

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

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**КАДИРОВ ЖОНИБЕК ФАЙЗУЛЛАЕВИЧ**

**БОЛАЛАРДА ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ КЕЧИШINI БАШОРАТ ҚИЛИШ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of the Doctor of Philosophy (PhD) abstract of dissertation**

**Кадиров Жонибек Файзуллаевич**

Болаларда ОИВ-инфекцияси кечишини башорат қилиш..... 3

**Кадиров Жонибек Файзуллаевич**

Прогнозирование течения ВИЧ инфекции у детей ..... 25

**Kadirov Jonibek Fayzullaevich**

Predicting the course of HIV infection in children..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 50

**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**

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**КАДИРОВ ЖОНИБЕК ФАЙЗУЛЛАЕВИЧ**

**БОЛАЛАРДА ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ КЕЧИШНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib475 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Худайкулова Гульнара Каримовна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:** **Ахмедова Мубарахон Джалиловна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ибадова Гулнара Алиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

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 кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

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

**Л.Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Т.А. Даминов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари  
доктори, профессор, академик

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** ОИВ инфекцияси дунё миқёсидаги жамият соғлиқни сақлаш муаммоларининг асосийларидан бири бўлиб қолмоқда: бугунги кунга келиб ушбу вирусдан деярли 33 миллион инсон вафот этган. Бироқ, ОИВ-инфекцияси билан курашда олиб борилаётган самарали ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари ҳамда беморларни тўғри парваришлаш усулларининг мавжудлиги натижасида ОИВ инфекцияси сурункали юқумли касалликлар қаторига киритилган, шунга қарамасдан ОИВ-инфекцияли беморларнинг ҳаёт давомийлиги ҳақиқатдан узайган. ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморлар узоқ ва соғлом ҳаёт кечирishi мумкин эканлиги ўз исботини топди. ЖССТнинг 2019 йил якунидаги маълумотларига кўра, «...ҳозирги кунда дунё бўйича 38 миллионга яқин одамлар ушбу вирус билан зарарланган»<sup>1</sup>. Беморларнинг ҳолатини доимий кузатиш иммунитетнинг пасайиш даврини ва ОИВ-инфекциясининг III босқичга ўтишини аниқлаш имконини беради, бу «...РВҚДни бошлаш ва иккиламчи касалликларнинг профилактикаси учун...»<sup>2</sup> хизмат қилади.

Жаҳонда ОИВ-инфекцияли болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини оширишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, болаларда ОИВ-инфекцияси ривожланиш суръатига таъсир қилувчи асосий омилларни аниқлаш, ёки ножўя таъсирларини камайтириш мумкин бўлган олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ ва долзарб ҳисобланади.

Ҳозирги кунда мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, юқумли касалликларни тарқалиши, ташхислаш, даволаш ва олдини олиш, асоратларини камайтиришни талаб қилади. Шунингдек, «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни ОИВ-тиббиёти соҳасидаги ўтказилган илмий тадқиқотлар ОИВ-инфекцияли беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини яхшилаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data-US and 6 dependent areas, 2018. HIV Surveillance Supplemental Report 2020;25(2).

<sup>2</sup> Pathogenesis of HIV Infection Hassan M. Naif 2013 Infectious Disease Reports 2013; 5: s1e6. USA. Apr 25;92(9):3963-7.

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

4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПФ-5590-сон фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 25 январидagi ПҚ-3493-сон «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммунитет танқислиги вируси томонидан чақириладиган касалликларни тарқалишига қарши таъсир тизимини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда дунёнинг турли минтақаларида болаларда ОИВ-инфекциясининг замонавий этиологик тузилиши бўйича яқин ва узоқ чет эл адабиётларида кенг ёритиб келинмоқда (Володин Н.Н., 2015; Dworkin M., 2018). Чет эл ва маҳаллий адабиётларда ОИВ-инфекциясининг даволаш ва кечиш самарадорлигини башорат қилиш учун ССR5 генининг ўрни бўйича маълумотлар кенг тақдим этилган ((Falasca F., et al, 2017). Ўзбекистон Республикасида ҳам ОИВ-инфекциясининг иммунологик мониторинги ва генотипик хусусиятларини ўрганиш муаммо юзасидан санокли тадқиқотлар олиб борилган (Залялиева М.В., 2008), Ўзбекистонда ҳам болаларда ОИВ-инфекциясининг муаммолари бўйича ягона тадқиқотлар олиб борилган (Ким О.В., 2012; Худайкулова Г.К., 2017).

Ўзбекистонда ОИВ-инфекциясининг юқиш йўллари ва уларнинг касаллик ривожланишидаги ва асоратларнинг шаклланишидаги ўрнини ўрганишга бағишланган бир қатор тадқиқотлар мавжуд (Мустафаева Д.А., 2014; Худайкулова Г.К., 2017), бироқ улар кўпроқ ОИВ-инфекциясининг клиник кечишига ва лаборатор маркерларига бағишланган бўлиб, ушбу тадқиқотларда ОИВ-инфекциясининг оқибатларини башорат қилишга оид маълумотлар чегараланган. Шунингдек, болаларда ОИВ-инфекциясини ташхислаш ва даволаш бўйича (ЎзР ССВ 2018 йил 30 апрелдаги «ОИВ инфекцияси бўйича миллий клиник протоколларни амалиётга жорий этиш тўғрисида» ги 277-сонли буйруғи) умумий тавсияномасида ҳам ушбу инфекцияни башорат қилишда генетик омилларнинг ўрни бўйича тавсиялар келтирилмаган. Ҳозирги кунгача Ўзбекистон Республикасида болалик даврида ОИВ-инфекциясининг турлича кечишини башорат қилишда айрим омилларнинг (эпидемиологик, генетик) ўрнини аниқлашга бағишланган комплекс тадқиқотлар ўтказилмаган.

Ушбу йўналишдаги бемор болаларни даволаш тартибининг замонавий тактикасини ишлаб чиқиш диссертация тадқиқотини ўз вақтида бажарилганлигидан далолат беради.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ССВ-Ф- 035-сонли «Ўзбекистонда ОИВ-инфекциясининг патогенезидаги хемокинлар ва хемокин рецепторларни иштироки» мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ўзбек популяциясидаги болаларда ОИВ-инфекциясини башорат қилишни оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда ОИВ-инфекциясининг нохуш кечадиган шакллари ва ўлим оқибатининг учраш даражасини аниқлаш;

болаларда ОИВ-инфекциясини башорат қилишда эпидемиологик омилларнинг (болаларнинг зарарланиш йўли, зарарланиш муддати ва бошқалар) таъсирини баҳолаш;

ўзбек миллатига мансуб болаларда ОИВ-инфекциясини кечишига ва башорат қилишга турли омилларнинг (ёш, жинс, оппортунистик инфекцияларнинг доираси, иммунологик ва вирусологик кўрсаткичларнинг) таъсирини баҳолаш;

ўзбек миллатига мансуб болаларда ОИВ-инфекциясининг табиий кечишига «хўжайин-омиллари» (CCR5 хемокин рецепторлари генларининг тақсимланиши) таъсирини аниқлаш;

ўзбек миллатига мансуб болаларда ОИВ-инфекциясини эрта башорат қилишда асосий клиник-эпидемиологик ва генетик кўрсаткичларни миқдорий таҳлил қилиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017-2019 йилларда Вирусология ИТИ, Республика ва Тошкент шаҳар ОИТСга қарши курашиш марказларида кузатувда бўлган, 186 нафар 18 ёшгача ОИВ-инфекцияси билан оғриган болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ОИВ-инфекцияли болаларнинг қондаги серологик ва генетик текширувларини ўтказиш учун веноз қон таҳлил материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун умумий клиник, лаборатор (биокимёвий (рефрактометр – умумий оксил миқдори, Боданский усулида – трансаминаза ферментлари, Ендрассек ва Клеггорн усулида – умумий билирубин), серологик (иммунофермент таҳлил, иммуноблотинг усулларида), молекуляр-генетик (полимераз занжир реакция усули) ва статистик (Пирсоннинг ёзишма коэффициент хи квадрат ( $\chi^2$ ) ва Фишернинг аниқ усули) усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ОИВ-инфекциясининг болаларга перинатал йўл билан юқиши натижасида касалликнинг оғир шаклда кечиши ҳамда оғир оқибатлар билан

яқунланиши исботланган;

перинатал йўл билан зарарланган болаларда ОИВ-инфекциясини эрта ташҳислашга оид клинικο-антропометрик белгиларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлиги исботланган;

илк маротаба ўзбек популяциясидаги болаларда ОИВ-инфекциясининг кечишига таъсир этувчи CCR5-Delta32 генининг ўрни исботланган;

ОИВ нинг пролиферациясида CCR5 гени Delta32 мутацион вариантининг протектив аҳамияти борлиги аниқланган;

перинатал йўл орқали ОИВ-инфекцияси билан зарарланган болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган, касалликнинг кечиши ва оқибатларини башорат қилувчи клиник, лаборатор ва генетик (CCR5-Delta32) омиллар мажмуаси аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қўйидагилардан иборат:

ОИВ-инфекциясининг оғир кечишида аниқланган хавф омиллари профилактик тадбирларни такомиллаштирган;

ўзбек миллатига мансуб болаларда ОИВ-инфекциясининг ривожланиш суръатига CCR5 генининг таъсири аниқланган бўлиб, болаларда ушбу геннинг топилиши РВҚДни белгилаш ва иккиламчи касалликларни олдини олиши асосланган;

болаларда ОИВ-инфекциясининг кечишини башорат қилиш бўйича ишлаб чиқилган тавсиялар РВҚДни белгилашга ёндошувни ва кузатиш схемасини индивидуаллаштириш натижасида асоратларнинг олдини олиш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган умумклиник, серологик, биокимёвий, молекуляр-генетик, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг ОИВ-инфекцияли болаларда ўта хусусиятли қонуниятлари асосида турли усулларнинг қўлланилганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ОИВ-инфекцияли болаларда касаллик асоратларининг келиб чиқиш сабаблари, таъсир этувчи эпидемиологик омиллар, оғир клиник-лаборатор белгиларни бартараф қилиш бўйича чоралар таклиф қилинганлиги ҳамда даволаш схемасининг самарадорлигини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болалар орасида ОИВ-инфекцияси ва унинг оқибатларини башорат қилишда хавф омилларини танлашга бўлган такомиллаштирилган ёндошишнинг асоси бўлиб, бу эса болаларда касалликни ва унинг асоратларини даволашнинг клиник, серологик, биокимёвий самарадорлигини оширишга имкон беради ҳамда ОИВ-инфекцияли болаларда асоратларнинг олдини олиш ва ногиронликни камайтириш имконини яратган.



**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда ОИВ-инфекцияси кечишини башорат қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда ОИВ-инфекциясини эрта ташхислаш, клиник-лаборатор кечишини башорат қилиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш, касалликнинг асоратларини камайтириш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Болаларда ОИВ-инфекцияси клиник-лаборатор кечишини башорат қилиш» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 ноябрдаги 8н-р/213-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ОИВ-инфекцияли болаларда самарали даволашни, асоратларни эрта ташхислаш ва башорат қилишни ҳамда диспансеризация қилиш тизими тартибини шакллантириш имконини берган; болаларда ОИВ-инфекциясини эрта ташхислаш, клиник-лаборатор кечишини башорат қилиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш, касалликнинг асоратларини камайтириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Навоий вилоят ОИТС га қарши курашиш марказида ва Самарқанд вилояти Ургут туман тиббиёт бирлашмасининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 январдаги 8н-з/5-сон маълумотномаси). Натижада касалликни даволаш самарадорлигини ошириб, келиб чиқадиган асоратларни олдини олишда генетик омил асосида касаллик оқибатларини башорат қилиш, касалликдан сўнг ривожланидиган ногиронликнинг олдини олиш ҳамда камайтириш имкони яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари жами 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 11 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетдан иборат.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

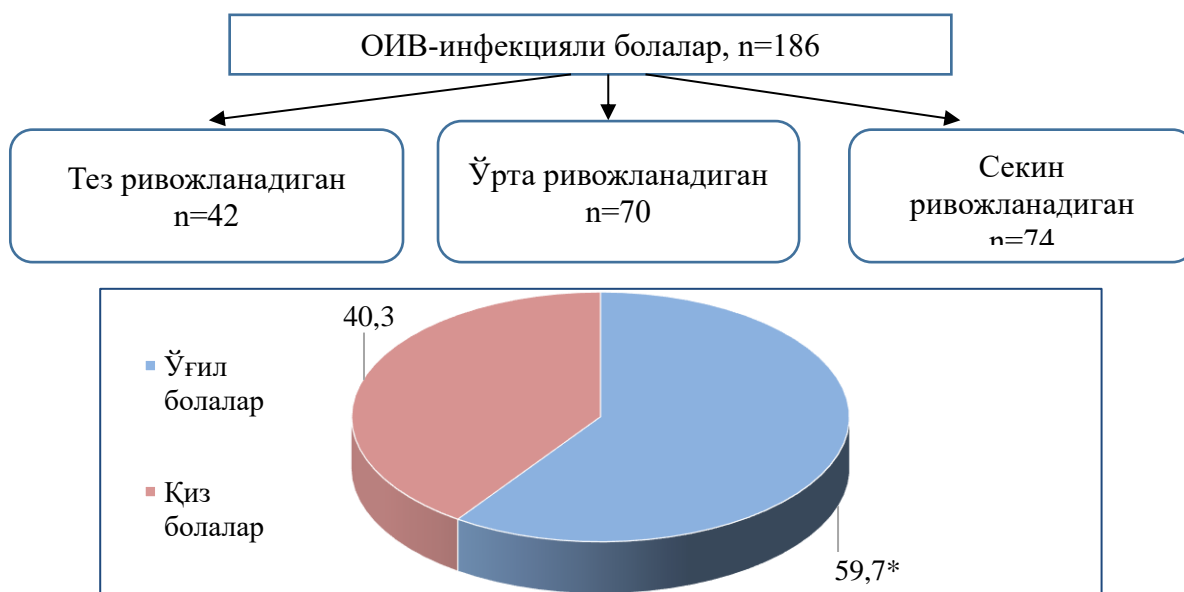
**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республикада фан ва технологиялар ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болалардаги ОИВ-инфекциясининг турли ривожланиш суръатлари**» деб номланган биринчи бобида болалар орасида ОИВ-инфекциясининг эпидемиологияси, юқиш сабаблари ва йўллари, хавф омиллари, ОИВ-инфекцияси бўйича перинатал мулоқотда бўлган болаларда чақалоқлик даври кечишининг ўзига хос хусусиятлари, ОИВ кечишининг клиник-иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятлари, болаларда ОИВ инфекцияси кечишида CCR5-Δ32 генининг ўрни ҳақидаги замонавий ёндошишлар тўғрисидаги охириги маълумотлар келтирилган. Адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш асосида ишнинг долзарблиги ва танланган мавзу ишланмасининг зарурлиги асослаб берилган, шунингдек мазкур муаммони ҳал этилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қилувчи қирралари белгилаб олинган.

Диссертациянинг «**Болаларда ОИВ-инфекцияси кечишини башорат қилишда клиник материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материали ва усуллари баён этилган. ОИВ инфекцияли болаларда клиник, эпидемиологик, иммунологик, вирусологик, молекуляр-генетик ва терапевтик жиҳатларини ўрганиш учун кузатув остидаги беморлар ЎзР ССВ Вирусология ИТИ, Республика ва Тошкент шаҳар ОИТСга қарши курашиш марказларидан йиғилган. Кузатув остидаги болалар 0 ёшдан 18 ёшгача бўлиб, 2017-2019 йилгача стационар шароитда ётиб даволанган болалар касаллик тарихидан, диспансер назоратига олинган болаларнинг тиббий кўриги ҳамда амбулатор картасидаги маълумотлари асосида йиғилди.

«ОИВ-инфекцияли» ташхиси бемор болаларга оид эпидемиологик анамнез маълумотлари, клиник-лаборатор (иммуноблот) натижаларига ҳамда ЎзР ССВ 2018 йил 30 апрелдаги «ОИВ инфекцияси бўйича миллий клиник протоколларни амалиётга жорий этиш тўғрисида» ги 277-сонли буйруғи асосида қўйилган.

