши ва уларнинг ВГСдаги аҳамияти» деб номланган олтинчи бобида турли хил SNP лар бўйича аллеллар тақсимланишини батафсил ўрганиш мажор аллелларнинг энг катта фоизи Осиё этник гуруҳларига тўғри келишини кўрсатди (ўзбеклар орасида 48,2% гача корейслар орасида 100% гача). Барча SNP лар бўйича мажор аллеллар Европа популяциясида сезиларли даражада паст эди, улар орасида гетерозиготали генотиплар устунлик қилди (42,1 дан 45,1% гача), SNP rs8099917 ва rs1127354 бундан мустасно, барча гуруҳларда бўлгани каби мажор аллеллар устунлик қилди (2-жадвал).

ITPA гени соҳасида SNP rs1127354 бўйича генотиплашда қизиқарли факт аниқланди. Минор аллеллари бор-йўғи 2 ҳолатда ва фақат ўзбек популяцияларида (0,6%) аниқланди. Бу популяциянинг ўзига хос хусусияти бўлиши мумкин, аммо, шунингдек, бошқа икки этник гуруҳда намуна камлиги билан боғлиқ бўлиши ҳам мумкин.

#### **IFNλ3 ва IFNλ4 генлари соҳасидаги SNP полиморфизми, ҳамда ВГС вирусга қарши даволаш самарадорлиги**

Бир юз ўттиз беш нафар бемор (87,5% - СА ва 12,5% - ВЕ) комбинацияланган вирусга қарши муолажаларни 24 ёки 48 ҳафта давомида Рег-IFN-а ва RBV стандартлари бўйича олдилар.

Шунингдек, СА ва ВЕ гуруҳларида NVR беморларининг тарқалиш фоизида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади (мос равишда 21,2% ва 35,2%;  $p < 0,32$ ). Ҳар бир этник гуруҳда VR ва NVR гуруҳларида IL28B ва IFNλ4 генларининг SNP участкаларида тарқалишида сезиларли фарқ аниқланди. Ҳар бир SNP бўйича клиник кўрсаткичларни баҳолаш учун биз ҳар бир SNP бўйича статистик таққослашни ўтказдик ва ҳар бир этник гуруҳ бўйича VR ва NVR беморлари ўртасидаги кўрсаткичларни таққосладик. (4-жадвал).

2- жадвал

Этник гуруҳларда муҳим бешта SNP ларнинг тақсимланиши

		Этник гуруҳлари			Умумий сони
		Европаликлар	Ўрта Осиёликлар	Кореяликлар	
rs11881222**	MI	7 (18,4%)	18 (6,2%)	0 (,0%)	25 (7,4%)
	HE	17(44,7%)	125 (43,4%)	0 (,0%)	142 (42,1%)
	MA	14 (36,8%)	145 (50,3%)	12 (100,0%)	170 (50,4%)
Умумий осни		38 (100,0%)	288 (100,0%)	12 (100,0%)	337 (100,0%)
rs8103142**	MI	9 (23,7%)	28 (9,7%)	0 (,0%)	37 (10,9%)
	HE	16 (42,1%)	121 (41,7%)	0 (,0%)	137 (40,4%)
	MA	13 (34,2%)	141 (48,6%)	12 (100,0%)	165 (48,7%)
Умумий осни		38 (100,0%)	290 (100,0%)	12 (100,0%)	339 (100,0%)
rs8099917*	MI	4 (8,0%)	11 (3,3%)	0 (,0%)	15 (3,8%)
	HE	13 (26,0%)	100 (29,6%)	0 (,0%)	113 (28,2%)
	MA	33 (66,0%)	227 (67,2%)	12 (100,0%)	272 (68,0%)
Умумий осни		50 (100,0%)	338 (100,0%)	12 (100,0%)	400 (100,0%)
rs12979860*	MI	9 (17,6%)	25 (7,4%)	0 (,0%)	34 (8,4%)
	HE	23 (45,1%)	151 (44,4%)	0 (,0%)	174 (43,2%)
	MA	19 (37,3%)	164 (48,2%)	12 (100,0%)	195 (48,4%)
Умумий осни		51 (100,0%)	340 (100,0%)	12 (100,0%)	403 (100,0%)
rs1127354*** ITPA	MI	0 (,0%)	2 (,6%)	0 (,0%)	2 (,5%)
	HE	9 (18,0%)	52 (15,6%)	3 (25,0%)	64 (16,2%)
	MA	41 (82,0%)	280 (83,8%)	9 (75,0%)	330 (83,3%)
Умумий осни		50 (100,0%)	334 (100,0%)	12 (100,0%)	396 (100,0%)

\* Pearson Chi-Square p=0.001; \*\* Pearson Chi-Square p=0.071; \*\*\*Pearson Chi-Square p=0.870

3-Жадвал

Вирусга қарши муолажаларнинг тўлиқ курсини олган сурункали ВГС-юқтирган беморлар гуруҳидаги генотиплаш кўрсаткичлари

		ЎО			ШЕ			ЖАМИ		
		VR	NVR	p	VR	NVR	p	VR	NVR	
		p								
n.		93	25* (21.2)		11	6* (35.2)		104	31	
Ёши (± SD.)		39.7 ±1.5	39.7 ±3.2	0.437	45.2 ±3.6	39.3 ±5	0.36	40.6± 1.3	37.9 ±2.9	0.346
Вирус микдори (сред. x10 <sup>6</sup> ±SD.)		3.1 ±8.9	4.2 ±2.3	0.609	1.6±6	1.2±5	0.66	2.9 ±6.7	3.4 ±1.7	0.727
IL28B (rs8099917)	MA: n (%)	71 (76.4)	8(32)	<0.001	8 (72.7)	3(50)	0.6	79 (76)	11 (35.5)	< 0.001
	HE&MI: n (%)	22 (23.6)	17 (68)		3 (27.3)	3(50)		25 (24)	20 (64.5)	
IL28B (rs12979860)	MA: n (%)	47 (50.5)	4(16)	0.003	5 (45.5)	1 (16.6)	0.33	52 (50)	5 (16.1)	< 0.001
	HE&MI: n(%)	46 (49.5)	21 (84)		6 (54.5)	5 (83.4)		52 (50)	26 (83.9)	
IFNL4 (ss469415590)	MA: n (%)	47 (50.5)	4(16)	0.003	5 (45.5)	1 (16.6)	0.33	52 (50)	5 (16.1)	< 0.001
	HE&MI: n (%)	46 (49.5)	21 (84)		6 (54.5)	5 (83.4)		52 (50)	26 (83.9)	

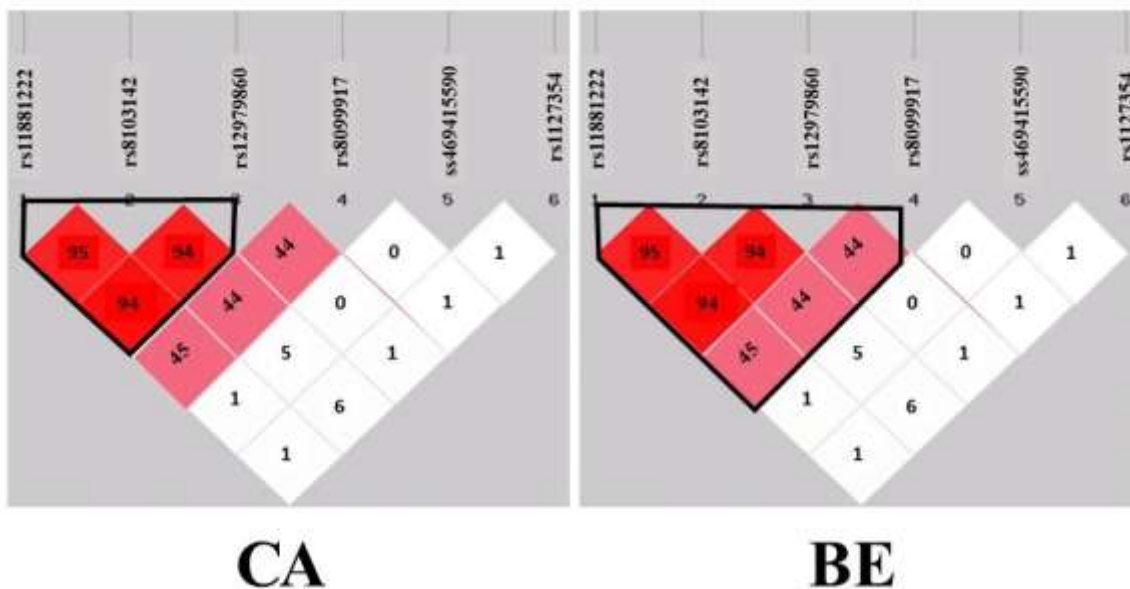
Изоҳ: VR - даволашга жавоб берганлар; NVR - даволашга жавоб бермаганлар; ЎО - Ўрта Осиёликлар; ШЕ - Шарқий Европаликлар \* p < 0.32

Синовдан ўтказилган барча SNPлар бўйича мақбул (ёввойи тип) деб номланувчи генотип СА гуруҳида вирусга қарши даво муолажаларига нисбатан ижобий жавобларнинг барча ҳолатларида кузатилди, аммо бу ВЕ гуруҳида кузатилмади.

Қизиқ ҳолатга эътиборингизни қаратамиз, барча ўрганилган гуруҳларда яқинда аниқланган IFNL4, ss469415590 ген участкасидаги полиморфизмнинг IFNL3 соҳасидаги SNP rs12979860 полиморфизми билан юқори даражадаги ўзаро боғлиқлиги аниқланди, ва уларнинг ҳар бири бир хил юқори прогностик қийматга эга эди (3-жадвал).

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида ВГС да вирусга қарши даволанишга ижобий жавобни прогноз қилиш учун энг кўп маълумот берувчи маркер бўлиб IFN L3 ген участкасининг rs8099917 SNP (OR, 5.75; 95% CI, 2.4 - 13.6;  $p < 0.001$ ), ундан кейин SNP rs12979860 / ss469415590 (OR, 5.2; 95% CI, 1.9 - 14.6;  $p = 0.002$ ) ҳисобланиши аниқланди.

Синаб кўрилган тўртта SNP бўйича барча аллеллар Hardy Wienberg equilibrium чегарасида эди. Уларнинг учтаси иккала этник гуруҳда IL28В локусининг аллеллари ўртасида юқори ўзига хос алоқаларни (LD – Linkage Disequilibrium) кўрсатди (6-расм). Шунингдек, СА ва ВЕ гуруҳларидаги аллеллар ўртасида статистик фарқ аниқланмади, аммо SNP rs12979860 (ТТ) нинг минор аллели ВЕ гуруҳида кўпроқ учради ( $p < 0.002$ ). СА гуруҳида SNP rs12979860/ss469415590 нисбатан SNP rs8099917 прогностик аҳамиятлиликнинг юқори даражасига эга эди (6-расм), бу вақтда ВЕ гуруҳида эса тескари тенденция кузатилди. Шунга қарамай, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади.



6-расм. Текширилган популяциялар орасида IL 28В локусидаги боғланмаган алоқалар (LD) кўрсаткичлари

SNP rs8099917 ва rs12979860 - бу Ўзбекистондаги турли этник гуруҳларда ВГС-юқтирган беморларни интерферон қаторидаги вирусга қарши дорилар билан даволашда маълумот берувчи маркерлар ҳисобланиши

аниқланди. Тадқиқотлар ТТ генотиби rs8099917 аллелли (67,8%), кейин СС генотиби rs12979860 аллели (49%) энг маълумотли эканлигини кўрсатди. Яқинда тавсифланган IFN $\lambda$ 4/ss469415590 ва Ўзбекистонда ВГС-юқтирганлар орасидаги IL28B/IFN $\lambda$ 3 SNP rs12979860 ўртасида боғлиқлик далилларининг тавсифи биринчи марта чоп этилмоқда (4-жадвал).НарМар (Human Nаrplotуре Mapping Project) лойиҳаси маълумотларига кўра, G rs8099917 минор аллеллари ташувчиларининг европоидлар (кавказоидлар) орасида фоиз нисбати ўртача 15-19% ни ташкил этди. Шунини таъкидлаш жоизки, бизнинг тадқиқотларимиз ВГС-юқтирган беморлар орасида GG rs8099917 генотиби ташувчиларининг сонини 3,6% эканлигини кўрсатди, бу бошқа мамлакатларга қараганда анча паст. Бу, аслида, турли хил этник гуруҳлар ўртасида учрайдиган генотипларнинг (2-31%) ўзгарувчанлигига далил бўлиб хизмат қилиши мумкин.