Кузатувимиз остидаги болалар қуйидаги гуруҳларга бўлинди:

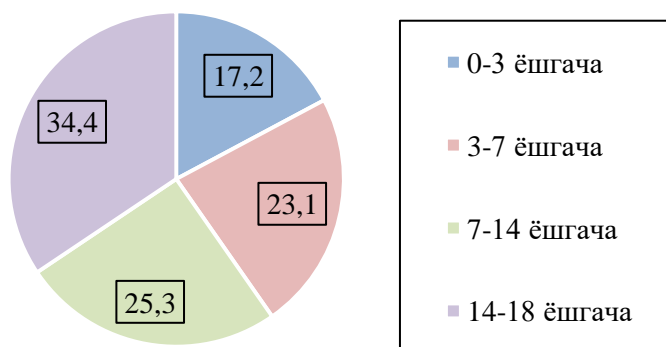


**1-расм. Болаларда ОИВ инфекцияси ривожланиш шаклининг жинс бўйича тақсимланиши**

Тез – ривожланиш шаклида 5 йилгача касалликнинг 3-4 босқичи кузатилади. Ўрта – ривожланиш шаклида 5-10 йилдан сўнг касалликнинг 3-4 босқичи кузатилади. Секин – ривожланиш шакли эса 10 йил ва ундан кўп муддатда касалликнинг 3-4 босқичга ўтиши кузатилади.

1-расмдан кўриниб турибдики, ОИВ-инфекцияси ўғил болаларда (59,7%) қиз болаларга (40,3%) нисбатан 1,5 баробар кўп кузатилди.

Кузатувдаги 186 нафар ОИВ инфекцияли болалар ёш бўйича қуйидаги 4 та гуруҳга, яъни 0-3 ёшгача (n=32), 3-7 ёшгача (n=43), 7-14 ёшгача (n=47) ва 14-18 ёшгача (n=64) бўлган гуруҳларга ажратилиб ўрганилди.



## 2-расм. Кузатув остига олинган болаларнинг ёш бўйича тақсимланиши

Кузатувимиз остига олинган 186 нафар болалардан 32 нафарини 0-3 ёшгача, 43 нафарини 3-7 ёшгача, 47 нафарини 7-14 ёшгача ва 64 нафарини 14-18 ёшгача бўлган болалар ташкил этди.

Болалар ОИВ-инфекциясининг юқиш йўли бўйича қуйидаги гуруҳларга ажратилди: перинатал - 47 нафар (25,3%), парентерал - 71 нафар (38,2%) ва номаълум - 68 нафар (36,5%).

Кузатувимиз остига олинган 0-3 ёшгача бўлган болаларда ОИВ инфекцияси 27 нафар (84,4%) болаларда перинатал ва 5 нафарида (15,6%) парентерал юқиш йўли орқали юққанлиги аниқланди ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ 5 баробарни ташкил этди ( $P < 0,001$ ). Кузатувимиздаги 0-3 ёшгача бўлган болаларда ОИВ инфекциясининг номаълум йўл билан юқиши кузатилмади. ОИВ инфекциясининг 3-7 ёшгача бўлган болаларга кўпроқ перинатал ва номаълум йўллар билан юққанлиги қайд этилди (41,9% ва 32,5% мос равишда). Ушбу ёш гуруҳидаги болаларга ОИВ инфекциясининг парентерал йўл орқали юқиши перинатал ва номаълум юқиш йўлига нисбатан 1,6 ва 1,3 баробарга кам қайт этилди ҳамда кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончли бўлди (25,6%, 41,9% ва 32,5% мос равишда,  $P < 0,05$ ). 7-14 ёшгача бўлган болаларнинг 2 нафарига (4,3%) ОИВ инфекцияси перинатал йўл орқали юққанлиги ва бу кўрсаткич парентерал (51,1%) ва номаълум (44,6%) юқиш йўлига нисбатан 11,8 ва 10,4 баробарга кам эканлиги аниқланди. 14-18 ёшгача бўлган болаларда перинатал йўл билан касалликнинг юқиши умуман кузатилмади.

Бундан кўриниб турибдики, охириги йилларда перинатал йўл билан ОИВ инфекциясининг 0-3 ёшгача бўлган болаларга юқиши парентерал йўлга нисбатан кўпроқ кузатилиши яна бир бор исботланди (Г.К. Худайкулова, 2017 й).

Кузатувимиздаги 7-14 ёшгача бўлган болаларнинг 1,3% турли сабабларга кўра РВҚД ни умуман қабул қилмаган ва РВҚДни инкор этган. 0-3 ёшгача бўлган болаларнинг 57,1%и РВҚДни 12 ойгача қабул қилган бўлса, 38,7%и 24 ойдан кўп муддат РВҚДни қабул қилганлиги аниқланди. 0-3 ёшгача бўлган болаларнинг атиги 2,1% РВҚДнинг бошқа схемасига ўтганлиги маълум бўлди.

ОИВ-статуснинг верификацияси стандарт ИФА усулида 18 ойдан кейин, кейинчалик иммун блоттинг усули орқали тасдиқланган. ОИВ провирусли ДНК сани аниқлаш ва ОИВ РНК концентрациясини текшириш реал вақтда 18 ойгача бўлган муддатларда ПЗР усули билан амалга оширилган.

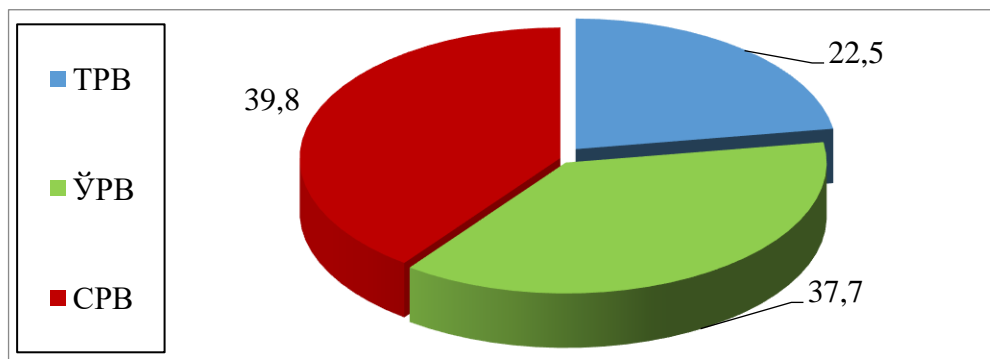
CD4-лимфоцитларнинг кўрсаткичи бўйича иммуносупрессия даражасини текшириш оқимли цитофлуометрия усули билан ўтказилган.

Ишлаб чиқилган услубни аналоглари билан таққослаш олиб борилди.

Таққослама таҳлил беморлардан стандарт ПЗР усулида «АмплиСенс ССR5del32-скрин» тест тизимидан фойдаланган ҳолда, пиросеквенирлаш билан ажратиб олинган 15 нафар ССR5 delta32 (референтная ДНК) делецияси мавжуд бўлган ДНК намунасида ўтказилди. Таққослама таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, ПЗР-ПДРФ вариантдан фойдаланилган ҳолда ишлаб чиқилган ССR5del32 маркери барча мусбат намуналарда мавжуд бўлган. Бу эса ушбу тест тизимининг савдо йиғмасидаги тест тизими билан сезгирлик бўйича эквивалентлигидан гувоҳлик беради. ДНК геномини ажратиб олиш учун QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) ва «АмплиПрайм РИБО-преп» йиғмасидан фойдаланилди. ПЗР-ПДРФ учун амплификация 10 мкл ҳажмда ўтказилди. Махсус реакцион аралашма таркиби куйидагилардан иборат бўлди: полимераза - 1 мкл учун стандарт 10 чи буфер, тўғри ва қайталама праймерларнинг ҳар бири 50 нг дан, Тақ-полимераза фаоллиги dNTP-0.2 mM, 2.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 бирликдагиси, бемордан ажратиб олинган 10-60 нг ДНК амплификация дастурланган термоциклерда ўтказилди. Applied Biosystems 2720 (АҚШ) нинг ҳарорат режими куйидагича бўлди. 1) 95°C да 2 дақ давомида; 2) 3 босқичли 35 та цикл: 94°C - 30 с, 53°C - 40 с, 72°C - 40 с; 3) охириги босқич - ёниш 72°C - 10 дақ ва 4°C да. Амплифицирловчи фрагментнинг умумий ўлчами 620 п.н., делециянинг ўлчами 588 п.н. Кейин Тақ I эндонуклеазани 37°C/12 соат ҳарорат режимида қўллаш билан рестрикцион таҳлил олиб борилди. ПЗР-рестрикция маҳсулотларининг ажратилиши горизонтал электрофорездан фойдаланган ҳолда 2%ли агарли гелда ДНК фрагментларини электрофоретик ажратиш билан ўтказилди. ПЗР-рестрикция маҳсулотлари этидий бромид билан бўялгандан сўнг, ультрабинафша нуридан ўтказилиб детекцияланди.

Белгиларнинг тарқалиш турини таҳлил қилиш Microsoft Excel дастури ёрдамида амалга оширилди. Меъёрий тақсимлаш мезонлари куйидаги кўрсаткичлар асосида белгиланди: ўртача белги, мода ва медиан белгилари тахминан баробардир; 95% -  $M \pm 2\sigma$  99% оралиғида кузатилди. Белгиларнинг анъанавий тақсимоти қиймати бўйича носимметриkdir. 80% ҳолларда белгиларнинг миқдори меъёрий тақсимланган, бўлиб статистик таҳлил параметрик статистика усулларига асосланган. Тадқиқотимиз натижасида олинган маълумотлар ХК Pentium-IV компьютерида Microsoft Office Excel-

2012 дастури ёрдамида статистик қайта ишланди. Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари ўрганилаётган индикаторнинг (M) ўртача арифметик қийматини ҳисоблаш учун қўлланилган, ўртача квадратик силжиш, ўртача стандарт хатолик (m), нисбий қийматлар (учраш даражаси, %). Қийматларнинг ўртача қийматини таққослашда олинган маълумотлар Стьюдент мезони асосида (t) хатолик эҳтимолини ҳисоблаш билан (P) меъёрий тақсимланишни текшириш учун (эксцесс мезони бўйича) ва умумий фарқлар тенглиги (F – критерий Фишера) асосида баҳоланди. Статистик кўрсаткичларни белгилаш паст (предельный) –  $P < 0,05$  ва сезиларсиз (ишончсиз) –  $P > 0,05$  даражаси олинди.



### 3-расм. Касаллик ривожланиш варианты бўйича тақсимланиши

Статистик кўрсаткичлар сифатли аниқланиши учун  $\chi^2$  мезон ва z-критерия (Гланц С., 1998) қуйидаги формула асосида ҳисобланди (хи-квадрат).

Диссертациянинг «Болаларда ОИВ инфекциясининг клиник кечиш тавсилотлари» деб номланган учинчи бобида ОИВ инфекциясининг клиник – лаборатор тавсилотлари ўрганилди.

Кузатувимиздаги 186 нафар болалардан 42 нафарида (22,5%) ОИВ-инфекциясининг тез ривожланадиган, 70 нафарида (37,7%) ўрта ривожланадиган, 74 нафарида эса (39,8%) секин ривожланадиган шакллари кузтилди.

### 1-жадвал

#### Болаларда ОИВ инфекциясининг юқиш йўлларига боғлиқ равишда ривожланиши

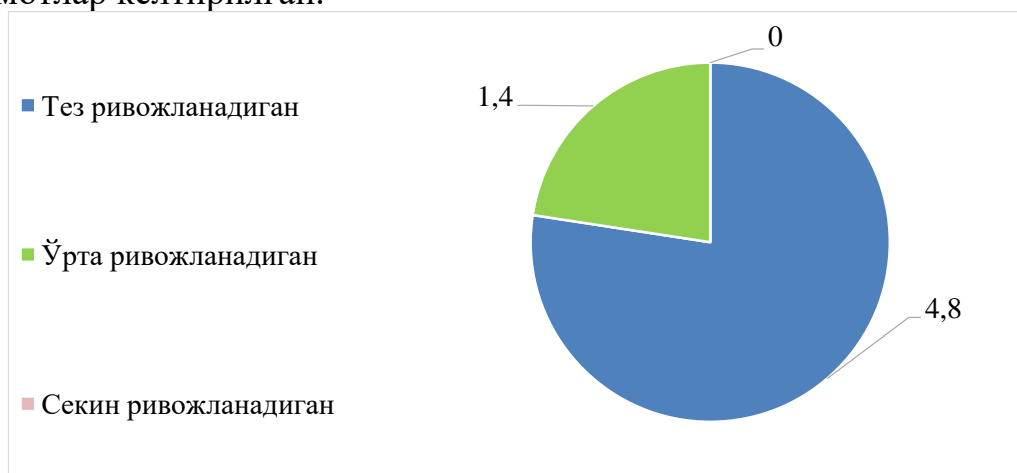
Касалликнинг ривожланиш шакллари	Перинатал (n=47)	Парентерал (n=71)	Номаълум (n=68)	P
	Абс (M±m)	Абс (M±m)	Абс (M±m)	
Тез ривожланадиган	27 (57,4±7,2)*	6 (8,4±3,3)	9 (13,2±4,1)	<0,05
Ўрта ривожланадиган	15 (31,9±6,7)	23 (32,4±5,5)	32 (47,0±6,0)	>0,05
Секин ривожланадиган	5 (10,6±4,4)	42 (59,1±5,8)**	27 (39,7±5,9)	<0,05

Изоҳ: \*- 1-гурӯҳдаги тез ривожланадиган шакlining кўрсаткичлари 2-гурӯҳдаги тез ривожланадиган шакlining кўрсаткичлари орасидаги фарқлар ишончли,  $P < 0,05$ ; \*\* - 2-гурӯҳдаги секин ривожланадиган шакlining кўрсаткичлари 1-гурӯҳдаги секин ривожланадиган шакlining кўрсаткичлари орасидаги фарқлар ишончли,  $P < 0,05$ .

Болаларда ОИВ инфекциясининг юқиш йўлларига боғлиқ равишда ривожланишини ўрганиш давомида касалликнинг тез ривожланадиган шакли перинатал юқиш йўлида парентерал ва номаълум юқиш йўлига нисбатан 6,8

ва 4,3 баробар кўп учраганлиги ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли эканлиги аниқланди (57,4%, 8,4% ва 13,2% мос равишда,  $P < 0,05$ ). Касалликнинг ўрта ривожланадиган шакли уччала юқиш йўлида ҳам деярли бир хил даражада кузатилди ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончсиздир (31,9%, 32,4% ва 47% мос равишда,  $P > 0,05$ ). Касалликнинг секин ривожланадиган шакли, аксинча парентерал юқиш йўлида перинатал ва номаълум юқиш йўлига нисбатан 5,6 ва 1,5 баробарга энг кўп кузатилиши маълум бўлди ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли эканлиги аниқланди (59,1%, 10,6% ва 39,7% мос равишда,  $P < 0,05$ ).

4-расмда ОИВ-инфекцияли болаларда ўлимнинг кузатилиши бўйича маълумотлар келтирилган.



#### 4-расм. Болаларнинг ОИВ инфекциясидан ўлим кўрсаткичи

Кузатувдаги касаллик тез ривожланган ОИВ-инфекцияли болаларнинг 2 нафарида (4,8%) ва касаллик ўрта ривожланган ОИВ-инфекцияли болаларнинг 1 нафарида (1,4%) ўлим кузатилган. Бу кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, ОИВ-инфекциянинг тез ривожланиши ўрта ривожланишига нисбатан 3,4 баробар кўпроқ ўлим билан якунланар экан.

Болаларда ОИВ инфекцияси билан зарарланиш давомийлигининг ёш бўйича тақсимланишини ўрганиш натижасида 0-3 ёшгача бўлган болаларда касалликнинг тез ривожланадиган шакли ўрта ва секин ривожланадиган шаклига нисбатан 1,4 ва 18,1 баробар кўп кузатилиши маълум бўлди (56,3%, 40,6% ва 3,1% мос равишда,  $P < 0,05$ ). 3-7 ёшгача бўлган болаларда эса касалликнинг ўрта ривожланадиган шакли тез ва секин ривожланадиган шаклига нисбатан 1,9 ва 8,7 баробар кўп учраши қайд этилди ҳамда кўрсаткичлар орасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли бўлди (60,5%, 32,6% ва 6,9% мос равишда,  $P < 0,05$ ). Кузатувимиздаги 7-14 ёш ва 14-18 ёшгача бўлган болаларда касалликнинг секин ривожланиши тез ва ўрта ривожланадиган шаклидан статистик жиҳатдан ишончли кўп кузатилиши аниқланди (66%, 8,5%, 25,5%/ ва 53,1%, 12,5%, 34,4% мос равишда,  $P < 0,05$ ).

Диссертациянинг «Болаларда ОИВ инфекциясининг клиник-лаборатор кечиш тавсилотлари» деб номланган тўртинчи бобида ОИВ инфекциясининг клиник – лаборатор тавсилотлари ўрганилди.

## Болаларда ОИВ инфекциясининг клиник белгилари

ОИВ инфекциясининг клиник кўриниши	ТРВ (n=42)	ЎРВ (n=70)	СРВ (n=74)
	Абс. %	Абс. %	Абс. %
Клиник белгиларсиз кечиши	0	2 (2,8±1,9)	11 (14,8±4,2)***
Тарқалган лимфоаденопатия	35 (83,3±5,2)*	49 (70,0±5,2)	37 (50,0±6,0)
Камқонлик	22 (52,4±6,2)	51 (72,8±5,4)**	41 (55,4±6,0)
Тромбоцитопения	3 (7,1±3,7)	6 (8,6±3,3)	4 (5,4±2,8)
Гепатомегалия	31 (73,8±5,3)	52 (74,3±5,1)	53 (71,6±5,4)
ЮНЙ қайталанувчи инфекция	25 (59,5±7,1)	60 (85,7±4,1)**	53 (71,6±5,4)
Энцефалопатия	6 (14,3±4,9)*	5 (7,1±3,0)	3 (4,0±2,4)
Кардиомиопатия	2 (4,8±2,7)	2 (2,8±1,9)	2 (2,7±0,25)
Диарея	15 (31,9±6,7)	24 (34,3±5,4)	20 (27,0±5,5)
Ноаниқ этиологияли иситма	13 (31,0±5,7)	35 (50±5,9)**	13(17,6±4,6)***
Онкопатология	1 (2,4±0,25)	0	0
Ўраб олувчи темиртки	2 (4,8±2,7)	8 (11,4±3,6)**	6 (8,1±3,4)
Паротит	4 (9,5±4,2)*	3 (4,3±2,3)	3 (4,0±2,4)
ЛИП	1 (2,4±0,25)	0	0
ЦМВ-инфекция	1 (2,4±0,25)	2 (2,8±1,9)	2 (2,7±0,25)
Пневмония	4 (9,5±4,2)*	11 (15,7±4,2)	11 (14,8±4,2)
Кандидоз	14 (33,3±5,9)	32 (45,7±5,9)	26 (35,1±5,7)
Тана вазнининг камайиши	23 (54,8±6,8)	42 (60±5,8)	40 (54,0±6,0)
Дерматоз	4 (9,5±4,2)*	9 (12,8±3,9)	8 (10,8±3,6)
Бошқалар	5 (12,0±4,9)	7 (10±3,5)	6 (8,1±3,4)

Изоҳ: \* - 1 - гуруҳ кўрсаткичлари 2-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли,  $P < 0,05$ ;  
 \*\* - 2-гуруҳ кўрсаткичлари 1- ва 3-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли,  $P < 0,05$ . \*\*\* -  
 3-гуруҳ кўрсаткичлари 1- ва 2-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли,  $P < 0,05$ .

2-жадвалдан кўришиб турибдики, болаларда ТРВ тарқалган лимфоаденопатия ва энцефалопатия клиник белгилари ЎРВ- ва СРВга нисбатан 1,2/1,6 ва 2,1/3,4 баробарга кўпроқ кузатилди (83,3%, 70% ва 50% мос равишда,  $P < 0,05$ ; 14,3%, 7,4% ва 4,0% мос равишда,  $P < 0,05$ ). Шунингдек, ТРВ болаларида паротитнинг учраш даражаси ЎРВ ва СРВ билан бўлган болаларга нисбатан ўртача 2 баробар кўп кузатилиши аниқланди (9,5%, 4,3% и 4,0% мос равишда,  $P < 0,05$ ). Бошқа клиник белгиларнинг ТРВдаги болаларда ЎРВ ва СРВ кузатилган болаларга нисбатан учраш даражаси бўйича ишончли фарқлар кузатилмади.

Хусусан, ЎРВдаги болаларда камқонлик, қайталанувчи инфекция ва ўраб олувчи темиртки каби клиник белгилар ТРВ ва СРВдаги болаларга нисбатан ўртача 1,3, 1,4 ва 1,9 баробар кўп учраши маълум бўлди (72,8%, 85,7%, 11,4% / 52,4%, 59,5%, 4,8% / 55,4%, 71,6%, 8,1%, мос равишда,  $P < 0,05$ ). ТРВ даги болаларда касалликнинг клиник белгиларсиз кечиши кузатилмади. Бундан ташқари, иситма белгисининг СРВдаги болаларда ТРВ ва ЎРВдаги болаларга нисбатан 1,8 ва 2,8 баробарга кам кузатилиши маълум бўлди (17,6%, 31,0% ва 50% мос равишда,  $P < 0,05$ )

ОИВ инфекциясининг клиник белгиларини ёш бўйича учраш даражаси ҳам ўрганилди ва бу маълумотлар 3-жадвалда келтирилган.

**Болаларда ОИВ инфекцияси клиник белгиларининг ёш бўйича учраш даражаси**

ОИВ инфекциясининг клиник кўриниши	0-3 ёш (n=32)	3-7 ёш (n=43)	7-14 ёш (n=47)	14-18 ёш (n=64)	P
	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	
Клиник белгиларсиз кечиши	0	1 (2,3±0,21)	7 (14,9±5,1)***	7 (10,9±3,8)	
Тарқалган лимфоаденопатия	26(81,3±6,8)*	30 (69,8±7,0)	23 (48,9±7,2)	35 (54,7±6,2)	<0,05
Камқонлик	17 (53,1±8,8)	31 (72,1±6,8)**	26 (55,3±7,2)	13 (20,3±5,0) <sup>a</sup>	
Тромбоцитопения	2 (6,3±4,2)	3 (7,0±3,8)	3 (6,4±3,5)	3 (4,7±2,6)	<0,05
Гепатомегалия	24 (75±7,6)	31 (72,1±6,8)	34 (72,3±6,5)	13(20,3±5,0)	
ЮНЙ қайталанувчи инфекция	19 (59,4±8,6)	36 (83,7±5,6)**	34 (72,3±6,5)	49 (76,5±5,2) <sup>a</sup>	
Энцефалопатия	5 (15,6±6,4)*	3 (7,0±3,8)	2 (4,3±2,1)	1 (1,6±0,14)	<0,05
Кардиомиопатия	1 (3,1±0,56)	1 (2,3±0,21)	1 (2,1±0,23)	2 (3,2±1,2)	
Диарея	10 (31,3±8,1)	15 (34,8±7,2)	14 (29,7±6,6)	9 (14,1±4,3) <sup>a</sup>	<0,05
Ноаник этиологияли иситма	10 (31,3±8,1)	21 (48,8±7,6)**	8 (17,0±5,4)	20 (31,3±5,7)	<0,05
Онкопатология	1 (3,1±0,56)	0	0	0	
Ўраб олувчи темиртки	1 (3,1±0,56)	5 (11,6±4,8)**	4 (8,5±4,0)***	2 (3,2±1,2)	
Паротит	3 (9,4±5,1)*	2 (4,6±3,1)	2 (4,3±2,1)	0	
ЛИП	1 (3,1±0,56)	0	0	0	
ЦМВ-инфекция	1 (3,1±0,56)	1 (2,3±0,21)	1 (2,1±0,23)	1 (1,6±0,14)	<0,05
Пневмония	3 (9,4±5,1)	7 (16,3±5,6)**	7 (14,9±5,1)	7 (10,9±3,8)	<0,05
Кандидоз	11 (34,4±8,3)	19 (44,2±7,5)	17 (36,2±7,0)	22 (34,4±5,9)	<0,05
Тана вазнининг камайиши	18 (56,3±8,7)	25 (58,1±7,5)	26 (55,3±7,2)	16 (25±5,4) <sup>a</sup>	
Дерматоз	3 (9,4±5,1)	5 (11,6±4,8)	5 (10,6±4,4)	0	
Бошқалар	4 (12,5±5,8)	3 (7,0±3,8)	4 (8,5±4,0)	46 (71,9±5,6) <sup>a</sup>	<0,05

3-жадвалдан кўриниб турибдики, 0-3 ёшгача бўлган болаларда тарқалган лимфоаденопатия клиник белгиси 3-7, 7-14 ва 14-18 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 1,2, 1,7 ва 1,5 баробар кўп кузатилди (81,3%, 69,8%, 48,9% ва 54,7% мос равишда,  $P<0,05$ ). Камқонлик эса 3-7 ёшгача бўлган болаларда 0-3, 7-14 ва 14-18 ёшгача бўлган болаларга нисбатан энг кўп фоизларда кузатилди ва кўрсаткичлар орасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли бўлди (72,1%, 53,1%, 55,3% ва 20,3% мос равишда,  $P<0,05$ ). 7-14 ёшгача бўлган болаларда клиник белгиларсиз кечиш 3-7 ва 14-18 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 6,5 ва 1,4 баробар кўп учраши маълум бўлди (14,9%, 2,3% ва 10,9% мос равишда,  $P<0,05$ ). Ўраб олувчи темирткининг эса 3-7 ёшгача бўлган болаларда 0-3, 7-14 ва 14-18 ёшгача бўлган болаларга нисбатан баробар кўп кузатилди (11,6%, 3,1%, 8,5% ва 3,2% мос равишда,  $P<0,05$ ). ЮНЙ қайталанувчи инфекциянинг 3-7 ёшгача бўлган болаларда 0-3 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 1,4 баробар кўп учраши қайд этилди (83,7% ва 59,4% мос равишда,  $P<0,05$ ). Ушбу клиник белгининг 7-14 ва 14-18 ёшгача бўлган болаларда 3-7 ёшгача бўлган болалар билан деярли бир хил даражада кузатилди. Шунингдек, 0-3 ёшгача



бўлган болаларда энцефалопатия бошқа ёшдаги болаларга нисбатан 2,2, 3,6 ва 9,8 баробар кўп кузатилар экан (15,6%, 7%, 4,3% ва 1,6% мос равишда,  $P<0,05$ ). Диареянинг 14-18 ёшгача бўлган болаларда 0-3, 3-7 ва 7-14 ёшга бўлган болалар нисбатан 2,2, 2,5 ва 2,1 баробарга кам кузатилиши аниқланди (14,1%, 31,3%, 34,8% ва 29,7% мос равишда,  $P<0,05$ ). Пневмониянинг 3-7 ёшгача бўлган болаларда 0-3 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 1,7 баробарга кўп учраши кузатилди (16,3% ва 9,4% мос равишда,  $P<0,05$ ). Тана вазнининг камайиши 0 ёшдан 14 ёшгача бўлган болаларда деярли бир хил юқори фоизларда кузатилди (56,3%, 58,1% ва 55,3% мос равишда), бироқ 14-18 ёшгача бўлган болаларда тана вазнининг 25% болаларда камайиши аниқланди. Юқорида келтирилган кўрсаткичлар орасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли эканлиги маълум бўлди.

Иммуносупрессиянинг ўртача даражаси барча 5 ёшгача бўлган болаларда юқори даражада кузатилган ( $P<0,05$ ).

Иммуносупрессиянинг оғир даражаси эса 1 ёшгача ва 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда деярли бир хил даражада кузатилди ва 3 ёшдан 5 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 1,5 баробарга кўпроқ фоизларда кузатилди (23,1%, 21% ва 15,4% мос равишда,  $P<0,05$ ).

Иммуносупрессиянинг паст даражада бўлиши 3 ёшдан 5 ёшгача бўлган болаларда ва 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда 1 ёшгача бўлган болаларга нисбатан ўртача 1,5 баробарга юқори бўлиши кузатилди (11,5%, 10,5% ва 7,7% мос равишда,  $P<0,05$ ). Юқоридаги келтирилган статистик кўрсаткичлар бўйича барча фарқлар ишончли эканлиги аниқланди.

4-жадвалда кўришиб турибдики, иммуносупрессиянинг яққол шакли 25 нафар (59,5%) ТРВдаги болаларда кузатилди, бу кўрсаткич ЎРВдаги болаларда 1,4 баробар, СРВдаги болаларда эса 2,0 баробарга кам эканлиги кузатилди. ТРВли болаларнинг 9 нафарида (21,4%) оғир иммуносупрессия ЎРВ (17,1%) ва СРВ (9,5%) болаларга нисбатан 1,3 ва 2,3 (мос равишда) баробарга кўп бўлиши маълум бўлди ( $P<0,05$ ). СРВли болаларнинг 36 нафарида (48,7%) ўртача иммуносупрессия ТРВ (16,7%) ва ЎРВ (34,3%), болаларига нисбатан 2,9 ва 1,4 баробарга юқори бўлиши кузатилди ( $P<0,05$ ).

#### 4-жадвал

#### Касаллик ривожланиш вариантларига боғлиқ равишда иммуносупрессиянинг кўрсаткичлари

Ривожланиш вариантлари	ТРВ n=42		ЎРВ n=70		СРВ n=74	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
иммуносупрессия босқичлари						
Паст (n=15)	1	2,4	5	7,2	9	12,1
Ўрта (n=67)	7	16,7	24	34,3	36	48,7
Яққол (n=76)	25	59,5	29	41,4	22	29,7
Оғир (n= 28)	9	21,4	12	17,1	7	9,5
Жами (n=186)	42	22,6	70	37,6	74	39,8

4-жадвалдан кўришиб турибдики, ТРВ кечган 25 нафар болаларда (59,5%) иммуносупрессиянинг оғир даражада бўлиши кузатилган бўлиб, ушбу

кўрсаткич ЎРВ га нисбатан 1,4 баробар кам ва касаллик СРВ билан кечган болаларда эса 2,0 баробарга кам эканлигини кўрсатди. 9 нафар (21,4%) ТРВ билан касалланган болаларда оғир даражадаги иммуносупрессия ЎРВ ва СРВ ларга нисбатан 1,3 ва 2,3 баробар юқори бўлганлиги аниқланган (17,1% ва 9,5%, мос равишда  $P<0,05$ ). СРВ билан касалланган болаларнинг 36 нафарида (48,7%) ўрта даражадаги иммуносупрессия кузатилди ва бу кўрсаткич ТРВ ва ЎРВ ларга нисбатан 2,9 ва 1,4 баробар юқоридир, (16,7% ва 34,3%, мос равишда,  $P<0,05$ ).

Кузатувимиз натижасида олинган маълумотлар юқори статистик ишончилиikka эга бўлган ( $P<0,05$ ) маълумотлар бўлиб, инфекциянинг салбий прогрессивланувчи варианты перинатал инфекцияланган болаларга нисбатан хос эканлиги яна бир бор исботланди (Г.К. Худайкулова, 2017 й). Яъни, 0-5 ёшгача бўлган болаларда 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган болаларга нисбатан иммуносупрессиянинг оғир ҳолатлари кўп кузатилган.

#### 5-жадвал

### ОИВ инфекцияли болаларнинг вирус юкламаси (ОИВ РНК концентрацияси) кўрсаткичлари

Болалардаги вирус юкламаси	Болалар гуруҳи		
	ТРВ (n=42)	ЎРВ (n=70)	СРВ (n=74)
	Абс. %	Абс. %	Абс. %
Аниқланмайдиган	2 (4,8±2,9)	3 (4,3±2,1)	4 (5,4±2,8)
1 000 >	4 (9,6±4,0)	9 (12,8±3,9)*	15 (20,3±4,7)**
1 000-10 000	7 (16,7±5,4)	20 (28,6±5,3)*	24 (32,4±5,6)**
10 000-100 000	8 (19,0±5,7)	20 (28,6±5,3)*	20 (27,0±5,3)
100 000-500 000	10 (23,8±6,1)*	10 (14,3±4,1)	6 (8,1±3,4)
500 000-1 000 000	3 (7,1±3,5)	4 (5,7±2,7)	3 (4,1±2,4)
1 000 000 <	9 (21,4±5,9)*	5 (7,1±3,0)	2 (2,7±2,0)

Изоҳ: \* - 1-гуруҳ кўрсаткичлари 2-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли ( $P<0,05$ ).

\*\* - 1-гуруҳ кўрсаткичлари 3-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли ( $P<0,05$ ).

ОИВ-инфекцияли барча гуруҳ болаларида ОИВ РНК миқдорининг 1000 нусха/мл.дан кам бўлиши ва 1000-10 000 нусха/мл.гача бўлиши ЎРВ ва СРВ болаларида ТРВ болаларига нисбатан 1,5, 2,2 ва 1,7, 1,9 баробар кўп бўлиши аниқланди (12,7%, 19,1%, 8,5% ва 28,2%, 32,4%, 17% мос равишда,  $P<0,05$ ). ОИВ РНК миқдорининг 100 000-500 000 нусха/мл ва 1 000 000 нусха/млдан кўп бўлиши ТРВ болаларида ЎРВ ва СРВ болаларига нисбатан 1,6, 2,7 ва 3, 7,3 баробар кўп бўлиши кузатилди (23,4%, 14,1%, 8,8% ва 21,3%, 7%, 2,9% мос равишда,  $P<0,05$ ).

Юқорида олинган натижалардан кўриниб турибдики, ОИВ инфекциясининг ТРВ юқиш йўли, ёши, бир қанча клиник белгиларнинг (лимфоаденопатия, энцефалопатия, паротит) ва иммунологик ҳамда вирусологик кўрсаткичларнинг биргаликда келиши билан кузатилади.