СА беморлар гуруҳида SNP rs8099917 ТТ генотиби IFN $\lambda$ 4/ss469415590 ва IFN $\lambda$ 3/ rs12979860 га нисбатан аниқроқ прогностик маркер бўлиб чиқди, ВЕ гуруҳида эса тескари тенденция кузатилди.

**IFN $\lambda$ 3 ва IFN $\lambda$ 4 генлари соҳасидаги SNP полиморфизми ва гепатит С вирусини спонтан элиминцияси (ўз-ўзидан йўқолиш) ўртасидаги боғлиқлик**

ВГСда ўз-ўзини йўқ қилишни тахмин қилиш учун интерферон муолажаларига барқарор вирусли жавобнинг аниқланган прогностик маркерларидан фойдаланиш бир қатор хорижий тадқиқотларда ўзини оқлади.

Тадқиқотларимизда биз тўртта SNP rs8099917, rs12979860, rs11881222 ва rs8103142 дан фойдаланганмиз, улар ўзбек популяциясида интерферон препаратлари билан вирусга қарши муолажага нисбатан барқарор вирусли жавоб билан юқори ассоциатив алоқани кўрсатди.

**4-жадвал.**

**Вирусга қарши даволанишга жавоб бериш прогнозида энг муҳим аҳамиятни кўрсатган SNP (n = 135)**

Этник келиб чиқиши	ss469415590 ТТ OR (95% CI)	rs8099917 ТТ OR (95% CI)	rs12979860 СС OR (95% CI)
Ўрта Осиёликлар	5.364 (1.716.8) *	6.858 (2.618.0) *	5.364 (1.716.8) *
Шарқий Европаликлар	4.167 (0.4-48.4)	2.667 (0.3-21.3)	4.167 (0.4-48.4)
Жами	5.2 (1.9-14.6) *	5.745 (2.4-13.6) *	5.2 (1.9-14.6) *

\* ( $p \leq 0.05$ )

Натижалар шунини кўрсатдики, иккита SNP (rs8099917/ТТ ва rs12979860/СС) бўйича Мажор аллеллари текширилган гуруҳларда сезиларли даражада анча юқори тақсимотга эга бўлди. Бундан ташқари, rs12979860 бўйича ўз-ўзидан юз берувчи клиренс бўлган гуруҳдаги С мажор аллел (63%) фоизи сурункали юқтирганлар гуруҳига нисбатан (40%), шунингдек ушбу генотип

48% ҳолларда учраган олдинги бўлимда олинган натижалар билан таққослаганда сезиларли даражада юқори бўлди (5-жадвал).

Бундай натижалар ушбу маркерлардан ўз-ўзидан пайдо бўлувчи клиренсни прогношлаш учун фойдаланиш имкониятини намоиш этади.

Шундай қилиб, олинган натижалар хорижий муаллифларнинг нуфузли Nature журналидаги бир қатор илмий ишларида аниқланганидек, ўзбек популяциясида вирусни ўз-ўзидан йўқ қилинишини прогностик маркери сифатида С аллели бўйича нафақат SNP rs12979860 дан фойдаланиш имкониятини (Thomas et al., 2009; Ge D, et al., 2009), балки Т аллели бўйича SNP rs8099917 дан ҳам фойдаланиш имкониятини намоиш этди.

#### 5-жадвал

### Вирусларни спонтан йўқолиши ва сурункали ВГС юқтирган гуруҳларидаги SNP генотиплари

		Спонтан	Сурункали	P		
		клиренс	Зарарланиш			
<b>n (%)</b>		<b>33 (45.3)</b>	<b>40 (55.7)</b>			
<b>Ёши (SD)</b>		<b>41 (12.6)</b>	<b>43 (13.6)</b>	0.857 <sup>1</sup>	н.д.	
<b>Жинси</b>	Ж, n	18	21	0.754 <sup>1</sup>	н.д.	
	%	49.60%	51,4%			
	М, n	15	19		н.д.	
	%	47,9%	53,1%			
<b>rs12979860</b>						
	<b>МА</b>	21 (63.6%)	12 (30.0%)	<b>0.032<sup>1</sup></b>	$\chi^2$ 22.672065	
	<b>HE</b>	12 (36.4%)	26 (65.5%)			p-value: 0.000002
	<b>MI</b>	0	2 (5%)			
<b>rs8099917</b>						
	<b>МА</b>	20 (60.6%)	16 (40%)	<b>0.5<sup>1</sup></b>	$\chi^2$ 8.820882	
	<b>HE</b>	13 (39.4%)	23 (57.5%)			p-value: 0.002978
	<b>MI</b>	0 (.0%)	1 (2.5%)			
<b>rs8103142</b>						
	<b>МА</b>	18 (49.6%)	14 (35%)	0,997 <sup>1</sup>	$\chi^2$ 4.366762	
	<b>HE</b>	14 (47.4%)	21 (52.5%)			p-value: 0.036647
	<b>MI</b>	1 (3.0%)	5 (12.5%)			
<b>rs11881222</b>						
	<b>МА</b>	17 (51.5%)	14 (35%)	0,716 <sup>1</sup>	$\chi^2$ 5.546077	
	<b>HE</b>	15 (45.5%)	21 (52.5%)			p-value: 0.018522
	<b>MI</b>	1 (3.0%)	5 (12.5%)			
<b>ss469415590</b>						
	<b>МА</b>	17 (51.5%)	3 (7.5%)	0,014 <sup>1</sup>	$\chi^2$ 23.580887	
	<b>HE</b>	15 (45.5%)	21 (52.5%)			p-value: 0.000008
	<b>MI</b>	1 (3.0%)	16 (40%)			

<sup>1</sup> – Chi-square test

Диссертациянинг «β3 локуснинг гетеротример G оксиди соҳасида C825T полиморфизми ва унинг ВГС да вирусга қарши муолажада тутган ўрни» деб номланган еттинчи бобда вирусли гепатит С да интерферон муолажасига нисбатан қаршилиқ кўрсатишнинг прогностик белгиси сифатида ПЗР генотиплаш усули билан GNB3 гени SNP rs5443 / C825T полиморфизмини аниқлашдан фойдаланиш имкониятини намоёйиш этди.

C825T позициясида SNP rs5443 полиморфизми ва даволанишга нисбатан вирусга қарши жавоб ўртасидаги тарқалиш ва ўзаро боғлиқликни аниқлаш учун биз шартли равишда ҳар бирида 50 нафар одам бўлган, тўрт гуруҳга бўлинган 200 нафар ВГС юқтирган ва юқтирмаган шахсларни текширдик:

1-гуруҳ: 24-68 ҳафта давомида стандарт схема бўйича рибавирин билан пегилланган интерферон-альфа вирусга қарши муолажа олган, даволанишга жавоб берган (VR – viral response) сурункали ВГС юқтирган беморлар. Яъни, вирусли юклама (ВН) кўрсаткичлари вирусга қарши муолажалар тугаганидан 6 ой ўтгач, аниқланувчи чегарасидан паст бўлган; 2-гуруҳ: ВГС - вирусга қарши муолажа олган, даволанишга жавоб бермаган (NVR – no viral response); 3-гуруҳ: ВГС сурункали инфекцияланган беморлар, вирусга қарши муолажасини олмаган беморлар; 4-гуруҳ: ВГС манфий - назорат гуруҳи.

SNP rs5443 (C825T)/ CC генотиплари тарқалиши бўйича натижаларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, пегилланган интерферонлар билан вирусга қарши муолажа олган, барқарор вирусга қарши жавобга эга ВГС-инфекцияланганлар гуруҳида CC мутацияси 50 та ҳолатдан 6 тасида аниқланди, бу 12% ни ташкил қилди. Вирусга қарши муолажа олган ва даволанишга жавоб бермаган ВГС-юқтирганлар гуруҳида SNP rs5443/CC полиморфизми ташувчилари сони бошқа барча таққосланган гуруҳларникидан кескин фарқ қилди ва 50 кишидан 27 тани ташкил қилди (54%) (6-жадвал).

#### 6-жадвал

#### SNP rs5443 C/C мутациясининг мавжудлигини текшириш натижалари

	VR	NVR	Даволанмаган	Назорат	P
N	50	50	50	50	
Ёши	40,04+/-13,27	40,7+/-4,24	42,5+/-9,88	36,58+/-10,7	н.д.
ВГС/Ген	1b	1b	1b	NA	н.д.
ВН	>10 <sup>6</sup>	>10 <sup>6</sup>	<10 <sup>5</sup>	NA	
rs5443 C/C	6	27*	5	9	<0.002
(CT + TT)	44	23	45	41	
f	2	11	2	2	
m	4	16	3	7	

\* $\chi^2$  Chi-square test: 14.164645; p-value: 0.002689; н.д. – не достоверно

VR - даволашга жавоб берганлар; NVR - даволашга жавоб бермаганлар

Кўриқдан ўтказилганлар орасида rs5443 C/C мутациялари мавжудлиги таққосланганда, кўрсаткичлар стандарт схема бўйича рибавирин билан пегилланган интерферонс-альфа вирусга қарши муолажанинг тўлиқ

курсидан ўтган, даволанишга жавоб бермаган (54%), ВГС-юқтирган гуруҳда сезиларли даражада юқори бўлган, яъни мазкур генотипдан ВГСни даволашда муваффақиятсиз интерферон муолажасининг прогностик маркери сифатида фойдаланиш тўғри бўлади.

Тадқиқотда олинган натижалар асосида ОИВ билан касалланган беморларда касалликнинг ривожланишида ва АРТга таъсирида муҳим бўлган полиморфизмларни аниқлаш алгоритми ишлаб чиқилди (7-расм).



7-расм. ОИВ билан касалланган беморларда SNP башоратли маркерлардан фойдаланиш алгоритми

*Изоҳ:* RP – тез прогрессия; LTNP – секин прогрессия; NVP - Невиратин; Hs – гиперсезувчанлик.

## ХУЛОСА

«Host- омилларнинг ОИВ/ОИТС ва вирусли гепатит С касалликларининг ривожланиши ҳамда вирусга қарши даволашдаги аҳамияти» мавзусидаги илмий иш натижаларига кўра қуйидаги хулосалар қилинди:

1. SNP полиморфизмини аниқлаш учун барча учта усул билан барча ўрганилган SNP лардан фойдаланиш мумкин. Аммо тежамкор ва бажарилиши осон бўлгани учун TakMan Probe ПЗР генотиплаш усулидан фойдаланиш тавсия этилади.
2. ОИВ-юқтирганларда I класс HLA молекулаларининг генотипик ва аллел тўпламини ўрганиш,  $\chi^2$  аҳамияти антигенлар учун қуйидагича бўлганини кўрсатди: А - A10, A25, A28 локуси; В - B16, B21, B22, B27, B35 локуси ва

C локуси бўйича - Cw4 ( $p < 0.05$ ). HLA-Cw4 назорат гуруҳига нисбатан беморларда камроқ учради, бунинг асосида ушбу антигеннинг ҳимоявий аҳамияти мавжудлигини тахмин қилиш мумкин. Гаплотип A\* 25-B\* 35, бизнинг натижаларимиз бўйича, ОИВ / ОИТСнинг тез ривожланиш маркеридир.