Диссертациянинг «Тадқиқотимиздаги ОИВ инфекцияли болаларда ОИВ-инфекцияси кечишини башорат қилиш учун молекуляр – генетик текширувини ўтказиш» деб номланган бешинчи бобида, болаларда ОИВ-инфекциясини клиник иммунологик башорат қилиш учун зарур генни молекуляр-генетик усулда аниқлашнинг аҳамияти ўрганилган.

Бизнинг тадқиқотимизнинг илк босқичи ОИВ инфекциясига чидамлиликини оширувчи Delta32 генидаги CCR5 хемокин рецепторларини мутацион детекциясига нисбатан хусусий услубий ёндошишни ишлаб чиқиш. Бу мақсадга эришиш учун CCR5-Delta32 мутацион детекциясини ишлаб чиқилган оптимал молекуляр-генетик услубда текшириш билан тадқиқот олиб борилди. Ишлаб чиқилган услубни аналоглари билан таққослаш олиб борилди. Таққослама таҳлил беморлардан стандарт ПЗР усулида «АмплиСенс CCR5del32-скрин» тест тизимидан фойдаланган ҳолда, пиросеквенирлаш билан ажратиб олинган 15 нафар CCR5 delta32 (референтная ДНК) делецияси мавжуд бўлган ДНК намунасида ўтказилди. Таққослама таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, ПЗР-ПДРФ вариантдан фойдаланилган ҳолда ишлаб чиқилган CCR5del32 маркери барча мусбат намуналарда мавжуд бўлган. Бу эса ушбу тест тизимининг савдо йиғмасидаги тест тизими билан сезгирлик бўйича эквивалентлигидан гувоҳлик беради. Тест тизимидаги ташхислашнинг махсуслиги CCR5 delta32 генидаги манфий делециянинг мавжудлиги асосида аниқланди. Ташхислашнинг махсуслиги 75 нафар шартли соғлом донорларда ДНК намунасини тажриба тариқасида текшириш асосида баҳоланди. Тажриба натижасига кўра, 75 нафар одамдан 74 нафарида CCR5 delta32 генидаги манфий делеция мавжудлиги аниқланган ва ишончлилиги 0.99% (74/75) ни ташкил этган. Шундай қилиб, биз CCR5-Delta32-мутациясини аниқлашга ёрдам берадиган, ҳамда ОИВ инфекцияланганларда генетик резистентликни таъминлаб берувчи хусусий тест-йиғма вариантини танлаб олишимиз зарур. Ташхис самарадорлигидаги фарқ 0,1% дан ошмаслиги керак. ПЗР усулида аниқланадиган ушбу детекция тури прототипларга нисбатан иш ҳажмини ва таҳлилнинг ноаниқлигини камайтиради, ҳамда del32 генидаги CCR5 рецепторининг мутацион вариантлар ташувчиларини скрининг текширувида қўлланилиши мумкин.

Ўзбек популяциясида CCR5del32 ген мутациясининг популяцион хусусиятлари ва тарқалиш даражаси. *CCR5-delta32* геннинг полиморф вариантлари 32 жуфт нуклеотидларда (CCR5del32 мутацияси) CCR5 (chemokine (C-C motif) receptor 5) геннинг 794-825 позициясида ўз делециясини намоён қилади (Dean et al., 1996; Liu et al., 1996; Samson et al., 1996). Тадқиқотимизда кузатув остига умумий 280 нафар бемор олинган бўлиб, ушбу беморлар 2 та текширув гуруҳига ажратилди. 1-гуруҳни Ўзбекистон Республикаси ҳудудида аниқланган ОИВ-инфицирланган беморлар (умумий беморлар сони n=186) ташкил этган бўлса, 2 – гуруҳни ўзбек миллатига мансуб шартли-соғлом донорлар (назорат гуруҳи, n=94) ташкил қилди. 1- ва 2- жадвалларда умумий гуруҳдаги ОИВ-инфицирланган беморлар ва популяцион танловдаги шартли-соғлом донорлардаги РХВ бўйича *delta32 CCR5* аллеллари ва генотиплар полиморфизмининг тарқалиш даражаси бўйича назарий ва эмпирик ҳисоботлари келтирилган.

ОИВ-инфицирланган беморлар ва популяцион танловдаги шартли-соғлом донорларда *CCR5-delta32* ген мутацион вариантининг учраш даражаси паст эканлиги келтирилган. Иккала гуруҳда ҳам *CCR5-delta32* генотиплари мутациясининг эмпирик-фактик тарқалиши Харди-Вайнберг (РХВ,  $p=0.9$ ,

Фишернинг аниқ тести бўйича) мувозанатидаги назарий-кутилганлик билан мос келади. Ноодатий wt ва  $\Delta 32$  аллел мутациясининг учраш даражаси мос равишда куйидагича бўлди: 0.99/0.01 – 1-гуруҳ, 0.98/0.02 – 2-гуруҳ.

1-гуруҳ беморларида wt /wt,  $\Delta 32$ /wt и  $\Delta 32/\Delta 32$  генотипларнинг эмпирик ва назарий даражаси 0.98/0.98, 0.016/0.016 ва 0.0/0.001 мос равишда ташкил этди ва орасидаги фарқ Харди-Вайнберг бўйича мувозанатдаги 5% даражадаги кўрсаткичдан ошмади. 2-гуруҳда эса генотипларнинг эмпирик ва теоритик учраш даражаси деярли бир хил эканлиги аниқланди ва мос равишда 0.97/0.97, 0.032/0.031 ва 0.0/0.0003 ни ташкил этди ( $P>0.05$ ).

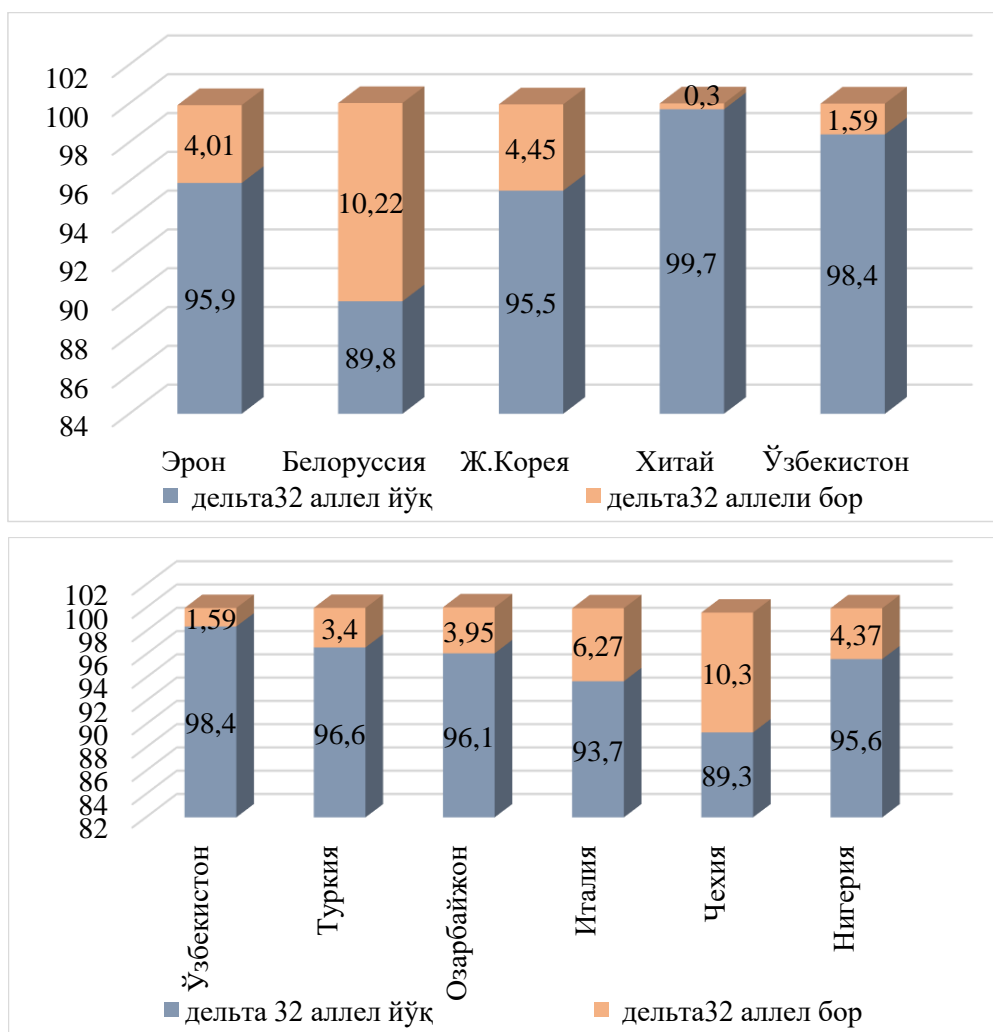
Иккала гуруҳда ҳам CCR5 гендаги  $\Delta 32/\Delta 32$  гомозигот вариантнинг эмпирик даражаси ОИВ-1 инфекциясига юқори барқарор бўлиб,  $H_0=0$  га тенг бўлди. Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, 1-гуруҳдаги беморларда CCR5 гендаги  $\Delta 32/\Delta 32$  гомозигот вариант кам ҳолларда учраб экан.

Кузатувимиздаги 1- ва 2-гуруҳ беморларида CCR5-delta32 гендаги гетерозигот ( $H_{obs}$ ) полиморф вариантнинг эмпирик ва кутилганлик миқдори бир хил бўлиб, гетерозигот кузатилганлик кутилганликка нисбатан нисбий силжиш  $D=+0.006$  и  $D=+0.03$  ни мос равишда (3-жадвал) ташкил этди. Ушбу маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, гетерозиготларнинг фактик кам аниқланганлиги бизнинг популяциямизда ушбу локуснинг гетерозиготлик даражасини юқори эмаслигидан далолат беради. Ҳозирги вақтда ОИВ-1 зарарланишга нисбатан  $\Delta 32$ /wt гетерозигот генотипнинг протектив эффекти бўйича ишончли маълумотлар аниқланмаган.

Шундай қилиб, популяцион тадқиқот натижалари шунини кўрсатадики, CCR5-delta32 ген генотипик вариантнинг эмпирик тарқалиши назарий-кутилганлик билан мос келади, яъни ушбу ҳолатда иккала гуруҳда ҳам РХВ бажарилган. Иккала гуруҳда ҳам  $\Delta 32$  ноқулай аллел ва  $\Delta 32$ /wt гетерозигот генотипларнинг учраш даражасининг пастлиги бизнинг популяциямизда ушбу мутацияда генетик ўзгарувчанлик даражаси кам эканлигини билдиради. CCR5delta32 гендаги бундай аллелларнинг кам даражада учраши бизнинг популяциямизда CCR5del32 ( $\Delta 32=0.02$ ) юқори бўлган гуруҳларда ҳам ОИВ билан зарарланишни паст даражада ҳимоя қилишини кўрсатади. Шунини таъкидлаш лозимки, CCR5del32 генида организмни ОИВ билан зарарланишга чидамлилигини таъминловчи бошқа генлар ҳам мавжуд бўлиб, бу генлар популяциялараро фарқда ўз ҳиссасини қўшиши мумкин. Бироқ, ОИВ-инфекциянинг ривожланишида ҳисса қўшадиган ушбу ген ва генотип вариантларнинг учраш даражаси келгусида яна бошқа илмий изланишларни талаб қилади.

Шунини таъкидлаш лозимки, бизнинг тадқиқотимизда аниқланган  $\Delta 32$  аллелининг (1.6%) учраш даражаси бўйича маълумотларга кўра, Ҳиндистон - 0.0209 (2.1%), Хитой - 0.0047 (0.47%), Бангладеш- 0.0152 (1.5%), Камерун- 0.007 (0.7%), Сомали-0.0214 (2.1%), Ливан- 0.0214 (2.1%), Иордания- 0.0271 (2.7%), Гани- 0.0281 (2.8%), Египт- 0.0293 (2.9%), Конго ДР 0.0250 (2.5%) давлатлари маълумотларига мос келади, шунингдек Туркия- 0.034 (3.4%), Таиланд-0.0321 (3.2%), Марокко-0.0327 (3.3%), Ж. Корея- 0.0322 (3.2%), Кения-0.0298 (3.0%), Индонезия- 0.0353 (3.5%), Армения - 0.0329 (3.3%)

давлатларидаги донорлар маълумотлари билан яқиндир. Ўзбекистон билан Хитой, Бангладеш, Тайланд, Индонезия ва Корея давлатлари популяциялари орасида CCR5del32 функционал аллел даражасининг учраш даражаси бўйича таққослама таҳлил ўтказилганида сезиларли статистик фарқ аниқланмади (5-расм). Этник яқин бўлган турк тиллари гуруҳида аллелларнинг тарқалиши бўйича таққослама таҳлил ўтказилди (Ўзбекистон, Туркия ва Озарбайжон). Бизнинг популяциямизда  $\Delta 32$  аллелининг учраш даражаси Туркия (0.0159 қарши 0.0340,  $\chi^2=1.9$ ;  $p=0.2$ ) ва Озарбайжон (0.0159 қарши 0.0395,  $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ) вакилларига нисбатан паст эканлиги кузатилди. Бироқ, бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиздир (6-расм). Шунини қизиқиш билан таъкидлаш лозимки, Европа популяциясида кам кузатиладиган ОИВ билан зарарланишга юқори чидамликни таъминловчи CCR5- $\Delta 32/\Delta 32$  (80/36036; 0.22%) гомозигот генотипнинг туркия популяциясига характерли эканлиги аниқланди.



5 – 6 расмлар. CCR5-Delta32 полиморф маркердаги генотипик вариантлар ва аллелларнинг учраш даражасидаги фарқи

Бизнинг ва европа популяциясининг вакиллари маълумотлари орасида сезиларли популяциялараро фарқ аниқланди. Ўзбекистон билан Италия (1.59% қарши 6.27%, мос равишда;  $\chi^2=6.9$ ;  $p=0.008$ ; OR=4.1; 95% CI 1.315-12.93) ва Чехия (1.59% қарши 10.7%, мос равишда  $\chi^2=15.8$ ;  $p<0.05$ ; OR=7.4;

95% CI 2.335-23.27) аҳолиси орасидаги таққослама таҳлилда *CCR5-Delta32* ген аллелининг учраш даражаси ҳам 4.1 дан 7.4 гача ишончли эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, *CCR5-Delta32* маркери бўйича молекуляр-генетик маълумотлар репрезентатив ҳисобланади. *CCR5-Delta32* генининг аллел варианты тадқиқот олиб борилган популяцияда нотекис тарқалган ва европаликларда кўпроқ намоён бўлган. Таққослама мета-таҳлил шуни кўрсатадики, бизнинг популяциямизда ҳам дунё популяциялари каби *CCR5-Delta32* генининг аллел варианты камроқ учрайди (Solloch UV, Lang K, Lange V, Böhme I, Schmidt AH, Sauter J. Frequencies of gene variant *CCR5-Δ32* in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Hum Immunol.* 2017;78(11-12):710-717. doi:10.1016/j.humimm.2017.10.001). Бизнинг популяциямиздаги *CCR5Δ32* гендаги протектив аллелларнинг паст концентрацияси ОИВ-1 инфекцияси билан зарарланишга мойилликни юқори қилиб қўйиши мумкин.