3. Ўзбек популяциясидаги ОИВ-инфекцияланганлар орасида HLA-B \* 57, 35 HLA-C, HCP5, CCL3 генлар соҳасидаги rs1265112, rs5029410 / C, rs2395029 / C, rs9264942 / G, rs2523608 SNP полиморфизмлари ва ОИВ/ОИТС нинг секин ривожланиши ўртасида ассоциатив алоқалар аниқланди; rs4118325 / G (PRMT6 гени), rs1522232 / C (SOX5 гени) ва ОИВ/ОИТСнинг тез ривожланиши билан ўзаро боғлиқлик аниқланди. CCHCR1 гени соҳасидаги SNP rs1265112 полиморфизмининг Невирапинга (NVP) нисбатан чидамлилигига салбий таъсири аниқланди;
4. Этник гуруҳларда ( $n=418$ ) SNP генотипларнинг умумий тарқалиши HE (35 – 45%) ва MI (4 -13%) аллеларга нисбатан MA бўйича энг юқорилиги аниқланди (42 – 62 %). IL28B (IFN  $\lambda 3$ ,  $\lambda 4$ ) локуслари бўйича SNP генотиплаш Марказий Осиёда яшовчи этник гуруҳлар орасида Peg-IFN+RBV вирусга қарши муолажага жавобнинг яхши прогностик маркери бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги аниқланди.
5. Этник ўзбеклар орасида вирусли гепатит C спонтан йўқолишининг прогностик маркери бўлиб SNP rs12979860 бўйича C аллели, SNP rs8099917 бўйича T аллели хизмат қилиши мумкин.
6.  $\beta 3$  локуснинг гетеротример G оксиди соҳасида SNP rs5443 (C825T) полиморфизми ва интерферон препаратлари билан даволаш таъсири ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш CC генотипидан ВГС да интерферон препаратлари билан вирусга қарши муолажага нисбатан қаршилиқнинг прогностик маркери сифатида фойдаланиш имкониятини исботлади.
7. Очилган патогенетик қонуниятлар асосида ва шахсийлаштирилган тиббиёт нуқтаи-назаридан, клиник курснинг клиник, фармакокинетик ва молекуляр-генетик биомаркерларни ва ОИВ ва ВГС да вирусга қарши муолажага жавобни ҳисобга олган ҳолда тиббий тавсиялар ва беморларни хавф гуруҳлари бўйича ( $p \leq 0,05$ ) табақалаштириш усули ишлаб чиқилган.



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ,  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ,  
ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ,  
ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**СЕКЛЕР ДИЛДОРА ЭРКИНОВНА**

**РОЛЬ HOST- ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОТВЕТЕ  
НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ВИЧ/СПИД И  
ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С**

**03.00.04 – Микробиология и вирусология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2021**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № B2019.3DSc/Tib387**

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Таджиев Ботир Мирхашимович</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Залялиева Марьям Валияхмедовна</b> доктор биологических наук, профессор <b>Шадманова Наргиза Абитовна</b> доктор медицинских наук, доцент <b>McMahon, Brian J.</b> MD, PhD, профессор (США)
<b>Ведущая организация:</b>	<b>«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального Медико-Биологического Агентства (Российская Федерация)</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 (Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фаробий, 2; Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-образовательном центре Ташкентской медицинской академии (включена в список под номером \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фаробий, дом 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года).

**Туйчиев Л.Н.**

Председатель разового научного совета при  
научном совете по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

**Н.У. Таджиева**

Ученый секретарь разового научного совета при  
научном совете по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук

**Н.С. Атабеков**

Председатель разового научного семинара при  
научном совете по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Проблема вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусного гепатита С (ВГС) остается глобальной и злободневной для здравоохранения, являясь причиной более 3 миллионов смертей ежегодно. На сегодняшний день «...около 38 миллионов людей живут с ВИЧ инфекцией и более 71 млн с ВГС. Две трети ВИЧ-инфицированных приходится на африканский регион, однако данная проблема не обошла и Регионы Центральной Азии, а также Среднего Востока...»<sup>1</sup>. Перечисленные регионы имеют «...наиболее высокий уровень инфицированности ВГС (>3.5%)...»<sup>2</sup>. На сегодняшний день еще нет эффективной вакцины ни против ВИЧ-инфекции, ни против ВГС, в то время как течение заболеваний и их прогрессирование, равно как и ответ на противовирусную терапию при обеих инфекциях значительно варьирует в зависимости как от особенностей вирусов, их географического распространения, так и этнических групп. В связи с чем, своевременная и ранняя диагностика инфекций ВИЧ и ВГС с помощью современных методов исследований, а также усовершенствования подходов в профилактике и лечении для предотвращения летальности становятся приоритетным направлением практической медицины.

В мире, благодаря развитию высоких технологий, возможности их использования стали еще доступнее. Так, стало возможным проводить полногеномные исследования ДНК человека и выявлять значимые однонуклеотидные мутации (SNP- от англ. single nucleotide polymorphism) в участках генов, ответственных за экспрессию различных белков организма, вариабельность генетических факторов, влияющих на клиническое течение, терапевтический эффект и развитие заболеваний при ВГС и ВИЧ инфекциях тесно связаны с этнической принадлежностью и географией обследуемых инфицированных лиц, в связи с чем, исследования для дальнейшего совершенствования системы эффективного противодействия распространению ВИЧ-инфекции и ВГС имеют весомое значение.

Развитие медицинского сектора в Республике Узбекистан требует оптимизации медицинской системы по требованиям мировых стандартов, путем усовершенствования методов ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений заболеваний для снижения распространения инфекционных заболеваний. Для этого были поставлены задачи «...по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высоко-технологичных методов для диагностики и лечения и диспансеризации...»<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> World Health Organization, Global hepatitis report, 2017; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>; Global AIDS update, 2020 - <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf;sequence=1>

<sup>2</sup> Ruzibakiev R, Kato H, Avazova D, et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan. *Intervirology*. 2001; 44(6): с 327-332

<sup>3</sup> Указ Президента №-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Данные задачи приведут к значительному снижению инвалидизации и смертности среди инфицированных, путем применения современных технологий и усовершенствования качества клинико-патогенетической диагностики и терапии ВГС и ВИЧ.

Результаты исследований данной диссертационной работы в определенной степени служат выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3493 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека в Республике Узбекистан» от 25 января 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.**

Научные исследования, направленные на изучение генетических факторов человека, связанных с ВИЧ и ВГС инфекциями, а также выявление прогностических маркеров развития данных заболеваний и эффективности проводимой противовирусной терапии проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях, таких как Johns Hopkins University, Massachusetts Institute of Technology and Harvard Medical School, American Association for the Study of Liver Diseases, Center for Human Genome Variation, Duke University, National Institutes of Health, Bethesda (США), Goethe-Universität Frankfurt am Main (Германия), National Cancer Institute, University of Florence, (Италия); University of Lausanne (Швейцария), Nagoya City University (Япония); ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Пастера (Российская Федерация); Белорусский государственный медицинский университет (Белоруссия), Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкентская медицинская академия, Центр иммунологии и геномики человека, Научно-исследовательский институт вирусологии (Узбекистан).

Биология генетических факторов довольно плохо изучена. Тем не менее, их локализация в хромосомах указывает на важность роли ИФН-λ3-4 в ВГС инфекции (University of Lausanne, Швейцария); комплексное клинико-лабораторное обследование больных с различным течением заболевания,

---

<sup>4</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании: <https://genome.duke.edu/>, <https://meded.hms.harvard.edu>, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>, [www.yale.edu](http://www.yale.edu), [www.ucsd.edu](http://www.ucsd.edu), [www.unito.it](http://www.unito.it), [www.uvm.edu](http://www.uvm.edu), [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov), [www.cams.cn](http://www.cams.cn), [www.bc.edu](http://www.bc.edu), [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu), [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca); [www.hsc.unm.edu](http://www.hsc.unm.edu); [www.unife.it](http://www.unife.it); [www.uog.edu.et](http://www.uog.edu.et); [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk); [www.washington.edu](http://www.washington.edu); [www.upb.edu.co](http://www.upb.edu.co), <https://riv.uz/>, <http://immunology.uz> и других источников.

определение его прогностических биомаркеров, основанное на современных и прогрессивных методах исследования являются приоритетным направлением в современной инфектологии (Center for Human Genome Variation, Duke University, National Institutes of Health, Bethesda, США); в последние годы, среди многочисленных факторов, повышающих вероятность возникновения резистентности, генетические факторы являются предметом интенсивных исследований (Nagoya City University, Япония); по последним данным генетические вариации пациентов влияют на 50% неэффективности лекарств или побочные лекарственные реакции (University of Birmingham, Англия; Okayama University, Япония); проект по изучению полногеномных ассоциаций (GWAS), который позволяет выявлять ассоциативной связи между полиморфизмами SNP (однонуклеотидные последовательности) и различными фенотипами заболеваний, в т.ч. с ВИЧ и ВГС, стал мощным инструментом в более углубленном изучении патогенетических и клинических особенностей данных инфекций (Goethe-Universität Frankfurt am Main, Германия; Tokyo University, Япония); обоснованы своевременная диагностика и снижение уровня инфицирования ВИЧ (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Пастера, Российская Федерация); определена система применения антиретровирусной терапии (Белорусский государственный медицинский университет, Белоруссия); разработаны клиничко-патогенетические аспекты эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов и система ее оптимизации (Центр повышения квалификации медицинских кадров, Ташкентская медицинская академия, Институт иммунологии и геномики человека АНРУз, научно-исследовательский институт вирусологии); установлена роль host-факторов в развитии заболевания и ответе на противовирусную терапию при ВИЧ/СПИД и вирусном гепатите С (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан).

Во всем мире проводится ряд исследований для оценки роли факторов хозяина в развитии ВИЧ / СПИДа и вирусного гепатита С и антиретровирусной терапии, в том числе в следующих приоритетных областях: ранняя диагностика и координация эффективности лечения пациентов с вирусным гепатитом С. инфекции; выявление важнейших генетических факторов, способствующих возникновению устойчивости к противовирусной терапии; выявление значимых однонуклеотидных мутаций (SNP- от англ. single nucleotide polymorphism) генов, ответственных за воздействие различных белков; оптимизация метода генотипирования SNP; определение вариабельности генетических факторов, влияющих на клиническое течение, развитие и лечение ВИЧ и инфекций ВГС; разработка критериев прогнозирования развития заболевания у больных ВИЧ, этнической принадлежности инфицированного человека, географии распространения вируса; дальнейшее совершенствование системы эффективного контроля ВИЧ-инфекции и распространения ВГС.

**Степень изученности проблемы.** Многие исследования показали, что клиническое течение и исход заболевания при ВИЧ и ВГС инфицировании крайне вариабельны. Ранее прогнозирование клинического течения и эффективности противовирусной терапии осуществлялось при определении вирусной нагрузки и генотипов вируса (Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Таджиев Б.М. и др., 2018; Deeks SG, Walker BD, 2007; Younossi, Z., J. Kallman, and J. Kincaid, 2007). Однако за последнее десятилетие понимание развития и эволюции вируса, а также взаимодействия вирус-хозяин претерпело значительные сдвиги. Ученые стали уделять более пристальное внимание иммунологической динамике и генетическим особенностям, как вируса, так и хозяина (Абдукадырова М. А. и др., 2012; Хаитов Р.М. и др., 2019; Casado C, Colombo S, Rauch A, et al., 2010; Montes-Cano, M. A., et al. 2010). Показано, что молекулы HLA-B играют доминантную роль в отборе антивирусных ЦТЛ по сравнению с другими молекулами HLA класса I. Эти различия частично могли быть объяснены более высоким разнообразием аллелей HLA-B по сравнению с HLA-A и другими (Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Гудима Г.О., Кофиади И.А., 2019).

Ряд полногеномных исследований выявили взаимосвязь между SNP rs2395029 и rs9264942 в области генов HCP5 и -35 HLA-C соответственно, и контролем вирусной нагрузки (Fellay J, Ge D et al, 2009). Некоторые исследования полиморфизмов в области гена IL28B у инфицированных гепатитом С показали, что для европейского региона наиболее подходящим SNP является rs12979860, в то время как для стран Азии наиболее информативным оказался SNP rs 8099917 (Худайберганаева Д, Мусабаев Е. С соавт., 2014; Ge, D., et al. Tanaka et al., 2009; Kurbanov F, 2014).