Тадқиқотимиз натижасида олинган маълумотларимиз билан дунёдаги турли популяциялар учун *CCR5Δ32* гендаги протектив аллелларнинг учраш даражаси бўйича халқаро маълумотлар базасини (Allele Frequency Database) бойитишимиз мумкин. Бир қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра, одам организмнинг генетик тузилиши ОИВга чидамлик ва берилувчанликда калит сифатида хизмат қилиши мумкин (Naranbhai V, and Carrington M. Host genetic variation and HIV disease: from mapping to mechanism. *Immunogenetics.* 2017;69(8-9):489-498)

*CCR5-Delta32* ген 21 чи локусда 3 чи хромосоманинг қисқа елкасида жойлашган (3p21.31). ОИВ инфекциясига нисбатан организмда чидамлик шакллантирадиган *CCR5-Delta32* полиморф локус ассоциациясининг таҳлили «case-control» моделидан фойдаланилиб олиб борилди. Ҳаммаси бўлиб 280 нафар намуна олинди, шундан 186 нафари ОИВ инфекцияси билан зарарланган беморларнинг ДНК геноми ва 94 нафари шартли-соғлом бўлган ўзбек миллатига мансуб донорларнинг ДНК геноми ҳисобланди. Иккала гуруҳда ҳам ёввойи аллел (Wt - wild type) учраш даражаси бўйича устунлик қилган. Яъни, жами беморларнинг 99.2%да (369/372) ва популяцион танловдаги беморларнинг 98.4%да (185/188) ёввойи аллел (Wt - wild type) аниқланган. ОИВ-1 билан зарарланган беморларда генетик чидамликни таъминловчи  $\Delta 32$  протектив аллел барча беморларнинг 0.8% да (3/372), популяцион гуруҳнинг 1,6%да (3/188) кузатилди. ОИВ билан зарарланган беморлар ва шартли-соғлом донорлар орасида ушбу аллелнинг топилиши бўйича нисбий ҳисоб-китоб ўтказилди ва бу кўрсаткич <1 дан паст эканлиги аниқланди ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=0.5; 95% CI 0.1002- 2.508). Нисбий зарарланиш хавфи ҳам <1 дан паст бўлди (RR=0.5;  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; 95% CI 0.10-2.4). Бу таҳлил натижаси шуни кўрсатадики, одамларни генотипида  $\Delta 32$  протектив аллелнинг бўлмаслиги ОИВ-1 инфекцияси билан зарарланиш хавфини деярли 2 баробарга оширади. Бизнинг популяциямизда протектив аллелларнинг паст учраши таққослама танловда сезиларсиз статистик фарққа эга. Бу статистик ҳисоблаш натижаси таққослама гуруҳларда делецион аллелнинг паст учраш

даражаси 2000 дан ортиқ одамларда аниқлангандагина сезиларли самара беришини кўрсатади. ОИВ билан зарарланган беморлар орасида гомозигот генотипни wt/wt ташувчанлик популяцион гуруҳга нисбатан бир қанча юқори эканлигини кўрсатди (98.4% ва 96.8%, мос равишда). Ушбу генотипни ташувчиларида зарарланишнинг нисбий хавфи ва аниқланишнинг нисбий имконияти  $-2.0$  да  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.04$  ни ташкил этди. Шартли-соғлом донорларда ОИВ инфекцияси билан зарарланган беморларга нисбатан  $\Delta 32$ /wt гетерозигот генотипни ташувчанлик нисбатан юқори эканлиги (3.2% ва 1.6%, мос равишда), ҳамда бу генотип ОИВ инфекцияси ривожланишининг паст хавфи билан сезиларсиз ассоциацияси мавжуд (протектив эффект) эканлиги тасдиқланди. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатдики, CCR5-delta32 даги гомозигот генотипнинг ёввойи типни wt/wt билан гетерозигот генотип таққосланганда, гетерозигот генотип ОИВ га нисбатан бироз чидамлилиги юқори бўлар экан ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.0; 95% CI 0.09842- 2.512) ва бу генотипни ташувчиларда ОИВ-1 га берилувчанлик ишончсиз юқори бўлади (OR=0.5; 95% CI 0.09842- 2.512).

Шундай қилиб, гетерозигот генотип  $\Delta 32$ /wt ОИВ инфекцияси патогенезида аниқ роль ўйнаши мумкин, лекин ўзбек миллати аҳолиси учун муҳим протектив маркер ҳисобланмайди.

Тадқиқотларимиз натижалари қуйидаги муаллифлар маълумотларига мос келади, яъни CCR5 геннинг  $\Delta 32$ /wt гетерозигот генотип варианты одамларни ОИВ-1 инфекциясидан ҳимояламайди, фақат касаллик ривожланишини секинлаштиради. Тадқиқотимиздаги асосий гуруҳ беморларида гомозигот генотип кам топилган бўлса, назорат гуруҳдагиларда умуман топилмади. Алоҳида таъкидлаш лозимки, асосий гуруҳдаги гуруҳчаларда CCR5-Delta32 геннинг генотипик вариантлари ва аллелларининг эркак ва аёллар ўртасида учраш даражасидаги фарқ статистик ишончсиздир. CCR5-Delta32 ген аллелларининг эркаклардаги тарқалиши аёллардаги учраш даражаси билан таққосланганда,  $\Delta 32$  аллелининг эркакларда юқори даражада учраши аниқланди (1.4% / 0.4%, мос равишда). Бироқ, ушбу фарқ статистик жиҳатдан ишончсиздир ( $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ). Бу кўрсаткич бизнинг популяциямизда CCR5-Delta32 геннинг паст концентрацияда учраши билан боғлиқдир. Имконият нисбати коэффициентига мос равишда эркакларда ОИВ инфекциясига генетик чидамлилиги аёлларга нисбатан 3,2 баробар юқори бўлар экан ( $\chi^2=1.0$ ;  $p=0.3$ ; OR=3.2; 95% CI: 0.2898- 34.6).

Кузатувимиздаги ўғил ва қиз болаларда гетерозигот генотипнинг  $\Delta 32$ /wt учраш даражаси сезиларли фарқ қилмади (2.8% / 0.9%, мос равишда). Бироқ, ОИВ инфекциясига берилувчанлик хавфи аёлларда эркакларга нисбатан 3 баробар юқори бўлар экан ( $\chi^2=1.0$ ;  $p=0.3$ ; RR=3.24 95% CI 0.295 -34.59). Шундай қилиб, Ўзбекистонда илк маротаба ОИВ инфекцияси этиопатогенези билан CCR5-Delta32 геннинг боғлиқлигини баҳолаш бўйича тадқиқот олиб борилмоқда. Аниқланган CCR5 гендаги Delta32 аллел вариантнинг ОИВ инфекциясини тўхтатувчи самараси концепцияга мос келади, яъни CCR5- $\Delta 32$  гетерозигот аллелни ташувчанлик ОИВ – инфицирланишга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларсиз протектив самара беришини кўрсатди.

Бизга маълум бўлдики, гомозигот ҳолатдаги мутация ОИВ ни CCR-5 функционал нофаол рецепторлари экспрессиясининг қисқариши ҳисобига хўжайин хужайрасига бирикишини тўхтатади. Шундай қилиб, ушбу мутацион вариантни ташиб юривчиларда ОИВ-1 вирус билан зарарланиб, ОИВ инфекцияланишга олиб келишдан тўлиқ чидамлилиқ ҳосил бўлади. Гетерозигот ҳолатидаги мутация ҳақиқатдан ҳам фақат ОИВ нинг репликациясини секинлаштиради ва CCR-5 ва CD4 меъёрий мембрана рецепторлари миқдорининг камайиши ҳисобига касаллик манифестациясини таъминлайди.

## ХУЛОСА

«Болаларда ОИВ-инфекцияси кечишини башорат қилиш» мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. ОИВ-инфекцияси билан касалланган ҳар 5 нафар болаларнинг бир нафарида касаллик тез ривожланадиган шаклига ўтади ҳамда ёмон оқибатли вариантда кечиши перинатал юқиш йўли билан ОИВ-инфекцияси юққанда ва кичик ёшдаги болаларда (3 ёшгача) кузатилди.

2. Болаларда ОИВ-инфекциясининг тез ривожланадиган вариантда кечиши учун 83% ЛИП ва 14,8% энцефалопатия белгилари хос бўлади. ТРВ иммуносупрессиянинг яққол ва оғир даражаси ҳамда вирусли юкламанинг юқори даражаси назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробарга юқори бўлишини кўрсатди.

3. Болалардаги мутация билан ташувчанликни скрининг текширувдан ўтказиш учун CCR5-Delta32 мутацион вариант детекциясининг молекуляр-генетик услубдаги хусусий варианты ишлаб чиқилди.

4. CCR5-delta32 генотипик вариантынинг эмпирик тарқалиши назарий-кутилганлик билан мос келиши аниқланди. Иккала гуруҳда ҳам ёмон оқибатли  $\Delta 32$  аллели ва  $\Delta 32/wt$  гетерозигот генотипнинг паст даражада учраши натижасида бизнинг популяцияда ушбу мутацияни генетик ўзгарувчанлиги паст даражада кузатилди.

5. Ўзбек популяциясида ОИВ инфекцияси этиопатогенези билан CCR5-Delta32 орасида боғлиқлик борлиги баҳоланди. Бизнинг популяциямизда CCR5- $\Delta 32/\Delta 32$  функционал генотипнинг бўлмаслигини ва ОИВ зарарланишга нисбатан ушбу ген гетерозигот ташувчанлигининг суст протектив самараси мавжуд бўлишини кўрсатди.



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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**КАДИРОВ ЖОНИБЕК ФАЙЗУЛЛАЕВИЧ**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

**14.00.10–Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент–2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2018.1.PhD/Tib475.**

Диссертационная работа выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский) и резюме (на английском языке) размещен на веб-странице ТМА ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) информационно-образовательного портала Ziyonet ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz))

**Научный руководитель:** **Худайкулова Гульнара Каримовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Ахмедова Мубарохон Джалиловна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ибадова Гулнара Алиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится на заседании научного совета при Ташкентской медицинской академии Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ «\_\_\_\_\_» 2021 года в \_\_\_\_\_ часов. (Адрес:100109,г.Ташкент, ул.Фароби №2. Тел/факс:+99871-150-78-25,e-mail:tta2005@mail.ru)

С содержанием диссертации можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована под \_\_\_\_\_). Адрес:100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби №2. Тел/факс:(+99871)150-78-25.

Автореферат диссертации разослан 2021 год «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_.  
(2021 год «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ протокол рассылки № \_\_\_\_\_).

**Л.Н. Туйчиев**  
Председатель научного совета по  
присуждению ученых степеней, д.м.н.,  
профессор

**Н.У. Таджиева**  
Ученый секретарь научного совета по  
присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

**Т.А. Даминов**  
Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
д.м.н., профессор, академик

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения, на сегодняшний день этот вирус унес почти 33 миллиона человеческих жизней. Однако благодаря расширению доступа к эффективным средствам профилактики, диагностики и лечения ВИЧ, а также ухода за пациентами, ВИЧ-инфекция перешла в категорию поддающихся терапии хронических заболеваний, а продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов существенно увеличилась. По состоянию на конец 2019 г. в мире, согласно оценкам ВОЗ, «...насчитывалось 38 миллионов человек, живущих с ВИЧ-инфекцией»<sup>4</sup>. Непрерывный мониторинг состояния пациентов позволяет определить период снижения иммунитета и перехода к III стадии ВИЧ-инфекции, что является основным «...для начала АРВТ и профилактики вторичных заболеваний...»<sup>5</sup>.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, посвященным повышению эффективности мер, направленных на совершенствование качества медицинских услуг, предоставляемых детям, живущим с ВИЧ инфекцией. В связи с этим, определить основные факторы, оказывающие влияние на темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции в детском возрасте, и разработать методы их предотвращения либо возможного снижения негативного воздействия, является актуальным и целесообразным.

На сегодняшний день развитие медицины в нашей стране требует адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, изучению распространения, диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний и снижения осложнений. Для этого определены 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, эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»<sup>6</sup>. Решение поставленных задач позволит повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным 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-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики

---

<sup>4</sup>Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data-US and 6 dependent areas, 2018. HIV Surveillance Supplemental Report 2020;25(2).

<sup>5</sup> Pathogenesis of HIV Infection Hassan M. Naif 2013 Infectious Disease Reports 2013; 5: s1e6. USA. Apr a 25;92(9):3963-7.

<sup>6</sup>Указ Президента №-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, УП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 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, часть VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время в литературе различных регионов мира широко освещается роль CCR5-гена в развитии ВИЧ-инфекции у детей (Володин Н.Н., 2015; Dworkin M., 2018). В отечественной и зарубежной литературе представлена роль гена CCR5 для прогнозирования эффективности течения и лечения ВИЧ (Falasca F., et al, 2017). В Узбекистане также проводились единичные исследования по проблеме иммунологического мониторинга и изучение генотипических особенностей ВИЧ-инфекции (Залялиева М.В., 2008). В Узбекистане также проводились единичные исследования по проблеме ВИЧ-инфекции у детей (Ким О.В., 2012; Худайкулова Г.К., 2017). Однако, исследований по оценке значимости CCR5-гена в прогнозировании клинико-лабораторного течения ВИЧ-инфекции в педиатрической практике не проводилось.

В Узбекистане существует ряд исследований, посвященных изучению путей передачи ВИЧ-инфекции, их роли в развитии заболевания и формировании осложнений (Мустафаева Д.А., 2014; Худайкулова Г.К., 2017), но данные этих исследований больше ориентированы на клинические и лабораторные маркеры ВИЧ-инфекции и ограничены в прогнозировании последствий ВИЧ-инфекции.

Кроме того, в имеющихся общих рекомендациях по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей (приказ Минздрава №227 от 30 апреля 2018 года «О внедрении в практику национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции») нет рекомендаций о значимости генетических факторов в прогнозировании этой инфекции.

Разработка современных методов диагностики в этой сфере и прогнозирование последствий заболевания свидетельствует об актуальности диссертационного исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ ВУЗа, в котором выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института по проекту МЗФ-035 «Роль хемокинов и хемокиновых рецепторов в патогенезе ВИЧ-инфекции в Узбекистане» (2017-2020 гг.).

**Цель исследования:** определение основных прогностических факторов прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей узбекской популяции.

**Задачи исследования:**

Определить частоту неблагоприятных вариантов течения и летальность при ВИЧ-инфекции у детей;

Изучить влияние эпидемиологических факторов (путь инфицирования, давность инфицирования и др.) на прогноз ВИЧ-инфекции у детей;

Оценить влияние различных факторов (возраст, пол, спектр оппортунистических инфекций, иммунологические и вирусологические показатели) на течение и прогноз ВИЧ-инфекции у детей узбекской популяции;

Изучить влияние «host-факторов» (распределение генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2) на естественное течение ВИЧ-инфекции у детей узбекской популяции;

Количественный анализ основных клинико-эпидемиологических и генетических показателей раннего прогноза ВИЧ-инфекции у детей узбекской популяции.

**Объектом исследования** явились 186 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 0-18 лет, которые в 2017-2019 гг. находились на лечении в НИИ вирусологии МЗ РУз, а также состояли на учете в Республиканском и Ташкентском городском центрах по борьбе со СПИДом.

**Предмет исследования** – результаты клинических и лабораторных методов исследования детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ для изучения серологических и молекулярно-генетических показателей.

**Методы исследования.** Для решения задач исследования и достижения цели в ходе исследования использовались общеклинические, лабораторные (биохимические (рефрактометрический – общий белок, по методам Боданского – ферменты трансаминазы, по методам Ендрассек и Клеггорна – общий билирубин), серологический (иммуноферментный анализ, иммуноблот), молекуляр-генетический (ПЦР) и статистический (по Пирсону хи в квадрате ( $\chi^2$ ) и по Фишеру).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что в случае перинатального пути заражения ВИЧ-инфекция у детей протекает в более тяжелой форме и имеет худший прогноз;

доказана роль клинико- лабораторных маркеров ВИЧ –инфекции в развитии прогностически неблагоприятных вариантов течения заболевания в детском возрасте;

впервые доказано влияние гена CCR5-Delta32 на течение ВИЧ-инфекции у детей в узбекской популяции;

впервые обнаружено, что мутационный вариант гена CCR5 Delta32 играет защитную роль в пролиферации ВИЧ;

был идентифицирован комплекс клинических, лабораторных и генетических (CCR5-Delta32) факторов прогноза заболевания, воздействие на которые влияют на улучшение качества жизни детей, инфицированных ВИЧ перинатальным путем.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

улучшены профилактические меры в отношении факторов риска, выявленных при тяжелом течении ВИЧ-инфекции, за счет усовершенствования тактики ведения ВИЧ-инфицированных детей;

обосновано своевременное назначение АРВТ и профилактики вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей в узбекской популяции на основании целенаправленного изучения клинико-иммунологических особенностей и скорости развития заболевания;

рекомендации по прогнозированию течения ВИЧ-инфекции у детей позволили предотвратить осложнения в результате индивидуализации подхода к выявлению ВИЧ и схемы последующего наблюдения.

**Достоверность результатов исследования.** Теоретические подходы и методы, использованные в исследовании, методологическая точность исследования, достаточный отбор пациентов, современность используемых методов, обоснованность общеклинических, серологических, биохимических, молекулярно-генетических, статистических методов исследования у ВИЧ-инфицированных детей, применение различных методов на основе конкретных законов, выводы и полученные результаты подтверждаются компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования доказана выявлением причин развития неблагоприятных вариантов течения и осложнений у ВИЧ-инфицированных детей, определения влияния эпидемиологических факторов, предлагаемыми мерами по устранению тяжелых клинических и лабораторных симптомов, а также эффективностью схем лечения.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что данное исследование стало основой для усовершенствованного подхода к выбору факторов риска заражения ВИЧ-инфекцией среди детей и ее последствий, что позволяет повысить клиническую, серологическую, биохимическую эффективность лечения заболевания, а также предотвращение неблагоприятных вариантов развития и исхода заболевания у детей и снижение роста инвалидности.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по прогнозированию течения вич-инфекции у детей:

на основании полученных научных результатов по ранней диагностике ВИЧ-инфекции у детей, улучшению клинико-лабораторного прогноза и лечения, снижению осложнений заболевания утверждены методические рекомендации «Прогнозирование клинико-лабораторного течения ВИЧ-инфекции у детей» (справка №8-213 Министерства здравоохранения от 30 ноября 2020 г.). Данные методические рекомендации способствует эффективной тактике ведения ВИЧ-инфицированных детей, ранней диагностике и прогнозу осложнений, а также формированию системы реабилитационных мероприятий у ВИЧ-инфицированных детей. Научные результаты по ранней диагностике ВИЧ-инфекции у детей, улучшению клинического и лабораторного прогноза и лечения, снижению осложнений

заболевания были применены в практике здравоохранения, в том числе в Навоийском областном центре борьбы со СПИДом и Ургутском районном медицинском объединении Самаркандской области (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з/5 от 7 января 2020 г)

В результате, повысив эффективность лечения заболевания, можно прогнозировать последствия заболевания на основе генетических факторов в предупреждении осложнений, повышать эффективность лечения заболевания, предотвращать и снижать инвалидность, развивающуюся после болезни.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2-х международных и 2 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе в научных изданиях, рекомендованных к публикации Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан - 4 статьи, 3 статьи в республиканских и 1 в зарубежном журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** приведена информация об актуальности и необходимости исследования, цели и задачи исследования, описаны предмет и объекты исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий в стране, изложены научная новизна и практическая значимость исследования, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследований, информация об опубликованных работах и структуре диссертации.