В Узбекистане при оценке распространенности устойчивости к заражению ВИЧ 1 среди коренного населения и среди ВИЧ-инфицированных впервые было установлено, что мутация CCR5 Δ35 в гомозиготном состоянии встречается у 1,8% коренного населения, в гетерозиготном варианте встречается у 10,5% населения. Гомозиготность обеспечивает устойчивость к заражению ВИЧ-1, а гетерозиготность более продолжительное течение ВИЧ/СПИД заболевания. (Залялиева М.В, 2010).

Все данные свидетельствуют о необходимости углубленного изучения генетических факторов в популяции Узбекистана и необходимости изучения патогенетических аспектов развития болезни, клинического течения и противовирусной терапии на основе ведущих прогностических биомаркеров.

**Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнялась в рамках Государственной научно - технической программы ФДСС 12-11 «Выявление значимых мутаций в геноме вируса и больного, определяющие эффективность терапии при ВИЧ инфекции и хроническом гепатите С» в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в период 2012 – 2016 годы.

**Цель исследования** состоит в разработке предложений и рекомендаций по оценке роли host- факторов в развитии заболевания и улучшению эффективности противовирусной терапии при ВИЧ/СПИД и вирусном гепатите С.

**Задачи исследования:**

оценить полиморфизм однонуклеотидных мутаций в геноме человека и оптимизировать ПЦР методы диагностики SNP генотипирования;

оценить генотипический и аллельный набор HLA молекул I класса, локусов A, B и C у ВИЧ-инфицированных для прогнозирования динамики развития заболевания ВИЧ/СПИД;

оценить связь полиморфизмов SNP генов PRMT6, – 35 HLA-C, HCP5, SOX5 и CCL3 с прогрессированием заболевания;

оценить связь SNP полиморфизма в области гена CCHCR1 с ответом на противовирусную терапию среди ВИЧ-инфицированных лиц;

оценить SNP полиморфизмы в области гена IFN  $\lambda$ 3,  $\lambda$ 4, их взаимосвязь со спонтанным клиренсом и ответом на противовирусную терапию при ВГС;

оценить распространенность и корреляцию между SNP rs5443 полиморфизмом гена гетеротримерного белка G в локусе  $\beta$ 3 и эффектом лечения препаратами интерферона при ВГС;

разработать методы определения маркеров прогноза развития заболевания у ВИЧ-инфицированных и прогнозирования ответа на противовирусную терапию у ВГС-инфицированных.

**Объектом исследования** явились 650 образцов, из которых 450 – ВГС инфицированных, 100 ВИЧ инфицированных и 100 человек с отрицательным ВИЧ и ВГС статусом, состоящих на диспансерном учете в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республиканском Центре по борьбе со СПИДом, научно-исследовательском институте иммунологии и геномики человека, и научно-исследовательском институте вирусологии.

**Предмет исследования** составили образцы цельной венозной крови и сыворотки крови для проведения серологических и молекулярно-генетических исследований образцов от ВИЧ и ВГС инфицированных пациентов.

**Методы исследования.** При выполнении диссертации использовались методы иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции, с применением инновационных методов Invader Plus и TakMan Probe секвенирования и методы статистической обработки STATA, Epi Info, SPSS 2.0.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказана связь однонуклеотидных мутаций генов PRMT6, SOX5, 35-HLA-C, HCP5 и CCL3 с прогрессированием заболевания при ВИЧ/СПИД;

обоснованы антигены HLA- молекул I класса, значимые для узбекской популяции, как влияющие на прогрессирование заболевания при ВИЧ/СПИД;

доказана прогностическая значимость SNP IFN $\lambda$ 4/ss469415590 и IFN $\lambda$ 3/rs12979860 в прогнозе спонтанного клиренса ВГС, противовирусного ответа при интерферонотерапии, а также высокая ассоциативная связь между ними у ВГС- инфицированных;

установлена корреляция между наличием генотипа SNP rs5443/CC и устойчивостью к противовирусной терапии среди ВГС- инфицированных в узбекской популяции;

усовершенствованы методы прогноза развития заболевания у ВИЧ-инфицированных и ответа на противовирусную терапию у пациентов с ВГС.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

доказана связь однонуклеотидных мутаций генов CCHCR1 и NS5 с развитием гиперчувствительности к препаратам, входящим в состав антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ/СПИД;

определены значимые прогностические маркеры, ассоциированные со скоростью прогрессирования ВИЧ/СПИД;

выявлены прогностические маркеры в области гена IFN  $\lambda$ 3,  $\lambda$ 4 в узбекской популяции больных с ХВГС, позволяющие оптимизировать критерии схемы терапии препаратами интерферонового ряда;

выявлены маркеры прогноза спонтанного разрешения ВГС, которые важно определять при отборе кандидатов на противовирусную терапию, в том числе и ингибиторами протеаз;

разработаны методы прогнозирования развития заболевания у ВИЧ-инфицированных и эффективности противовирусной терапии у пациентов с ВГС.

**Достоверность результатов исследования** обоснована методологией и самим дизайном исследования, которые проводились на уровне практического здравоохранения; сами исследования соответствуют предмету, целям и задачам исследования, поставленным в данной работе с использованием современных, достоверных, корректных медико-статистических методов: качественной и количественной оценки результатов; эффективным внедрением разработанного алгоритма в практику совершенствования диагностических подходов у пациентов с ВИЧ инфекцией и ВГС, а также сравнением опубликованных научных результатов с международными и отечественными исследованиями, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования**

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что позволяет расширить уровень теоретических знаний по изучению генетических факторов человека и выявлению прогностических маркеров благоприятного и неблагоприятного течения ВИЧ инфекции и ВГС. Изучена диагностическая информативность (ценность) серологических, молекулярно-генетических методов (определение полиморфизма и мутаций) в исследовании изучаемых инфекций, а также доказана их ассоциация с генотипами SNP.

Практическая значимость результатов исследования определена выявлением прогностических маркеров развития гиперчувствительности к



противовирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных. Изучены и разработаны дифференциально-диагностические критерии на основании выявления прогностических маркеров гена IFN  $\lambda 3$ ,  $\lambda 4$  у пациентов, инфицированных ВГС, позволяющие оптимизировать критерии схемы терапии препаратами интерферонового ряда.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по прогнозированию клинического течения и ответа на противовирусную терапию при ВИЧ инфекции и ВГС:

утверждены и внедрены в практику методические рекомендации «Способ прогнозирования эффективности интерфероновой терапии вирусного гепатита С» (Справка Министерства Здравоохранения № 8 н-р/642 от 28 декабря 2020 года). Данные рекомендации способствуют улучшению диагностики, применению этиотропной терапии и снижению частоты летальных исходов при ВГС инфекции;

утверждены и внедрены в практику методические рекомендации «Метод прогноза прогрессирования заболевания ВИЧ/СПИД» (Справка Министерства Здравоохранения № 8 н-р/643 от 28 декабря 2020 года). Данные рекомендации способствуют улучшению диагностики, применению этиотропной терапии и снижению частоты летальных исходов при ВИЧ инфицировании;

полученные научные результаты внедрены в практику здравоохранения, в том числе Республиканского Специализированного Научно-Практического Центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республиканского Центра по борьбе со СПИДом, МЗ РУз и частной диагностической лаборатории «Vitros Diagnostics» (Справка Министерства Здравоохранения № 8-4/5287 от 3 июня 2021 года). Генотипирование полиморфизмов в проекции генов HLA служит хорошим прогностическим маркером скорости развития заболевания ВИЧ/СПИД среди популяций Центральной Азии. Результаты также дают возможность широкого применения при разработке профилактических мероприятий по сдерживанию и слежению за лекарственно устойчивыми штаммами, увеличить эффективность проводимой терапии за счет дифференцированного подхода и оптимизировать персонализированную терапию. Внедрение полученных результатов в практику позволили прогнозировать течение заболевания при ВИЧ и ВГС инфекциях, а также увеличить эффективность проводимой терапии за счет дифференцированного подхода и персонификации проводимой противовирусной терапии.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы доложены на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 6 международных конгрессах и симпозиумах, и 2 республиканских научно – практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 21 научных работ, из которых 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 8 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 190 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертационной работы, изложены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, приведены материалы по внедрению результатов исследований на практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления об этиопатогенетических особенностях ВИЧ инфекции и ВГС, и генетических факторах человека»** изложен обзор источников литературы и отражены научные материалы по основным достижениям в сфере этиопатогенеза, диагностики и лечения ВИЧ/СПИД и ВГС. Подробно освещены научные сведения по изучению взаимодействия вирусов и факторов хозяина. Проанализированы основные открытия по выявленным ассоциативным связям между однонуклеотидными полиморфизмами в области соответствующих генов, влияющие на клиническое течение и исход противовирусной терапии при ВИЧ и ВГС в разных популяциях, которые могут быть использованы в качестве прогностических биомаркеров.

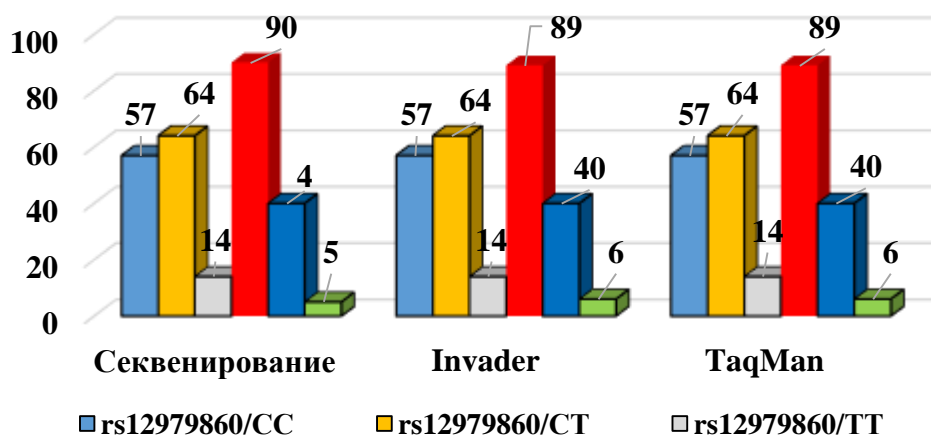
Во второй главе диссертационной работы **«Общая характеристика собственного материала и основные методы выявления host-факторов»** дана характеристика обследованного контингента. В соответствии с поставленной целью и задачами, были выделены главные этапы исследования. Описаны использованные методы исследований, включая SNP-генотипирование двумя методами, прямое секвенирование и статистические методы с использованием современных программ. Даны программы амплификации по каждому методу, а также последовательности основных праймеров-проб, использованные для SNP-генотипирования.

В третьей главе диссертации **«Подбор и оптимизация ПЦР методов SNP генотипирования»** подробно описан способ подбора наиболее подходящего метода генотипирования и наиболее информативные SNP для этнических групп, проживающих на территории РУз.

Первым этапом наших исследований было определение наиболее подходящего метода для SNP генотипирования в условиях лабораторий на территории Узбекистана. Самым точным методом выявления

однонуклеотидных мутаций является секвенирование. Однако, учитывая высокую стоимость и сложность проведения данного метода, нами было проведено исследование тремя различными методами для определения наиболее экономичного, простого в выполнении и точного метода ПЦР-генотипирования. Для этого из 450 образцов ВГС инфицированных нами было отобрано и протестировано 270 проб от ВГС инфицированных лиц тремя различными методами – это TaqMan Assay, Invader Plus Assay и метод прямого секвенирования, в качестве подтверждающего теста.

По результатам, полученным при тестировании этими двумя способами, наблюдалось совпадение в 100 % случаев и 99.2 % - между результатами вышеуказанных двух методов и прямого секвенирования, т.е. различия составили только 0.9 % (Рис 1).

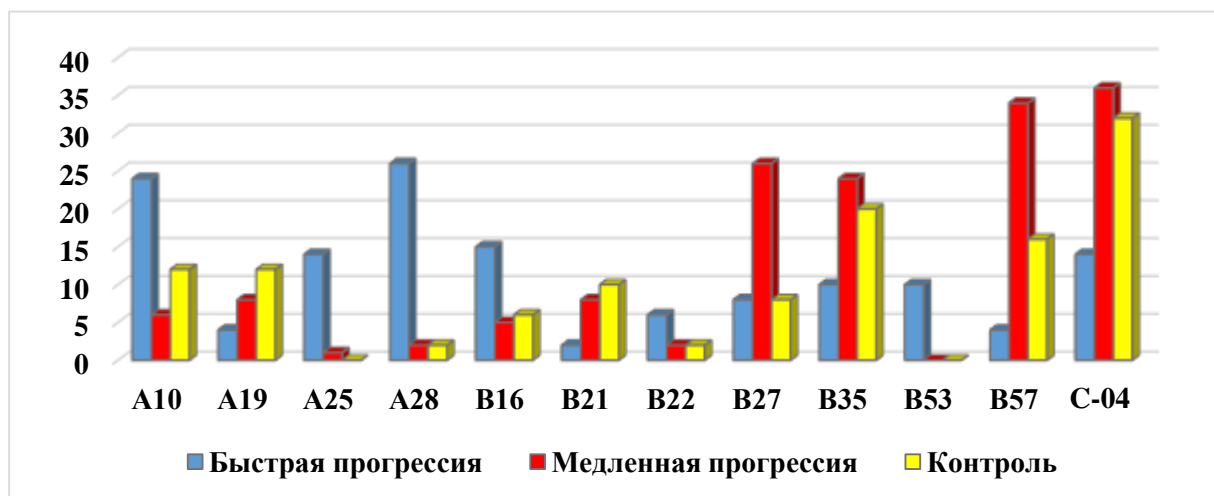


**Рис 1. Результаты SNP генотипирования тремя методами**

Полученные результаты анализа полиморфизма SNP в области генов IL28B/ $\lambda 3$  и  $\lambda 4$ , а также ИТРА позволяют сделать выводы о возможности использования всех SNP и любым представленным методом для прогнозирования ответа на интерферонотерапию. Однако рекомендуем использовать ПЦР генотипирование по двум SNP rs8099917 и rs12979860 методом TakMan Probe, как более экономичным и простым в выполнении, что позволит более широко использовать его в системе здравоохранения.

В четвертой главе «**Изучение генотипического и аллельного состава HLA молекул I класса среди ВИЧ-инфицированных**» продемонстрировано функциональное состояние звеньев иммунной системы и уровень экспрессии белковых продуктов HLA-генов на клеточных мембранах, которые обеспечивают молекулярные процессы распознавания антигенов и иммунный ответ на них. Нами проведен анализ распределения HLA антигенов 1 класса у 53 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые находились под нашим наблюдением в течение 12 лет. За это время 18 пациентов выпали из поля зрения по различным причинам. Оставшиеся 35 пациентов были разделены на 3 группы в зависимости от интенсивности прогрессии ВИЧ/СПИД заболевания – быстрая прогрессия (2- 5 лет), обычная (5- 10 лет), медленная (более 10 – 12 лет).

На диаграмме (рис.2) представлено распределение антигенов 1 класса у ВИЧ- инфицированных в сравнении с контролем. Как видно из таблицы всего у больных экспрессировались 38 антигенов: по локусу А – 12 антигенов, по В-локусу – 20 антигенов, по С-локусу – 6 антигенов.



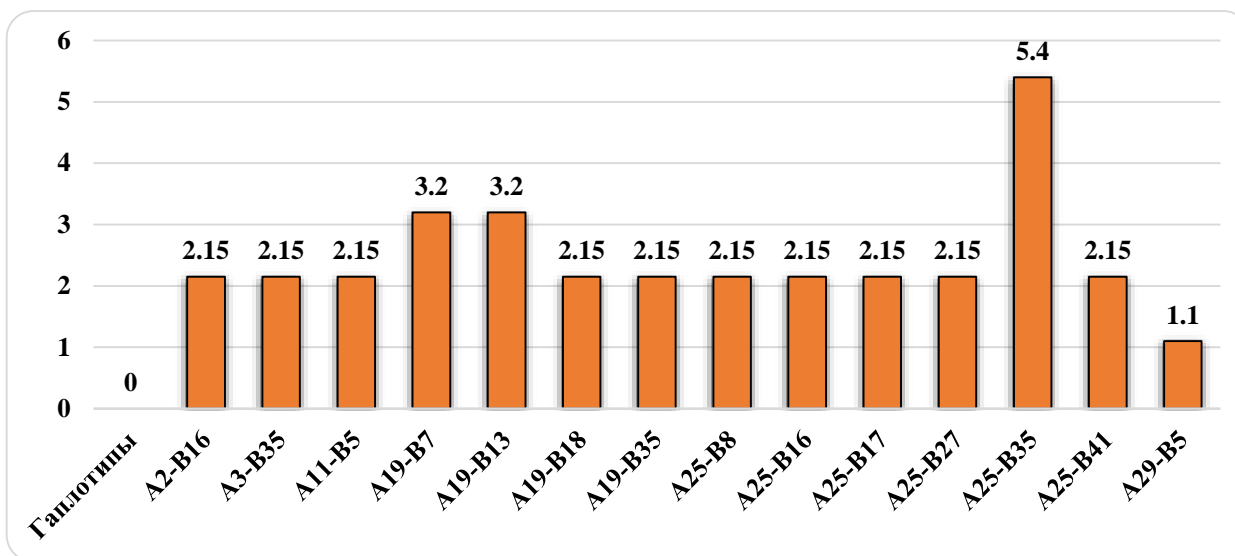
**Рис 2. Частота встречаемости HLA-антигенов среди пациентов с быстрой прогрессией ВИЧ/СПИД**

*Примечание: \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;*

Из всех экспрессировавшихся аллелей значимость по  $\chi^2$  была установлена для следующих антигенов: локус А – А10, А25, А28; локус В – В16, В21, В22, В27, В35 и по локусу С – Сw4, с показателями достоверности по Стьюденту  $p < 0,05$ . При этом по локусу А, все три выделенных аллели определялись, как маркеры прогрессии, в то время как в локусе В- HLA-B27 и В35, как протективные аллели. Также следует отметить, что из всех этих значимых антигенов HLA-Cw4 встречался у больных реже, чем в контрольной группе, на основании чего можно предполагать о защитной роли данного антигена.

Всего в данном исследовании в общей группе наблюдались 87 вариантов гаплотипических ассоциаций: в группе больных с быстрой прогрессией - 20 вариантов гаплотипов, с обычной прогрессией – 72 варианта гаплотипов и в группе с медленной прогрессией – всего 12 гаплотипов без повторений. Статистический анализ выявил 55 значимых гаплотипов по показателям  $\chi^2$  и критерию Стьюдента, скорректированное значение  $P$  ( $P_c$ ) по Бонферони (1965) не выявило их истинной связи с заболеванием. В таблице 2 ниже представлены 14 значимых гаплотипических ассоциаций, выявленные с высокой степенью достоверности по критерию Стьюдента.

Как видно по графику (рис 3), наиболее часто встречался гаплотип A25/B35 ( $\chi^2=43,65$ ,  $RR=50,2$ ;  $P < 0,001$ ;  $P_c$  – н.д.). Выявлена также положительная ассоциация этого гаплотипа с быстрой прогрессией заболевания.



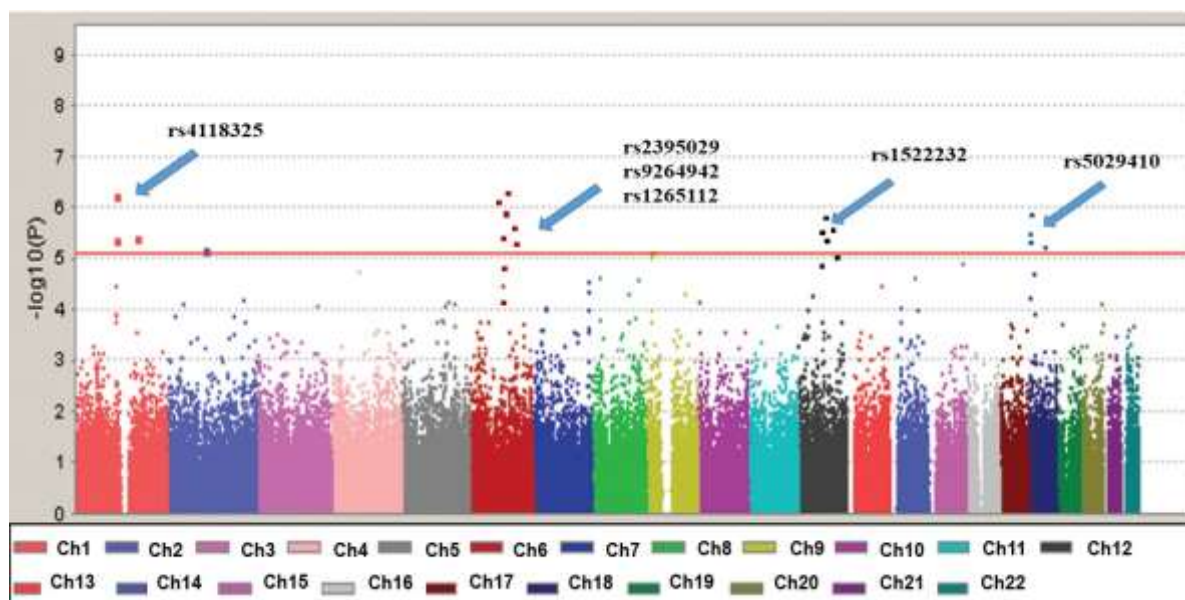
**Рис\_3. Распределение гаплотипов HLA среди ВИЧ-инфицированных**  
*Примечание:  $\chi^2$  -  $RR$  – показатель относительного риска;  $P$  – критерий достоверности по Стьюденту;  $P_c$  – корригированное  $P$  по Бонферони; н.д. – не достоверно.*

Необходимо отметить, что сильные или даже умеренные ассоциативные связи «антиген-заболевание» выявляются редко. Генотипический и аллельный набор у отдельного ВИЧ-инфицированного пациента может стать основой при оценке динамики развития заболевания и изучении взаимодействия вируса с факторами хозяина, длительность которого может занять и десятилетия, даже при отсутствии антиретровирусной терапии.

В пятой главе диссертации «Генотипы SNP, как маркеры прогноза развития заболевания при ВИЧ/СПИД» были исследованы 6 SNP в области генов PRMT6, SOX5, HCP5, -35 HLA-C, CCHCR1, CCL3, которые продемонстрировали наиболее высокую ассоциативную связь с контролем вирусной нагрузки, прогрессией заболевания ВИЧ/СПИД и ответом на противовирусную терапию.

Тестирование проводилось с использованием метода SNP-генотипирования TakMan Probe. В качестве фенотипов использовались показатели вирусной нагрузки и длительность вирусного контроля. Анализ ассоциативных связей при помощи метода линейной регрессии показал, что два основных локуса имели наиболее высокую сцепленность с вирусологическим контролем, т.е. с медленной прогрессией заболевания (рис. 4).

В настоящее время стандартным показателем достоверности при проведении полногеномных исследований GWAS является значение  $P$  ниже  $5 \times 10^{-8}$



**Рис. 4. Распределение аутосом человека в  $\log_{10}$  (значение P), для выявления ассоциированных SNP при сравнении групп с быстрой и медленной прогрессией**

*Примечание: красной линией обозначен порог FDR (25%); Chr – хромосомы*

Одним из таких значимых локусов, расположенных вблизи 5 генетического комплекса молекул HLA являются гены, локализованные в области МНС –I класса (HCP5) и отмеченных, как SNP rs2395029. Результаты генотипирования показали высокую ассоциативную связь SNP rs4118325 (PRMT6) и rs1522232 (SOX5) с быстрой прогрессией ( $p < 0.001$ ). Также значимые ассоциации были выявлены по SNP rs2395029/ C (HCP5), rs9264942/ G 35 HLA-C и rs5029410/ C CCL3, связанные с медленной прогрессией ВИЧ/СПИД (табл. 1). SNP rs1265112 и rs2395029, в области генов CCHCR1 и HLA-B\*57 (HCP5) показали высокую ассоциацию с развитием побочных эффектов в виде гиперчувствительности (зуд, сыпь, покраснения и т.д.) у пациентов, получавших АРТ по схеме NVP+AZT+3TS в первом случае и ABC+3TS+EFV – во втором (рис.5).