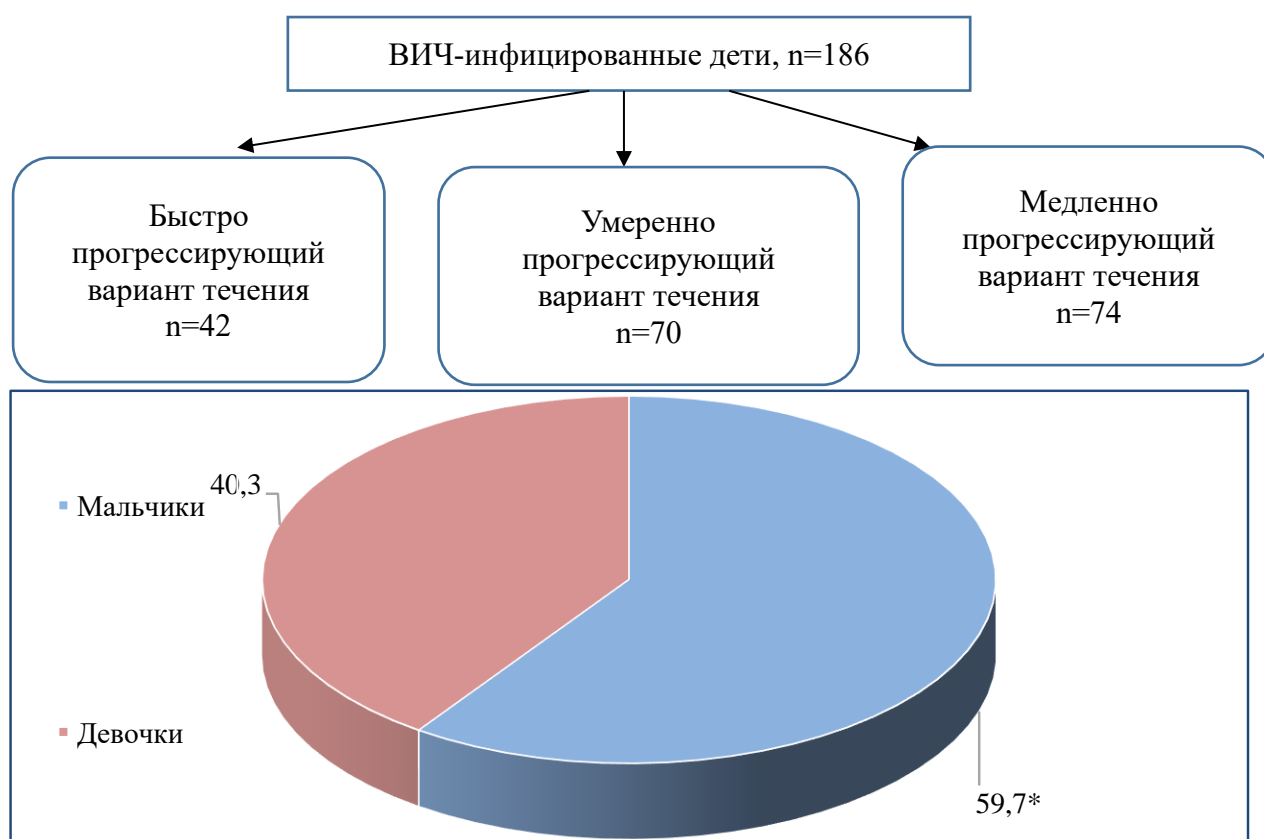
Первая глава диссертации **«Современные представления об особенностях прогрессирования ВИЧ-инфекции в детском возрасте»** посвящена эпидемиологии ВИЧ-инфекции у детей, изучению причин инфицирования, путей заражения и факторов риска. Отражены клинико-иммунологические и вирусологические особенности ВИЧ-инфекции, рассмотрены различные варианты прогрессирования ВИЧ в детском возрасте, приведены последние данные о современных подходах к изучению роли гена CCR5-Δ32 в течении ВИЧ-инфекции у детей. На основании анализа литературных данных показана актуальность работы и необходимость проведения исследования, а также аспекты проблемы, которые еще не решены и нуждаются в детальном изучении.

Во второй главе диссертации **«Клинический материал и методы исследования в прогнозировании течения ВИЧ-инфекции у детей»** описываются материал и методы исследования. Для изучения клинических, эпидемиологических, иммунологических, вирусологических, молекулярно-генетических и терапевтических аспектов ВИЧ-инфицированных детей были

обследованы больные дети, получающие лечение на базе НИИ вирусологии МЗ РУз, Республиканского центра по борьбе со СПИДом и Ташкентского городского центра по борьбе со СПИДом. Под наблюдением находились дети в возрасте от 0 до 18 лет. В исследование были включены пациенты, госпитализированные в стационар либо получавшие амбулаторное лечение в период 2017-2019 гг.

Диагноз «ВИЧ-инфекция» у детей был выставлен на основании Приказа №227 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 30 апреля 2018 года «О внедрении в практику национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции».

Наблюдаемые дети распределены на следующие группы:



**Рис. 1. Распределение детей по полу.**

Варианты прогрессирования определялись следующим образом (ВОЗ, 2005):

Быстро-прогрессирующий вариант (далее БПВ) – развитие продвинутых стадий ВИЧ-инфекции (3 и 4 клиническая стадия по классификации ВОЗ) в течение 5 лет от предполагаемого момента инфицирования.

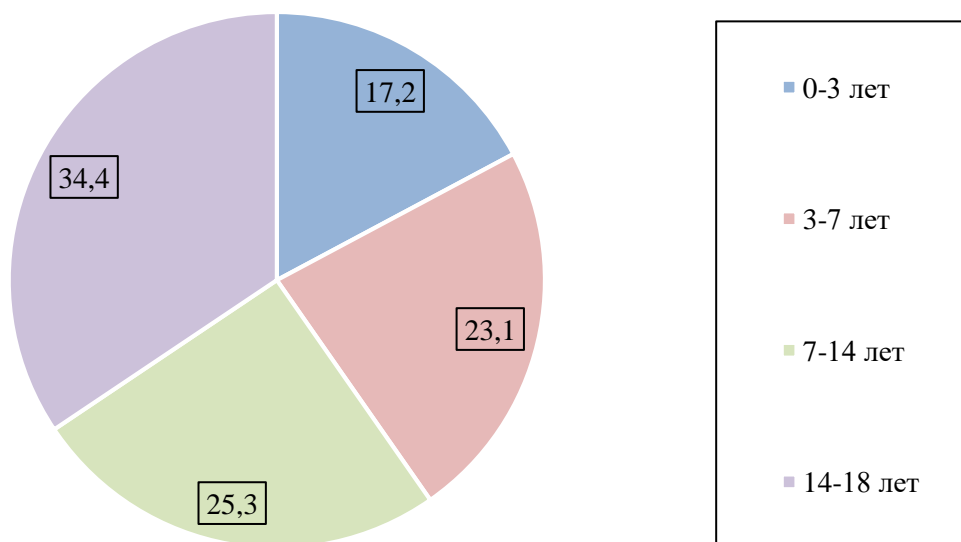
Умеренно-прогрессирующий вариант (далее УПВ) – развитие продвинутых стадий ВИЧ-инфекции в течение 5-10 лет от предполагаемого момента инфицирования.

Медленно-прогрессирующий вариант (далееМПВ) – развитие продвинутых стадий ВИЧ-инфекции в течение 10 и более лет от предполагаемого момента инфицирования.



Как видно из диаграммы 1, значительную часть больных детей с диагнозом ВИЧ составляют мальчики (59,7%), а девочки (40,3%) в-1,5 раза меньше.

Распределение детей по возрасту было следующим (диаграмма 2).



**Рис. 2. Распределение детей по возрасту**

Из 186 детей, находящихся под нашим наблюдением, 32 ребенка были в возрасте от 0 до 3 лет, 43 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, 47 детей от 7 до 14 лет и 64 ребенка в возрасте от 14 до 18 лет.

Распределение по пути передачи ВИЧ-инфекции было следующим: перинатальный путь - 47 (25,3%), парентеральный путь - 71 (38,2%) и неизвестный путь - 68 (36,5%).

У наблюдаемых детей в возрасте 0–3 лет перинатальный путь инфицирования отмечался у 27 (84,4%) детей, парентеральный путь - у 5 (15,6%) детей, а разница между показателями составила 5 раз ( $P < 0,001$ ). Неизвестный путь передачи ВИЧ у детей в возрасте 0–3 лет не зарегистрирован.

У детей в возрасте 3–7 лет преобладали перинатальный и неизвестный пути передачи (41,9% и 32,5% соответственно). Парентеральный путь передачи у детей этой возрастной группы был в 1,6 и 1,3 раза реже, чем перинатальный и неизвестный пути, разница между показателями была достоверной (25,6%, 41,9% и 32,5% соответственно,  $P < 0,05$ ).

Среди детей 7-14 лет обнаружено, что два ребенка заразились ВИЧ инфекцией перинатально, и этот показатель значительно ниже парентерального (51,1%) и неизвестного (44,6%) путей передачи, соответственно в 11,8 и 10,4 раз. Перинатальный путь передачи инфекции у детей 14–18 лет мы не выявили. Таким образом, результаты наших исследований еще раз подтверждают тот факт, что в последние годы перинатальный путь передачи ВИЧ-инфекции у детей в возрасте 0–3 лет наблюдается чаще, чем парентеральный (Г.К. Худайкулова, 2017 г).

В 1,3% случаев наблюдаемые дети 7–14 лет вообще не получали АРВТ по разным причинам или отказались от АРВТ. В то время как 57,1% детей в

возрасте 0–3 лет получали АРВТ в течение 12 месяцев, а 38,7% детей того же возраста получали АРВТ более 24 месяцев. Оказалось, что только 2,1% детей в возрасте 0–3 лет перешли на другую схему лечения.

ВИЧ- статус у детей старше 18 мес подтверждался стандартным методом ИФА с последующим проведением иммунного блоттинга. У детей, рожденных от ВИЧ- инфицированных матерей, в возрасте до 18 мес диагноз подтверждался проведением ПЦР- исследования.

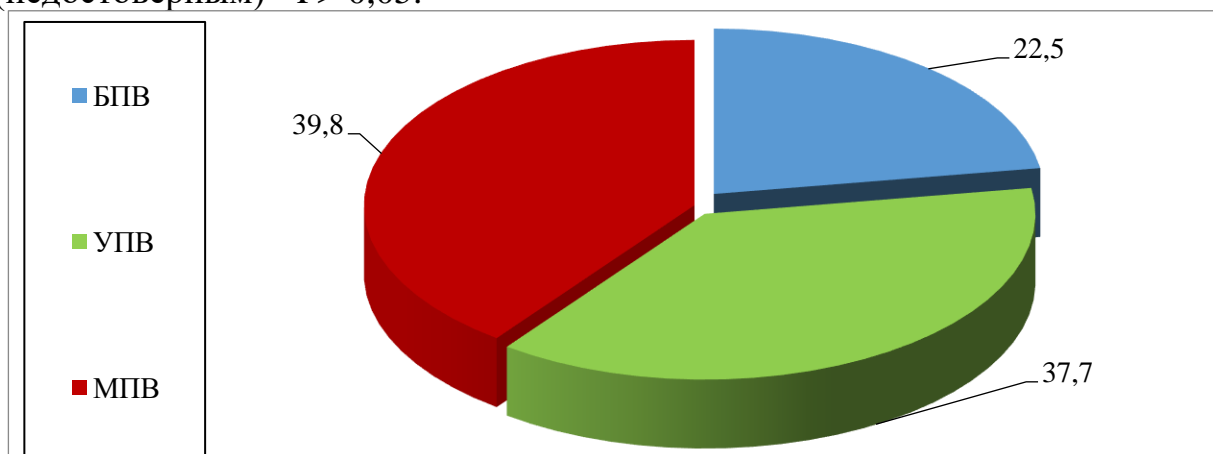
Исследование уровня иммуносупрессии на основе показателя CD4-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуометрии.

Сравнение разработанного способа с аналогом. Сравнительный анализ разработанного нами способа был проведен в 15 образцах ДНК от пациентов с наличием делеции CCR5 delta32 (референтная ДНК) с применением стандартизованной ПЦР тест-системы «АмплиСенс CCR5del32-скрин» методом пиросеквенирования. Обнаружение ДНК провируса ВИЧ и определение концентрации РНК ВИЧ проводилось методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) в реальном времени (PCR Real Time). Для выделения геномной ДНК использовали коммерческие наборы QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) и «АмплиПрайм РИБО-преп». в соответствии с прилагаемыми протоколами. Амплификацию для ПЦР-ПДРФ проводили в объеме 10 мкл. Состав специфичной реакционной смеси был следующим: стандартный 10-х буфера для полимеразы - 1 мкл, по 50 нг каждого прямой и обратный праймеры, dNTP-0.2 мМ, 2.0 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 ед. активности Taq-полимеразы, 10-60 нг выделенной ДНК пациентов. Амплификацию проводили в программируемом термоциклере. Applied Biosystems 2720 (США) при следующем температурном режиме 1) при 95°С в течении 2 мин; 2) 35-циклов, состоящих из 3-х этапов: 94°С - 30 с, 53°С - 40 с, 72°С - 40 с; 3) заключительный этап -отжиг при 72°С - 10 мин и на 4°С. Общий размер амплифицируемого фрагмента составлял 620 п.н., а при наличии делеции - 588 п.н. Затем проводили рестрикционный анализ с использованием эндонуклеазы Taq I, при температурном режиме - 37°С/12 ч. Разделение продуктов ПЦР-рестрикции проводили методом электрофоретического разделения фрагментов ДНК в 2%-ном агарозном геле с применением горизонтального электрофореза. Детекцию ПЦР-продуктов рестрикции проводили в УФ свете, после окрашивания этидий бромидом.

Статистический анализ распределения показателей проводился с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Критерии нормативного распределения определялись на основе следующих показателей: средней величины, моды и медианы. 95% - в промежутке  $M \pm 2\sigma$  и 99% - в промежутке  $M \pm 3\sigma$ . Традиционное распределение показателей асимметричны по значению. В 80% случаев количество символов не распределены в норме, а статистический анализ основан на параметрических статистических методах.

Данные, полученные в ходе исследования, использовались для статистической обработки на ПК Pentium-IV, включая встроенные функции статистической обработки, с использованием программного пакета Microsoft Office Excel-2012. Для расчета среднего арифметического значения

исследуемого показателя (M), средней стандартной ошибки (m), относительных значений (частота встречаемости,%) использовались вариационные параметрические и непараметрические статистические методы. Данные, полученные путем сравнения среднего значения значений, оценивали на основе критерия Стьюдента (t) для проверки вероятности ошибки (R) для проверки нормативного распределения (по критерию превышения) и равенства общих разностей (F - критерий Фишера). Статистические показатели были получены с низким (предельный) -  $P < 0,05$  и незначительным (недостоверным) -  $P > 0,05$ .



**Рис. 3. Распределение по вариантам прогрессирования.**

Критерий  $\chi^2$  и z-критерий для качественного определения статистических показателей рассчитывались по стандартной формуле (Гланц С., 1998).

Третья глава диссертации «**Варианты течения ВИЧ-инфекции в детском возрасте**» посвящена клинико-лабораторным показателям при различных вариантах течения ВИЧ-инфекции у детей.

Из 186 наблюдаемых нами детей 42 (22,5%) имели быстро развивающуюся форму ВИЧ-инфекции, 70 (37,7%) имели умеренную форму развития, а 74 (39,8%) - медленно развивающуюся форму.