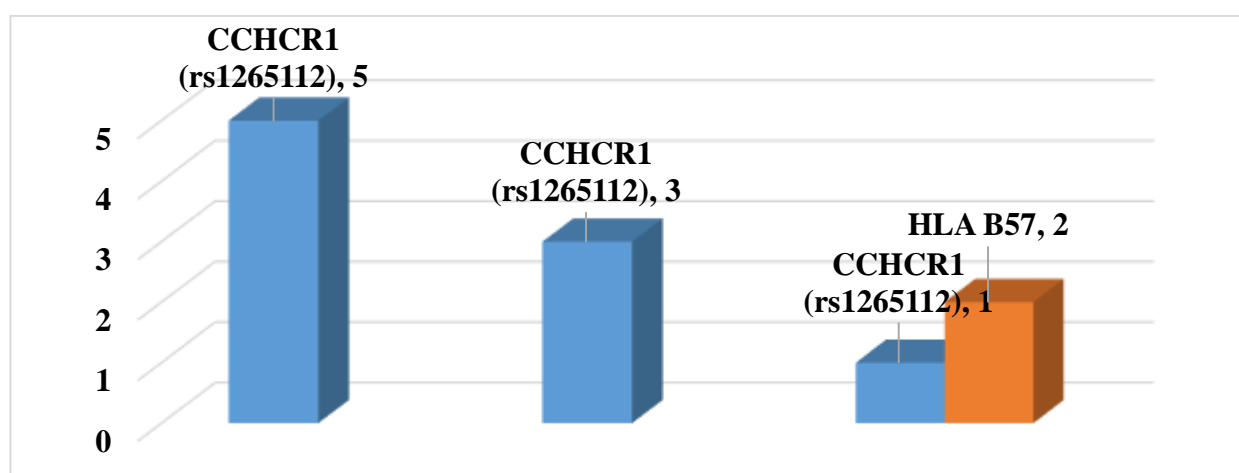
И в том, и в другом случае были обнаружены мутации в геноме вирусов: G190S и Y188C, вызывающие устойчивость к Невирамину и V108I – устойчивость к Абакавиру, что подтвердило значимость использования прогностических маркеров и тестирования пациентов до назначения АРТ.

Внедрение в практику широкого использования прогностических маркеров, как развития заболевания, так и проводимой антиретровирусной терапии при ВИЧ/СПИД будет способствовать повышению приверженности при проводимой терапии, что, в свою очередь, снизит риск появления и циркуляции штаммов вирусов, устойчивых к антиретровирусным препаратам, в конечном итоге, снижая уровень заболеваемости и смертности среди пациентов.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика полиморфизмов SNP генотипирования в группах ВИЧ-инфицированных**

SNP	Ген	Быстрая прогрессия	Медленная прогрессия	Контрольная группа	Fisher Exact test (p)
N		50	50	50	н.д
Возраст		39.9+/- 10.8	38.6 +/- 6.07	33.6 +/- 12.3	н.д
Пол		f=12 / m=38	f=6 / m=44	f=21 / m=29	<0.001
rs4118325/G	PRMT6	15 (30%)	1 (2%)	6 (12%)	<0.001
rs1265112/T	CCHCR1	8 (16%)	6 (12%)	7 (14%)	н.д
rs2395029/ T	HCP5	2 (4%)	13 (26%)	9 (18%)	<0.001
rs9264942/ G	35 HLA-C	0	17 (34%)	7 (14%)	<0.001
rs1522232/C	SOX5	19 (38%)	1 (2%)	3 (6%)	<0.001
rs5029410/ C	CCL3	2 (4%)	15 (30%)	12 (24%)	<0.001



**Рис. 5. Результаты SNP генотипирования ВИЧ-инфицированных с гиперчувствительностью при АРТ**

*Примечание: lamivudine (3TC), abacavir (ABC), zidovudine (AZT), efavirenz (EFV), nevirapine (NVP). АРТ – антиретровирусная терапия*

На основании полученных результатов был разработан алгоритм определения полиморфизмов, значимых в прогрессировании заболевания и ответе на АРТ у ВИЧ-инфицированных (рис. 7).

В шестой главе диссертации «Полиморфизм генотипов SNP IFN  $\lambda$ 3- $\lambda$ 4, их распределение по этническим группам и роль при ВГС» При детальном изучении распределения аллелей по разным SNP было выявлено, наибольший процент мажорных аллелей приходится на азиатские этнические группы (от 48.2 % среди узбеков до 100% среди корейцев). По всем SNP мажорные аллели были достоверно ниже в популяции европейцев, среди которых преобладал гетерозиготные генотипы (от 42.1 до 45.1%), кроме SNP rs8099917 и rs1127354, где также, как и во всех группах, преобладали мажорные аллели (табл.2).

Интересный факт был обнаружен при генотипировании по SNP rs1127354 в области гена ITPA. Минорные аллели были выявлены лишь в 2 случаях и только в узбекской популяции (0.6%). Это может быть особенностью популяции, однако также может быть обусловлено малой выборкой в двух остальных этнических группах.

**Таблица 2**

**Результаты генотипирования по пяти SNP и их распределение по этническим группам**

		Этническая группа			Всего
		Европейцы	Средне Азиаты	Корейцы	
rs11881222*	MI	7 (18,4%)	18 (6,2%)	0 (,0%)	25 (7,4%)
	HE	17(44,7%)	125 (43,4%)	0 (,0%)	142 (42,1%)
	MA	14 (36,8%)	145 (50,3%)	12 (100,0%)	170 (50,4%)
rs8103142*	MI	9 (23,7%)	28 (9,7%)	0 (,0%)	37 (10,9%)
	HE	16 (42,1%)	121 (41,7%)	0 (,0%)	137 (40,4%)
	MA	13 (34,2%)	141 (48,6%)	12 (100,0%)	165 (48,7%)
rs8099917**	MI	4 (8,0%)	11 (3,3%)	0 (,0%)	15 (3,8%)
	HE	13 (26,0%)	100 (29,6%)	0 (,0%)	113 (28,2%)
	MA	33 (66,0%)	227 (67,2%)	12 (100,0%)	272 (68,0%)
rs12979860*	MI	9 (17,6%)	25 (7,4%)	0 (,0%)	34 (8,4%)
	HE	23 (45,1%)	151 (44,4%)	0 (,0%)	174 (43,2%)
	MA	19 (37,3%)	164 (48,2%)	12 (100,0%)	195 (48,4%)
rs1127354*** ITPA	MI	0 (,0%)	2 (,6%)	0 (,0%)	2 (,5%)
	HE	9 (18,0%)	52 (15,6%)	3 (25,0%)	64 (16,2%)
	MA	41 (82,0%)	280 (83,8%)	9 (75,0%)	330 (83,3%)

\* Pearson Chi-Square p=0.001

\*\* Pearson Chi-Square p=0.071

\*\*\*Pearson Chi-Square p=0.870

**Связь полиморфизма SNP в области генов IFN λ3- λ4 и эффектом противовирусной терапии при ВГС**

Сто тридцать пять пациентов (87.5% - СА и 12.5% - BE), получали комбинированную противовирусную терапию в течение 24 или 48 недель по стандартной схеме Peg-IFN-a и RBV. Значительной разницы между группами по возрасту, полу, вирусной нагрузке и генотипам ВГС не наблюдалось.

Также, не было выявлено статистически достоверной разницы в проценте распространения пациентов NVR в группах СА и BE (21.2% и 35.2% соответственно;  $p < 0.32$ ). Была выявлена достоверная разница в распространенности SNP участков генов IFNλ3 (IL28B) и IFNλ4 в группах VR и NVR в каждой этнической группе. Для оценки клинических показателей по каждому SNP, мы провели статистическое сравнение по каждому SNP и сравнили показатели между пациентами VR и NVR по каждой этнической группе. (табл.4). По всем протестированным SNP, благоприятный генотип (дикий тип) наблюдался во всех случаях



положительного ответа на противовирусное лечение в группе СА, но в группе ВЕ этого не наблюдалось.

Отметим интересный факт, что была обнаружена высокая корреляция полиморфизма в области недавно обнаруженного участка гена IFN $\lambda$ 4, ss469415590 с полиморфизмом SNP rs12979860 в области IFN $\lambda$ 3 во всех исследованных группах, и каждый из них имел одинаково высокую прогностическую значимость (таблица 3).

Таблица 3

**Показатели генотипирования в группах пациентов, хронически инфицированных ВГС, получивших полный курс противовирусной терапии**

		СА			ВЕ			ВСЕГО	
		VR	NVR	p	VR	NVR	p	VR	NVR
<b>n.</b>		<b>93</b>	<b>25*</b> (21.2)		<b>11</b>	<b>6 *</b> (35.2)		<b>104</b>	<b>31</b>
Возраст ( $\pm$ Станд. Отклон.)		39.7 $\pm$ 1.5	39.7 $\pm$ 3.2	0.437	45.2 $\pm$ 3.6	39.3 $\pm$ 5	0.36	40.6 $\pm$ 1.3	37.9 $\pm$ 2.9
IL28B rs8099917	MA: n (%)	71 (76.4)	8(32)	<b>&lt;0.001</b>	8 (72.7)	3(50)	0.6	79 (76)	11 (35.5)
	HE&MI: n(%)	22 (23.6)	17 (68)		3 (27.3)	3(50)		25 (24)	20 (64.5)
IL28B rs12979860	MA: n (%)	47 (50.5)	4(16)	<b>0.003</b>	5 (45.5)	1 (16.6)	0.33	52 (50)	5 (16.1)
	HE&MI: n(%)	46 (49.5)	21 (84)		6 (54.5)	5 (83.4)		52 (50)	26 (83.9)
IFNL4 ss469415590	MA: n (%)	47 (50.5)	4(16)	<b>0.003</b>	5 (45.5)	1 (16.6)	0.33	52 (50)	5 (16.1)
	HE&MI: n(%)	46 (49.5)	21 (84)		6 (54.5)	5 (83.4)		52 (50)	26 (83.9)

**Примечание.** SVR – Ответившие на лечение; NVR – Не ответившие на лечение; СА- Среднеазиаты; ВЕ –Восточно Европейцы  
\*p <0.32

В результате было установлено, что наиболее информативным маркером для прогноза положительного ответа на противовирусное лечение при ВГС является rs 8099917 SNP участка гена IFN L3 (OR, 5.75; 95% CI, 2.4 – 13.6; p <0.001), а затем SNP rs12979860/ ss469415590 (OR, 5.2; 95% CI, 1.9 – 14.6; p=0.002).

Прогностическая значимость маркеров SNP является показательной для всех генотипов ВГС и для всех обследованных групп пациентов. Достоверной разницы в прогностической значимости SNP-генотипов, в зависимости от генотипов ВГС (1- по сравнению с не 1- генотипами) обнаружено не было.

Все аллели по четырем протестированным SNP, были в пределах Hardy Wienberg equilibrium. Три из них показали высокую специфическую связь (LD – Linkage Disequilibrium) между аллелями локуса IL28B в обеих этнических группах (рис. 6).

Также статистической разницы между аллелями в группах СА и ВЕ обнаружено не было, однако минорный аллель SNP rs12979860 (ТТ), чаще

встречался в группе ВЕ ( $p < 0.002$ ). В группе СА SNP rs8099917 имел более высокий уровень прогностической значимости, чем SNP rs12979860/ss469415590, в то время, как в группе ВЕ наблюдалась обратная тенденция. Тем не менее, статистически достоверной разницы обнаружено не было.

Было установлено, что SNP rs8099917 и rs12979860 являются информативными маркерами при лечении ВГС - инфицированных пациентов противовирусными препаратами интерферонового ряда в различных этнических группах в Узбекистане. Исследования показали, что наиболее информативным является аллель rs8099917 генотип ТТ (67.8%), затем rs12979860 генотип СС (49%). Описание доказательства связи, между недавно описанным IFN $\lambda$ 4/ss469415590 и SNP IL28B/IFN $\lambda$ 3 rs12979860 среди ВГС- инфицированных в Узбекистане, публикуется впервые (табл. 4).

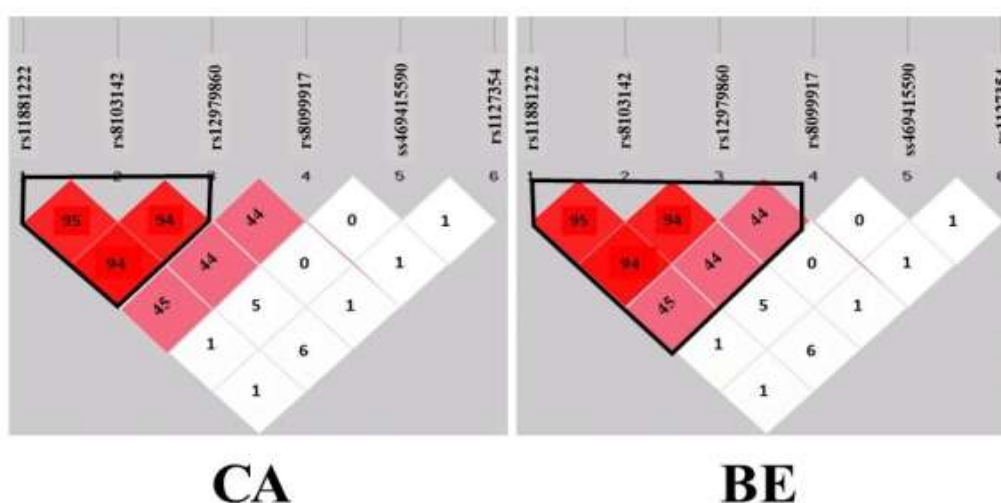


Рис. 6. Показатели несцепленной связи (LD) в локусе IL28B

Таблица 4.

SNP, показавшие наиболее значимую ценность в прогнозе ответа на противовирусное лечение (n=135)

Этническое происхождение	ss469415590 TT OR (95% CI)	rs8099917 TT OR (95% CI)	rs12979860 CC OR (95% CI)
Средне Азиаты	5.364 (1.716.8) *	6.858 (2.618.0) *	5.364 (1.716.8) *
Восточные Европейцы	4.167 (0.4-48.4)	2.667 (0.3-21.3)	4.167 (0.4-48.4)
Всего	5.2 (1.9-14.6) *	5.745 (2.4-13.6) *	5.2 (1.9-14.6) *

\*( $p \leq 0.05$ )

Согласно данным по проекту HapMap (Human Haplotype Mapping Project), процент носителей минорной аллели G rs8099917 среди европеоидов (кавказоидов) составлял в среднем 15-19%. Следует отметить, что наши исследования показали число носителей генотипа GG rs8099917 среди обследованных ВГС- инфицированных пациентов 3.6%, что значительно ниже,

чем в других странах. Это, собственно, может служить доказательством вариабельности встречаемых генотипов (2-31%) между различными этническими группами.

В группе пациентов СА более точным прогностическим маркером оказался SNP rs8099917 генотип ТТ, чем IFN $\lambda$ 4/ss469415590 и IFN $\lambda$ 3/ rs12979860, в то время как в группе ВЕ наблюдалась обратная тенденция.

### Связь полиморфизма SNP в области генов IFN $\lambda$ 3- $\lambda$ 4 и спонтанной элиминации вируса гепатита С

Использование выявленных прогностических маркеров устойчивого вирусного ответа на интерферонотерапию для прогнозирования самоэлиминации при ВГС было оправдано в нескольких зарубежных исследованиях.

**Таблица 5**

**Генотипы 4-х SNP в группах спонтанной элиминации вируса и хронического инфицирования ВГС**

		Спонтанный	Хроническое	P	
		клиренс	инфицирование		
<b>n (%)</b>		<b>33 (45.3)</b>	<b>40 (55.7)</b>		
<b>Возраст (SD)</b>		<b>41 (12.6)</b>	<b>43 (13.6)</b>	0.857 <sup>1</sup>	н.д.
<b>Пол</b>	Ж, n	18	21	0.754 <sup>1</sup>	н.д.
	%	49.60%	51,4%		
	М, n	15	19		н.д.
	%	47,9%	53,1%		
<b>rs12979860</b>					
	<b>MA</b>	21 (63.6%)	12 (30.0%)	<b>0.032<sup>1</sup></b>	$\chi^2$ 22.672065
	<b>HE</b>	12 (36.4%)	26 (65.5%)		p-value: 0.000002
	<b>MI</b>	0	2 (5%)		
<b>rs8099917</b>					
	<b>MA</b>	20 (60.6%)	16 (40%)	<b>0.5<sup>1</sup></b>	$\chi^2$ 8.820882
	<b>HE</b>	13 (39.4%)	23 (57.5%)		p-value: 0.002978
	<b>MI</b>	0 (.0%)	1 (2.5%)		
<b>rs8103142</b>					
	<b>MA</b>	18 (49.6%)	14 (35%)	0,997 <sup>1</sup>	$\chi^2$ 4.366762
	<b>HE</b>	14 (47.4%)	21 (52.5%)		p-value: 0.036647
	<b>MI</b>	1 (3.0%)	5 (12.5%)		
<b>rs11881222</b>					
	<b>MA</b>	17 (51.5%)	14 (35%)	0,716 <sup>1</sup>	$\chi^2$ 5.546077
	<b>HE</b>	15 (45.5%)	21 (52.5%)		p-value: 0.018522
	<b>MI</b>	1 (3.0%)	5 (12.5%)		
<b>ss469415590</b>	<b>MA</b>	17 (51.5%)	3 (7.5%)	0,014 <sup>1</sup>	$\chi^2$ 23.580887
	<b>HE</b>	15 (45.5%)	21 (52.5%)		p-value: 0.000008
	<b>MI</b>	1 (3.0%)	16 (40%)		

<sup>1</sup> – Chi-square test

В наших исследованиях были использованы SNP rs8099917, rs12979860, ss469415590, rs11881222 и rs8103142, которые показали высокую ассоциативную связь с устойчивым вирусным ответом на противовирусную терапию препаратами интерферона в узбекской популяции.

Результаты показали, что достоверно более высокое распространение в обследованных группах получили Мажорные аллели по двум SNP (rs8099917/ТТ и rs12979860/СС). Причем по rs12979860 процент мажорной аллели С (63%) в группе со спонтанным клиренсом был достоверно выше, как в сравнении с группой хронически инфицированных (40%), так и по сравнению с результатами, полученными в предыдущей главе, где данный генотип встречался в 48% случаев, а минорный генотип ss469415590, был связан с высоким риском хронизации заболевания (>40%) (табл. 5).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали возможность использования в качестве прогностического маркера спонтанной элиминации вируса в узбекской популяции не только SNP rs12979860 по С аллели, как было установлено в ряде научных работ зарубежных авторов в авторитетном журнале Nature (Thomas et al., 2009; Ge D, et al., 2009), но и SNP rs8099917 по Т аллели.

В седьмой главе **«Полиморфизм С825Т в области гетеротримерного белка G локуса  $\beta 3$  и его роль в противовирусной терапии ВГС»**, продемонстрирована возможность использования определения полиморфизма гена GNB3 С825Т методом ПЦР-генотипирования, как прогностического маркера резистентности к интерфероновой терапии при вирусном гепатите С.

Для определения распространенности и взаимосвязи между наличием полиморфизма гена SNP rs5443 в позиции С825Т и противовирусным ответом на лечение, нами было обследовано 200 человек, разделенные на 4 группы, по 50 человек в каждой: 1 группа: ВГС- хронически инфицированные пациенты, получавшие терапию пегиллированным интерфероном-альфа с рибавирином, по стандартной схеме, в течение 24 - 48 недель, ответившие на лечение (VR – viral response); 2 группа: ВГС- инфицированные пациенты, получавшие терапию, но не ответившие на лечение (NVR – no viral response); 3 группа: ВГС инфицированные, не получавшие терапию; 4 группа: ВГС негативные - контрольная группа.

Анализ результатов по распространенности генотипов СС SNP rs5443 (С825Т) показал, что в группе ВГС- инфицированных, получавших противовирусную терапию пегиллированными интерферонами, со стойким противовирусным ответом, СС мутация была обнаружена в 6 случаях из 50, что составило 12%. В группе ВГС- инфицированных, получавших противовирусную терапию и не ответивших на лечение, количество носителей полиморфизма SNP rs5443 / СС резко отличалась от показателей во всех других сравниваемых группах и составила 27 из 50 (54%) (табл.6).

При сравнении наличия мутаций SNP rs5443 /СС среди обследованных, показатели были достоверно выше в группе ВГС-инфицированных, прошедших полный курс противовирусной терапии пегиллированными интерферонами – альфа с рибавирином, по стандартной схеме, не ответивших на лечение (54%), т.е. данный генотип правомерно использовать в качестве прогностического маркера неуспеха интерферонотерапии при лечении ВГС.

Таблица 6.

## Результаты тестирования на наличие SNP rs5443 C/C мутации

N	SVR 50	NVR 50	Не леченные 50	Контроль 50	P
Age	40,04+/-13,27	40,7+/-4,24	42,5+/-9,88	36,58+/-10,7	н.д.
HCV/Gen	1b	1b	1b	NA	н.д.
ВН	>10 <sup>6</sup>	>10 <sup>6</sup>	<10 <sup>5</sup>	NA	
rs5443 (CC)	6	27*	5	9	
(CT + TT)	44	23	45	41	<0.002
f	2	11	2	2	
m	4	16	3	7	

Примечание: SVR – Ответившие на лечение; NVR – Не ответившие на лечение

\* $\chi^2$  Chi-square test: 14.164645; p-value: 0.002689; н.д. – не достоверно

На основании полученных результатов был разработан алгоритм определения полиморфизмов, значимых в прогрессировании заболевания и ответе на АРТ у ВИЧ-инфицированных (Рис. 7).