**Таблица 1**

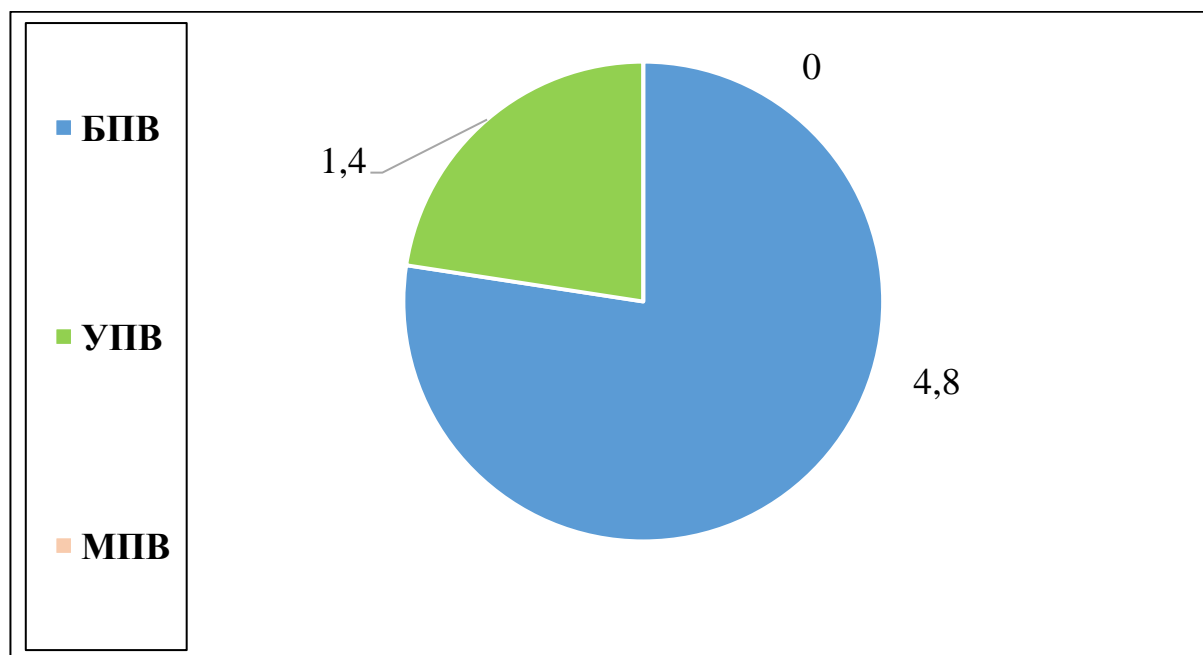
**Варианты прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей в зависимости от пути передачи**

Формы развития болезни	Перинатальный путь (n=47)	Парентеральный путь (n=71)	Неизвестный путь (n=68)	P
	Абс (M±m)	Абс (M±m)	Абс (M±m)	
БПВ	27 (57,4±7,2)	6 (8,4±3,3)	9 (13,2±4,1)	<0,05
УПВ	15 (31,9±6,7)	23 (32,4±5,5)	32 (47,0±6,0)	>0,05
МПВ	5 (10,6±4,4)	42 (59,1±5,8)	27 (39,7±5,9)	<0,05

*Примечание: разница показателей БПВ между группами 1 и 2 достоверна,  $P < 0,05$ ; разница показателей МПВ между группами 1 и 2 достоверна,  $P < 0,05$ .*

Изучение вариантов прогрессирования течения ВИЧ-инфекции у детей показало, что БПВ в перинатальный пути передачи встречалась в 6,8 и 4,3 раза

чаще, чем в парентеральный и неизвестный пути передачи, а разница между показателями была статистически достоверной (57,4%, 8,4% и 13,2% соответственно,  $P < 0,05$ ). Показатели УПВ формы заболевания были практически одинаковыми во всех трех пути передачи, а разница между показателями была статистически недостоверной (31,9%, 32,4% и 47% соответственно,  $P > 0,05$ ). МПВ форма заболевания, наоборот, относительно чаще наблюдалась в парентеральный пути передачи - в 5,6 и 1,5 раза чаще, чем в перинатальный и неизвестный пути передачи соответственно, а разница была статистически достоверной (59,1%, 10,6% и 39,7% соответственно,  $P < 0,05$ ). Рисунок 4 демонстрирует показатели летальности у детей с ВИЧ.



**Рис. 4. Показатель летальности детей с ВИЧ инфекцией**

В нашем исследовании смертность наблюдалась у 2 (4,8%) детей с быстро прогрессирующим вариантом течения и у 1 (1,4%) с умеренно прогрессирующим вариантом ВИЧ-инфекцией. Эти цифры доказывают, что быстрое развитие ВИЧ-инфекции приводит к смерти в 3,4 раза чаще, чем умеренное прогрессирование.

При изучении взаимосвязи скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей и возраста выявлено, что БПВ заболевания у детей 0-3 лет регистрировался в 1,4 и 18,1 раза чаще, чем УПВ и МПВ (56,3%, 40,6% и 3,1% соответственно,  $P < 0,05$ ).

У детей 3-7 лет УПВ заболевания встречался в 1,9 и 8,7 раз чаще, чем БПВ и МПВ, различия между показателями были статистически достоверными (60,5%, 32,6% и 6,9% соответственно,  $P < 0,05$ ).

Среди детей в возрасте 7-14 и 14-18 лет выявлено статистически достоверное увеличение частоты МПВ заболевания относительно БПВ и УПВ (66%, 8,5%, 25,5%/ и 53,1%, 12,5%, 34,4% соответственно,  $P < 0,05$ ).

В четвертой главе диссертации «**Клинические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей**» представлена информация о клинико-лабораторных особенностях ВИЧ-инфекции у детей.

Таблица 2

## Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей

Клинические проявления ВИЧ-инфекции	БПВ(n=42)	УПВ(n=70)	МПВ(n=74)
	Абс.%	Абс.%	Абс.%
Без клинических признаков	0	2(2,8±1,9)	11(14,8±4,2)***
Диффузная лимфаденопатия	35(83,3±5,2)*	49(70,0±5,2)	37(50,0±6,0)
Анемия	22(52,4±6,2)	51(72,8±5,4)**	41(55,4±6,0)
Тромбоцитопения	3(7,1±3,7)	6(8,6±3,3)	4(5,4±2,8)
Гепатомегалия	31(73,8±5,3)	52(74,3±5,1)	53(71,6±5,4)
Рецидивирующие инфекции ВДП	25(59,5±7,1)	60(85,7±4,1)**	53(71,6±5,4)
Энцефалопатия	6(14,3±4,9)*	5(7,1±3,0)	3(4,0±2,4)
Кардиомиопатия	2(4,8±2,7)	2(2,8±1,9)	2(2,7±0,25)
Диарея	15(31,9±6,7)	24(34,3±5,4)	20(27,0±5,5)
Лихорадка неясной этиологии	13(31,0±5,7)	35(50±5,9)**	13(17,6±4,6)***
Онкопатология	1(2,4±0,25)	0	0
Опоясывающий лишай	2(4,8±2,7)	8(11,4±3,6)**	6(8,1±3,4)
Паротит	4(9,5±4,2)*	3(4,3±2,3)	3(4,0±2,4)
ЛИП	1(2,4±0,25)	0	0
ЦМВ-инфекция	1(2,4±0,25)	2(2,8±1,9)	2(2,7±0,25)
Пневмония	4(9,5±4,2)*	11(15,7±4,2)	11(14,8±4,2)
Кандидоз	14(33,3±5,9)	32(45,7±5,9)	26(35,1±5,7)
Потеря веса	23(54,8±6,8)	42(60±5,8)	40(54,0±6,0)
Дерматоз	4(9,5±4,2)*	9(12,8±3,9)	8(10,8±3,6)
Прочие	5(12,0±4,9)	7(10±3,5)	6(8,1±3,4)

Примечание: \*-показатели 1-й группы относительно достоверны показателей 2-й группы,  $P < 0,05$ ;

\*\* -показатели 2-й группы более достоверны, чем показатели группы 1 и 3,  $P < 0,05$ .

\*\*\*-показатели 3-й группы достовернее показателей 1-й и 2-й группы,  $P < 0,05$ .

Как видно из таблицы 2, клинические признаки лимфаденопатии и энцефалопатии у детей с БПВ были в 1,2/1,6 и 2,1/3,4 раза выше, чем с УПВ и с МПВ (83,3%, 70% и 50% соответственно,  $P < 0,05$ ; 14,3%, 7,4% и 4,0% соответственно,  $P < 0,05$ ). Также в ходе наблюдения выявлено, что заболеваемость паротитом у детей с БПВ в среднем в 2 раза выше, чем у детей с УПВ и МПВ (9,5%, 4,3% и 4,0% соответственно,  $P < 0,05$ ). У детей с БПВ достоверных различий по другим клиническим признакам в сравнении с детьми с УПВ и МПВ не наблюдалось. В частности, было обнаружено, что такие клинические признаки, как анемия, рецидивирующие инфекции ВДП и опоясывающий лишай, у детей с УПВ встречались в 1,3, 1,4 и 1,9 раз чаще, чем у детей с БПВ и МПВ (72,8%, 85,7%, 11,4% /52,4%, 59,5%, 4,8% /55,4%, 71,6%, 8,1%, соответственно,  $P < 0,05$ ). У пациентов с БПВ бессимптомного течения заболевания не наблюдалось. Кроме того, у МПВ синдром лихорадки был в 1,8 и 2,8 раз реже, чем у детей с БПВ и УПВ (17,6%, 31,0% и 50% соответственно,  $P < 0,05$ ).

Также изучалась частота проявления клинических признаков ВИЧ-инфекции в зависимости от возраста, и эти данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Частота клинических проявлений ВИЧ-инфекции в зависимости от  
возраста**

Клинические проявления ВИЧ-инфекции	0-3 лет (n=32)	3-7 лет (n=43)	7-14 лет (n=47)	14-18 лет (n=64)	P
	Абс.%	Абс.%	Абс.%	Абс.%	
Без клинических проявлений	0	1(2,3±0,21)	7(14,9±5,1)***	7(10,9±3,8)	
Генерализованная лимфаденопатия	26(81,3±6,8)*	30(69,8±7,0)	23(48,9±7,2)	35(54,7±6,2)	<0,05
Анемия	17(53,1±8,8)	31(72,1±6,8)**	26(55,3±7,2)	13(20,3±5,0) <sup>a</sup>	
Тромбоцитопения	2(6,3±4,2)	3(7,0±3,8)	3(6,4±3,5)	3(4,7±2,6)	<0,05
Гепатомегалия	24(75±7,6)	31(72,1±6,8)	34(72,3±6,5)	13(20,3±5,0)	
Рецидивирующие инфекции ВДП	19(59,4±8,6)	36(83,7±5,6)**	34(72,3±6,5)	49(76,5±5,2) <sup>a</sup>	
Энцефалопатия	5(15,6±6,4)*	3(7,0±3,8)	2(4,3±2,1)	1(1,6±0,14)	<0,05
Кардиомиопатия	1(3,1±0,56)	1(2,3±0,21)	1(2,1±0,23)	2(3,2±1,2)	
Диарея	10(31,3±8,1)	15(34,8±7,2)	14(29,7±6,6)	9(14,1±4,3) <sup>a</sup>	<0,05
Лихорадка неясной этиологии	10(31,3±8,1)	21(48,8±7,6)**	8(17,0±5,4)	20(31,3±5,7)	<0,05
Онкопатология	1(3,1±0,56)	0	0	0	
Опоясывающий лишай	1(3,1±0,56)	5(11,6±4,8)**	4(8,5±4,0)***	2(3,2±1,2)	
Паротит	3(9,4±5,1)*	2(4,6±3,1)	2(4,3±2,1)	0	
ЛИП	1(3,1±0,56)	0	0	0	
ЦМВ-инфекция	1(3,1±0,56)	1(2,3±0,21)	1(2,1±0,23)	1(1,6±0,14)	<0,05
Пневмония	3(9,4±5,1)	7(16,3±5,6)**	7(14,9±5,1)	7(10,9±3,8)	<0,05
Кандидоз	11(34,4±8,3)	19(44,2±7,5)	17(36,2±7,0)	22(34,4±5,9)	<0,05
Потеря веса	18(56,3±8,7)	25(58,1±7,5)	26(55,3±7,2)	16(25±5,4) <sup>a</sup>	
Дерматоз	3(9,4±5,1)	5(11,6±4,8)	5(10,6±4,4)	0	
Прочие	4(12,5±5,8)	3(7,0±3,8)	4(8,5±4,0)	46(71,9±5,6) <sup>a</sup>	<0,05

Из таблицы 3 видно, что частота лимфаденопатии у детей 0–3 лет была в 1,2, 1,7 и 1,5 раз выше, чем у детей 3–7, 7–14 и 14–18 лет (81,3%, 69,8%, 48,9% и 54,7% соответственно,  $P<0,05$ ). Анемия наблюдалась у детей 3-7 лет достоверно чаще, чем у детей 0-3, 7-14 и 14-18 лет (72,1%, 53,1%, 55,3% и 20,3% соответственно,  $P<0,05$ ). Бессимптомное течение заболевания было в 6,5 и 1,4 раза чаще у детей 7–14 лет, чем у детей 3–7 и 14–18 лет (14,9%, 2,3% и 10,9 соответственно,  $P<0,05$ ). Опоясывающий лишай у детей всех возрастов встречался приблизительно с одинаковой частотой (11,6%, 3,1%, 8,5% и 3,2% соответственно,  $P<0,05$ ). Рецидивирующие инфекции ВДП имели место в 1,4 раз чаще у детей в возрасте 3–7 лет, чем у детей в возрасте 0–3 лет (83,7% и 59,4% соответственно,  $P<0,05$ ). Этот клинический признак наблюдался у детей 7-14 и 14-18 лет практически в той же степени, что и у детей 3-7 лет. Кроме того, энцефалопатия у детей 0–3 лет наблюдалась в 2,2, 3,6 и 9,8 раз чаще, чем

у детей других возрастных групп (15,6%, 7%, 4,3% и 1,6% соответственно,  $P<0,05$ ). У детей 14–18 лет диарея встречалась в 2,2, 2,5 и 2,1 раза реже, чем у детей 0–3, 3–7 и 7–14 лет (14,1%, 31,3%, 34,8% и 29,7% соответственно,  $P<0,05$ ). У детей 3–7 лет пневмония встречалась в 1,7 раз чаще, чем у детей 0–3 лет (16,3% и 9,4% соответственно,  $P<0,05$ ). В возрастной группе 0–14 лет имела место значительная потеря веса ( у 56,3%, 58,1% и 55,3% пациентов соответственно), но в возрастной группе 14-18 лет снижение веса выявлено только у 25% детей. Различия между вышеприведенными показателями оказались статистически достоверны.

Умеренная степень иммуносупрессии регистрировалась чаще у детей в возрасте до 5 лет ( $P<0,05$ ).

Тяжелая степень иммуносупрессии у детей до 1 года и от 1 до 3 лет регистрировалась практически одинаково и встречалась в 1,5 раза чаще, чем у детей в возрасте от 3 до 5 лет (23,1%, 21% и 15,4% соответственно,  $P<0,05$ ).

Незначительная степень иммуносупрессии чаще наблюдалась у детей в возрасте от 3 до 5 лет и от 1 года до 3 лет, что в среднем в 1,5 раза выше, чем у детей до 1 года (11,5%, 10,5% и 7,7% соответственно,  $P<0,05$ ). Все различия оказались статистически достоверны.

**Таблица 4**

**Показатели по иммуносупрессии в зависимости от варианта прогрессирования**

Степень иммуносупрессии \ варианты прогрессирования	БПВ n=42		УПВ n=70		МПВ n=74	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Незначительная (n=15)	1	2,4	5	7,2	9	12,1
Умеренная (n=67)	7	16,7	24	34,3	36	48,7
Выраженная(n=76)	25	59,5	29	41,4	22	29,7
Тяжелая(n=28)	9	21,4	12	17,1	7	9,5
Общий(n=186)	42	22,6	70	37,6	74	39,8

В таблице 4 показано, что выраженная степень иммуносупрессии наблюдалась у 25 детей (59,5%) с БПВ, этот показатель был в 1,4 раза меньше у детей с УПВ и в 2,0 раза меньше у детей с МПВ. У 9 детей (21,4%) с БПВ тяжелая иммуносупрессия была достоверно выше в 1,3 и 2,3 раза, чем с УПВ (17,1%) и МПВ (9,5%) соответственно ( $P<0,05$ ). У 36 детей (48,7%) с МПВ наблюдалась умеренная иммуносупрессия, что в 2,9 и 1,4 раза выше, чем с БПВ (16,7%) и УПВ (34,3%), соответственно ( $P<0,05$ ).

В результате наших исследований мы получили данные с высокой статистической достоверностью ( $P<0,05$ ), которые еще раз доказали, что негативный прогрессивный вариант инфекции специфичен для детей с перинатальным путем передачи инфекции (Худайкулова Г.К., 2017). То есть у детей в возрасте 0–5 лет чаще наблюдались тяжелые степени иммуносупрессии, чем у детей в возрасте 5–18 лет. А также была доказана высокая частота встречаемости тяжелой иммуносупрессии у детей с БПВ.