Рис. 7. Алгоритм использования прогностических маркеров SNP у ВИЧ-инфицированных

Примечание: RP – быстрая прогрессия; LTNP – медленная прогрессия; NVP – Невирапин; Hs – гиперчувствительность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам диссертационной работы на тему «Роль host- факторов в развитии заболевания и ответе на противовирусную терапию при ВИЧ/СПИД и вирусном гепатите С» были сделаны следующие заключения:

1. ПЦР генотипирование тремя использованными методами показало сопоставимость результатов и возможность использования для рутинных исследований в условиях Республики Узбекистан.
2. Изучение генотипического и аллельного набора HLA молекул I класса у ВИЧ-инфицированных показало значимость для антигенов: локус А – А\*10, А\*25, А\*28; локус В – В\*16, В\*21, В\*22, В\*27, В\*35, В\*57 и по локусу С – Сw4 ( $p < 0,05$ ). HLA-Cw4 встречался у больных реже, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о протективной роли этого антигена. Из всех выявленных гаплотипов, А\*25-В\*35, был определен, как маркер быстрой прогрессии ВИЧ/СПИД.
3. Выявлены ассоциативные связи между полиморфизмами SNP rs1265112, rs5029410/C, rs2395029/C, rs9264942/ G, rs2523608 в области генов HLA-B\*57, – 35 HLA-C, HCP5, CCL3 среди ВИЧ-инфицированных в узбекской популяции и медленным прогрессированием заболевания ВИЧ/СПИД; установлена корреляция между rs4118325/G (ген PRMT6), rs1522232 /C (ген SOX5) и быстрой прогрессией ВИЧ/СПИД. Определено негативное влияние полиморфизма SNP rs1265112 в области гена CCHCR1 на толерантность к Невирапину (NVP);
4. Установлено, что общее распространение SNP генотипов среди обследованных (n=418) превалировало по МА аллелям (42 – 62 %), в сравнении с HE (35 – 45%) и MI (4 -13%). SNP-генотипирование по локусам гена IL28B (IFN  $\lambda$ 3, 4) у больных ВГС может служить хорошим прогностическим маркером ответа на противовирусную терапию Peg-IFN+RBV среди всех этнических групп, проживающих в Центральной Азии.
5. Прогностическим маркером спонтанного клиренса при вирусном гепатите С среди этнических узбеков может служить как SNP rs12979860 по С аллели, так и SNP rs8099917 по Т аллели.
6. Анализ корреляции между полиморфизмом в области гетеротримерного белка G локуса  $\beta$ 3 и эффектом лечения препаратами интерферона доказал возможность использования генотипа SNP rs5443/CC в качестве прогностического маркера резистентности к противовирусной терапии препаратами интерферона при ВГС.
7. На основании раскрытых патогенетических закономерностей и с позиции персонализированной медицины разработаны методические рекомендации и способ стратификации больных по группам риска, с учетом клинических, фармакокинетических и молекулярно-генетических биомаркеров клинического курса и ответа на противовирусную терапию при ВИЧ и ВГС.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ON AWARD  
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY  
REPUBLIC SPECIALIZED RESEARCH MEDICAL CENTER OF  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND  
PARAZITOLOGY DISEASES**

---

**REPUBLIC SPECIALIZED RESEARCH MEDICAL CENTER OF  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND  
PARAZITOLOGY DISEASES**

**SEKLER DILDORA ERKINOVNA**

**ROLE OF THE HOST-FACTORS IN HIV/AIDS AND HEPATITIS C  
DISEASE PROGRESSION, AND IN VIRAL RESPONSE TO THE  
TREATMENT**

**ABSTRACT  
OF DISSERTATION OF DOCTOR OF MEDICAL SCIENCE (DSc)**

**(03.00.04 - Microbiology and virology)**

**TASHKENT – 2021**

**Dissertation is registered at Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan in № B2019.3DSc/Tib387**

The dissertation has been prepared at the Republic specialized research medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitology diseases

The dissertation thesis in three languages (Uzbek, Russian and English) can be found at the web portal of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and at educational web portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Scientific adviser:**

**Tadjiev Botir**

Doctor of medicine, associate professor

**Official opponents:**

**Zalyalieva Mariam**

Doctor of medicine, professor

**Shadmanova Nargiza**

Doctor of medicine, professor

**McMahon Brian**

MD, PhD, professor (USA)

**Leading organization:**

**Federal Medical Biological Agency of “Research Center of Pediatric Infectious Diseases” (Russian Federation)**

The defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_2021, at the meeting of the Scientific Council No. DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy, the Republic Specialized Research medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitology diseases (Address: 100109, Tashkent, Uzbekistan, тел: +998-78-1507825 e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz))

The dissertation can be browsed at the Information Resource Centre web sight of Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Uzbekistan, тел: +998-78-1507825)

The abstract of the dissertation was distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_2021.

(Registry record No. dated «\_\_\_» \_\_\_\_\_2021)

**Tuychiev L.N.**

Chairman of the Single Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**Tadgieva N.U.**

Scientific Secretary of of the Single Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Associate Professor

**Atabekov N.S.**

Chairman of the Single Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Academician



## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The goal of the research** consists of the development of proposals and recommendations for assessing the role of the host factors in the disease progression and improvement of the antiviral therapy effectiveness of HIV / AIDS and viral hepatitis C.

**Subjects of the research:** totally 650 samples have been involved to the present study; from them, 450 were HCV infected individuals, 100- HIV positives and 100 people both HIV and HCV negative.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the PRMT6, SOX5, 35-HLA-C, HCP5 and CCL3 genes regions, and their role in the progression of HIV / AIDS among ethnic Uzbeks have been identified.

HLA Class I alleles related to the HIV/AIDS progression, and highly significant for the Uzbek population have been detected.

SNP in IFN $\lambda$ 3 - 4 gene region predicting value, their distribution through the ethnic groups living in Uzbekistan, its' association with HCV spontaneous clearance, and the role in the interferon therapy response have been evaluated.

Highly significant linkage disequilibrium between SNP IFN  $\lambda$ 3,  $\lambda$ 4 gene two loci IFN $\lambda$ 4/ss469415590 and IFN $\lambda$ 3/rs12979860 have been identified among HCV infected patients.

Significant association of SNP rs 5443 located in the heterotrimeric gene area CC genotype presence with negative viral response to IFN therapy among HCV-infected Uzbeks have been determined.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained research results on predicting of the clinical course and response to antiviral therapy of HIV and HCV:

approved methodological recommendations "Viral hepatitis C interferon therapy effectiveness predicting method" (Reference of the Ministry of Health № 8n-r/ 642, from December 28, 2020).

approved methodological recommendations "Method for predicting the HIV/AIDS progression" (Reference of the Ministry of Health № 8n-r/643, from December 28, 2020).

the results of the implementation made it possible to predict the clinical course of HIV and HCVinfections, as well as to increase the effectiveness of antiviral therapy through its' differentiated approach and personalization;

the obtained scientific results were introduced into the Research Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republican AIDS Center and Vitros Diagnostics privat laboratory practice (Reference of the Ministry of Health Statemnt № 8-4/5287, from June 3, 2021. The results can also be widely implemented in the preventive activities to refrain and monitor drug-resistant strains, hence, increasing the effectiveness of therapy through a differentiated approach, and optimization of the personalized therapy.

**Publications of the research results.** The research findings were presented in 21 papers, 11 of them were issued in the scientific editions recommended by the Superior Assessment Board of the Republic of Uzbekistan, 8 of them in the republican and 3 in foreign editions.

**Dissertation structure and volume.** The dissertation consists of the Introduction, Seven Chapters, Conclusion and References. The dissertation total volume amount is 190 pages.

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

**I Бўлим (I часть; part I)**

1. ДЭ Секлер, ДМ Худайберганова, РР Латыпов, ГЗ Усманова, ЭИ Мусабаев. Полиморфизм гена IL28B и прогноз эффективности противовирусной терапии при вирусном гепатите С в Узбекистане. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – Россия, 2014. – № 6. – С. 37-42. (14.00.00; №152)
2. Секлер Д.Э. Сравнительная характеристика трех методов SNP генотипирования гена IFN $\lambda$ 3 среди ВГС инфицированных в Узбекистане. // Проблемы Биологии и Медицины. – Узбекистан, 2020. – № 4 (120). – С. 114-117. (14.00.00; №3)
3. Секлер Д.Э. Роль полиморфизма аллелей С825Т гена белка G субъединицы  $\beta$ 3 в ответе на противовирусную терапию при вирусном гепатите С. // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – Узбекистан, 2020. – № 4. – С. 106-109. (14.00.00; №13)
4. Секлер Д.Э. Прогрессирование заболевания ВИЧ/СПИД и экспрессия генов HLA I класса среди ВИЧ-инфицированных в Узбекистане. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Узбекистан, 2020. – № 5 (122). – С. 135-138. (14.00.00; №19)
5. Sekler D. O'zbekistonda interlejkin 28 B gen polimorfizmini aniqlash uchun eng aniq SNP genotiplash usulini Tanlash. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Узбекистан, 2020. – № 4. – С. 129-132. (14.00.00; №15)
6. Sekler D. Gepatit c antivirus davolash effekti va GNB3 gen mutatsiyasining ta'siri. // Инфекция, иммунитет и фармакология. . – Узбекистан, 2020. – № 4. – С. 133-136. (14.00.00; №15)
7. Д Э Секлер. Распространенность SNP (rs12979860, rs8099917, rs1188122 и rs8103142) аллелей гена IL28B среди различных популяций, проживающих на территории Республики Узбекистан. // Журнал биомедицины и практики. – Узбекистан, 2020. – № 5. – С. 130-134. (14.00.00; № 24)
8. Секлер Д.Э. Ўзбекистонда ОИВ юқтирганлар орасида касалликнинг ривожланишига боғлиқ I-тоифали HLA молекулаларининг полиморфизми. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Узбекистон, 2020. – № 4,1 (121). – С. 191-195. (14.00.00; № 19)
9. Секлер Д.Э., Таджиев Б. М., Тойчиев А.Х. Полиморфизм генов PRMT6, SOX5 и прогрессирование ВИЧ/СПИД в узбекской популяции. //

Биология ва тиббиёт муаммолари. – Узбекистан, 2021. – № 1 (125). – С. 67 – 69. (14.00.00; №19)

10. F. Kurbanov, Y. Tanaka, D. Avazova, A. Khikmatullaeva, T. Musabaev, M. Mizokami. Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1\_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan. // *Hepatology Research*. – Япония, 2007. – 38(5). – С.457-464. (Scopus; №3)
11. D.Khudayberganova, M.Sugiyama, D. Sekler, T. Musabaev, M. Mizokami. IL28B Polymorphisms and Clinical Implications for Hepatitis C Virus Infection in Uzbekistan. // *PLoS One*. – США, 2014. – № 9 (3): e93011. (Scopus; №3)

## **II Бўлим (II часть; part II)**

12. Fuat Kurbanov, Yasuhito Tanaka, Dildora Avazova et al. Virological and clinical features of natural intergenotypic HCV recombinant. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – Япония, 2007. – № 22. – С. A223.
13. D Avazova, N Ibadullaeva, L Mirkamalova. Dynamic of specific T-lymphocytes sensibility in Hepatitis virus vaccinated patients. // *Japan Society of Hepatology*. – Япония, 2009. – Том 40, №7. – С.
14. D Khudayberganova, F Kurbanov, D Avazova et al., Epidemiology of hepatitis virus infection and efficiency of universal vaccination in Uzbekistan. // *Japan Society of Hepatology*. – Япония, 2009. – Том 40, №7. – С. 755-756.
15. F Kurbanov, D Avazova, D Khudaiberganova, et al. Epidemiology of hepatitis virus infection in Uzbekistan. // *Japan Society of Hepatology*. – Япония, 2009. Том 40, №7. – С. 747.
16. Sekler, Dildora. Extremely High Level of Primary HIV Anti- Retroviral Therapy Drug Resistance in Naïve HIV Infected Patients in Uzbekistan. // *Open Forum Infectious Diseases*. – США, 2014. – Том 1, Suppl-1. – С. S413–S414, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu052.1100>.
17. Sekler. D. Prevalence and clinical relevance of IL28B and IFN-L4 genetic polymorphisms in the context of ethnic ancestry background of populations in HCV/1b- infected, peg-IFN-a/RBV treated patients in Uzbekistan. // *Vox Sanguinis*. – Англия, 2015. –№ 109 (Suppl.1). – С. 46.
18. A. Mamatkulov, D. Sekler, N. Yarmukhamedova. Detection of HCV in Samarkand region of Uzbekistan: surveillance study. // *International Journal of Infectious Diseases*. – Австрия, 2019. – С. 79 (S1).
19. Sekler D.E. Giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilar orasida gepatit C virusini tabiiy rekombinant 2k/1b shtami O'zbekistonda aniqlangan. //

Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – Uzbekistan, 2020. – № 4. – С. 338.

20. Sekler D.E. Способ прогнозирования эффективности интерфероновой терапии вирусного гепатита С: Методические рекомендации. Ташкент-2021. – 20 с.
21. Sekler D.E. Метод прогноза прогрессирования заболевания ВИЧ/СПИД: Методические рекомендации. Ташкент-2021. – 24 с.

Автореферат «Инфекция, иммунитет ва фармакология» журнали тахририягида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 03.07.2021.  
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman».  
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 50. Буюртма №41.

100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмаҳонасида чоп этилди.