Таблица 5

**Показатели вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от варианта прогрессирования заболевания**

Вирусная нагрузка у детей (копий/мл)	Группа детей		
	БПВ (n=42)	УПВ (n=70)	МПВ (n=74)
	Абс. %	Абс. %	Абс. %
Неопределяемая	2(4,8±2,9)	3(4,3±2,1)	4(5,4±2,8)
Менее 1000	4(9,6±4,0)	9(12,8±3,9)*	15(20,3±4,7)**
1000-10000	7(16,7±5,4)	20(28,6±5,3)*	24(32,4±5,6)**
10000-100000	8(19,0±5,7)	20(28,6±5,3)*	20(27,0±5,3)
100000-500000	10(23,8±6,1)*	10(14,3±4,1)	6(8,1±3,4)
500000-1000000	3(7,1±3,5)	4(5,7±2,7)	3(4,1±2,4)
Выше 1000000	9(21,4±5,9)*	5(7,1±3,0)	2(2,7±2,0)

*Примечание:*

\*-достоверность показателей БПВ относительно показателей УПВ ( $P < 0,05$ ).

\*\*-достоверность показателей БПВ относительно показателей МПВ ( $P < 0,05$ ).

Во всех возрастных группах ВИЧ-инфицированных детей количество РНК ВИЧ составляло менее 1000 копий/мл и 1000-10000 копий/мл. У детей с УПВ и МПВ этот показатель встречался в 1,5, 2,2 и 1,7; 1,9 раз выше, чем при БПВ (12,8%, 20,3%, 9,6% и 28,6%, 32,4%, 16,7% соответственно,  $P < 0,05$ ). Количество РНК ВИЧ 100000-500000 копий/мл и более 1 000 000 копий/мл наблюдались в 1,6, 2,7 и 3,7 раз чаще у детей с БПВ, чем у детей с УПВ и МПВ соответственно (23,8%, 14,3%, 8,1% и 21,4%, 7,1%, 2,7% соответственно,  $P < 0,05$ ).

Из приведенных выше результатов видно, что быстрые темпы прогрессирования ВИЧ инфекции у детей ассоциируются с такими факторами, как путь передачи, возраст, некоторые клинические проявления (лимфоаденопатия, энцефалопатия, паротит) и иммунологические и вирусологические показатели.

В пятой главе диссертации «Молекулярно-генетическое тестирование для прогнозирования течения ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей», изучена важность молекулярно-генетической идентификации гена, необходимого для клинико-иммунологического прогнозирования ВИЧ-инфекции у детей.

Начальным этапом этого раздела работы была разработка частного специфического методологического подхода к обнаружению мутации хемокиновых рецепторов CCR5 в гене Delta32, который повышает устойчивость к ВИЧ-инфекции. Для достижения этой цели было проведено тестирование обнаружения мутации CCR5-Delta32 с помощью разработанного оптимального молекулярно-генетического метода. Результаты сравнительного анализа показали, что с использованием разработанного нами варианта ПЦР-ПДРФ маркер CCR5del32 был обнаружен во всех положительных образцах, что свидетельствует об эквивалентной чувствительности данной тест-системы и чувствительностью коммерческого набора. Диагностическую специфичность тест-системы определили как



процент здоровых людей, имеющих отрицательные делеции CCR5 delta32. Диагностическая специфичность была оценена в эксперименте при исследовании 75 образцов ДНК от условно здоровых доноров, она оказалась высокой (74/75) и составила – 0,99%.

Таким образом, нам удалось создать собственный вариант тест-набора, позволяющий выявлять CCR5-Delta32-мутацию, которая обеспечивает генетическую резистентность инфицированию ВИЧ. Диагностическая эффективность не отличалась более, чем на 0,1%. Данный способ детекции методом ПЦР по сравнению с прототипом снижает трудоемкость и уменьшает себестоимость анализа и может быть использован для проведения скринингового обследования на носительство мутационного варианта del32 гена CCR5.

Частоты распределения и популяционные особенности мутации гена CCR5del32 в узбекской популяции. Полиморфный вариант гена CCR5-delta32 представляет собой делецию в 32 пары нуклеотидов (мутация CCR5del32) в позиции 794-825 гена CCR5 (chemokine (C-C motif) receptor 5) (Dean et al., 1996; Liu et al., 1996; Samson et al., 1996). В данной работе обследовано 280 лиц, разделенных на 2 исследуемые группы. Первую группу составили ВИЧ-инфицированные пациенты (общая группа, n=186), выявленные на территории республики, вторую группу составили условно-здоровые доноры узбекской национальности (контрольная группа, n=94). Частота мутационного варианта гена CCR5-delta32 как среди пациентов, так и среди условно-здоровых доноров оказалась низкой. В обеих группах эмпирически-фактическое распределение генотипов мутации CCR5-delta32 соответствовало теоретически-ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ,  $p=0.9$ , по двустороннему варианту точного критерия Фишера). Частота необычного wt и мутационного  $\Delta 32$  аллеля соответственно составили: 0.99/0.01 - в группе пациентов с ВИЧ и 0.98/0.02- в группе контроля.

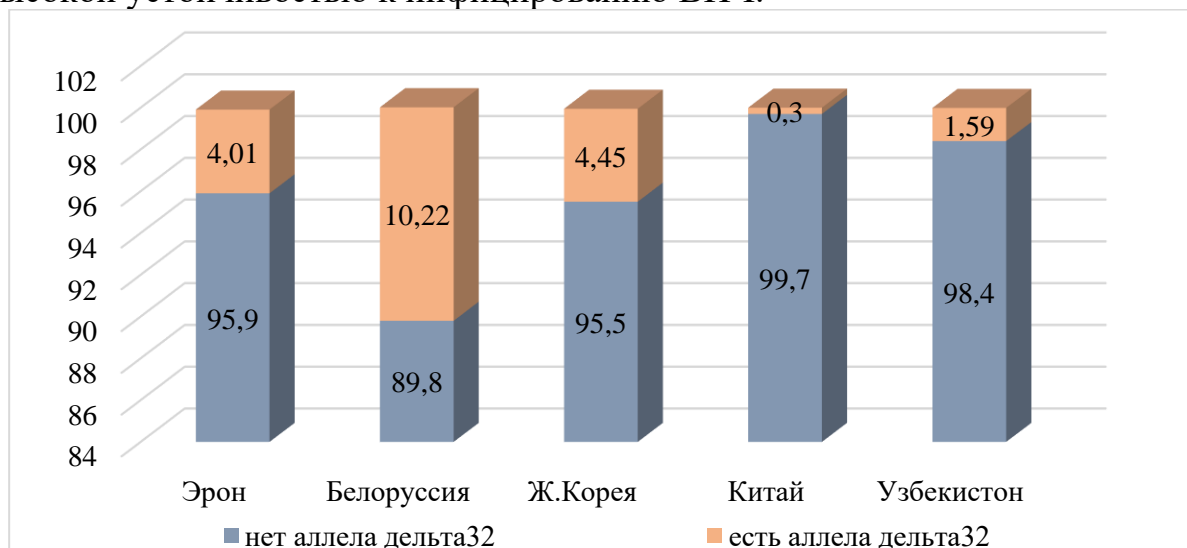
В 1 группе пациентов эмпирические и теоретические частоты wt /wt,  $\Delta 32$ /wt и  $\Delta 32$ / $\Delta 32$  генотипов составили 0.98/0.98, 0.016/0.016 и 0.0/0.001 соответственно и различие значимо не отличалось от равновесного по Харди-Вайнбергу на 5% уровне значимости. В популяционной выборке эмпирическая и теоретическая частота генотипов была практически одинаковой и составила - 0.97/0.97, 0.032/0.031 и 0.0/0.0003 ( $P>0.05$ ).

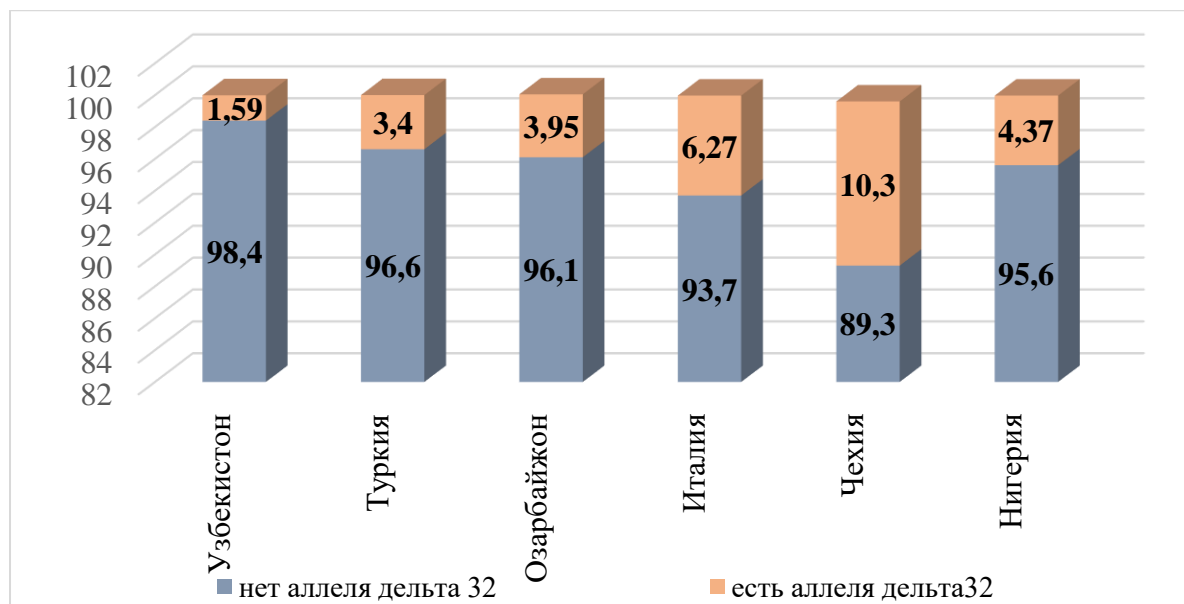
В обеих группах эмпирическая частота гомозиготного варианта  $\Delta 32$ / $\Delta 32$  гена CCR5, обладающая высокой устойчивостью к ВИЧ-1 была равна  $H_0=0$ . Следует подчеркнуть, что среди ВИЧ-инфицированных пациентов гомозиготные  $\Delta 32$ / $\Delta 32$  варианты гена CCR5 встречаются очень редко. В группе пациентов с ВИЧ и контрольной выборке эмпирические и ожидаемые количества гетерозигот (Hobs) данного полиморфного варианта CCR5-delta32 оказались одинаковыми, а относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой составило:  $D=+0.006$  и  $D=+0.03$ , соответственно.

Таким образом, результаты популяционного исследования продемонстрировали, что эмпирическое распределение генотипических

вариантов CCR5-delta32 соответствовало теретически-ожидаемому т.е., в данном случае в обеих группах выполняется РХВ. Обе выборки характеризовались низкими значениями частот неблагоприятного аллеля Δ32 и гетерозиготного генотипа Δ32/wt, следовательно низким уровнем генетической изменчивости данной мутации в нашей популяции. Такая низкая частота аллеля CCR5delta32 делает низким уровень защищённости нашей популяции от инфицирования ВИЧ даже в группах с высокой частотой CCR5de132 (Δ32=0.02). Следует подчеркнуть, что помимо гена CCR5del32 имеются и другие гены, которые могут влиять на резистентность организма к ВИЧ, эти гены так же могут вносить вклад и в межпопуляционные различия. Однако, частоты генотипических вариантов и возможный вклад этих генов в развитии ВИЧ- инфекции требует дальнейших исследований.

Следует подчеркнуть, что наши данные по частоте встречаемости аллеля Δ32 (1.6%) соответствуют данным Индии- 0.0209 (2.1%), Китая 0.0047 (0.47%), Бангладеш- 0.0152 (1.5%), Камерун- 0.007 (0.7%), Сомали-0.0214 (2.1%), Ливана- 0.0214 (2.1%), Иордании- 0.0271 (2.7%), Ганы- 0.0281 (2.8%), Египта- 0.0293 (2.9%), ДР Конго 0.0250 (2.5%) и близки с данными доноров из Турции- 0.034 (3.4%), Таиланда-0.0321 (3.2%), Марокко-0.0327 (3.3%), Ю. Кореи- 0.0322 (3.2%), Кении-0.0298 (3.0%), Индонезии- 0.0353 (3.5%), Армении 0.0329 (3.3%) и т.д. При сравнительном анализе частот функционального аллеля CCR5del32, не было выявлено статистически значимых различий между популяцией Узбекистана и данными Китая, Бангладеш, Таиланда, Индонезии, Кореи и т.д. (рисунок - 5). Сопоставимые результаты были получены при сравнительном анализе распределения аллелей в этнически близких тюркоязычных группах (Узбекистан, Турция и Азербайджан). В нашей популяции частота аллеля Δ32 была ниже, чем у представителей из Турции (0.0159 против 0.0340, при  $\chi^2=1.9$ ;  $p=0.2$ ) и Азербайджана (0.0159 против 0.0395, при  $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ). Однако, эти различия были статистически незначимыми (рисунок - 6). Интересно отметить, что в турецкой популяции, был выявлен характерный для европейской популяции редкий, гомозиготный генотип CCR5-Δ32/Δ32 (80/36036; 0.22%), обладающий высокой устойчивостью к инфицированию ВИЧ.





**Рис. 5-6. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера CCR5-Delta32**

Напротив, заметные межпопуляционные различия отмечены при сравнении наших данных с данными представителей европейской популяции. Сравнительный анализ частот аллелей гена CCR5-Delta32 между популяционной выборкой Узбекистана и итальянской (1.59% против 6.27%, соответственно;  $\chi^2=6.9$ ;  $p=0.008$ ;  $OR=4.1$ ; 95% CI 1.315-12.93), узбекской и чешской популяций (1.59% против 10.7%, соответственно  $\chi^2=15.8$ ;  $p<0.05$ ;  $OR=7.4$ ; 95% CI 2.335-23.27) также выявил достоверное - от 4.1 до 7.4 кратных - снижение протективного аллеля  $\Delta 32$  в нашей популяции по сравнению с другими.

Таким образом, полученные молекулярно-генетические данные по маркеру CCR5-Delta32 являются репрезентативными. Аллельный вариант CCR5delta32 в пределах исследованных популяций распространен неравномерно и наиболее представлен в выборке европейцев. Сравнительные мета-анализы показывают, что его частота значимо выше, чем в других популяциях мира в том числе по сравнению с нашей популяцией (Solloch U.V., 2017). Сравнительно низкая концентрация протективного аллеля CCR5 $\Delta$ 32 в нашей популяции может привести к повышенной восприимчивости к ВИЧ-1 инфекции.

Полученные нами данные также будут дополнять международную базу данных (Allele Frequency Database) по частоте протективного аллеля CCR5del32 для различных популяций стран мира. Знание закономерностей генетического профиля гена хемокина CCR5del32 у этнических узбеков, может быть использовано в дальнейшем для проведения научных исследований связи данного гена с различными инфекционными заболеваниями, а также будет полезным для специалистов в области популяционной генетики для изучения этногенеза народов или этнических групп.

В последние годы все большее внимание фундаментальных исследований в этой области направлено на изучение генетических основ восприимчивости организма к прогрессированию ВИЧ инфекции. По данным литературы генетическая структура хозяина может играть ключевую роль как в восприимчивости, так и в резистентности к ВИЧ (Naranbhai V., 2017).

Ген CCR5-Delta32 расположен на коротком плече хромосомы 3 в локусе 21 (3p21.31). Анализ ассоциаций полиморфного локуса CCR5-Delta32 с формированием устойчивости организма к ВИЧ инфекции был проведен с использованием модель «case-control». Всего изучено 280 образцов геномной ДНК пациентов с ВИЧ инфекцией (n=186) и условно-здоровых доноров узбекской национальности (n=94). В обеих группах преобладающим по частоте встречаемости оказался дикий аллель Wt (wild type), встречающийся в 99.2% (369/372) случаев среди больных и в 98.4% (185/188) в популяционной выборке. Протективный аллель Δ32, обеспечивающий генетическую резистентность инфицированию ВИЧ-1 встречался в группе пациентов в 0.8% случаев (3/372) против 1.6% (3/188) в популяционной группе. Рассчитанный относительный шанс обнаружения данного аллеля среди пациентов с ВИЧ по сравнению с условно-здоровыми донорами составил ниже  $<1$  ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=0.5; 95% CI 0.1002- 2.508). Относительный риск заражения также был ниже  $<1$  (RR=0.5;  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; 95% CI 0.10-2.4). Это означает, что у лиц с отсутствием в генотипе протективного аллеля Δ32 риск заражения ВИЧ-1 инфекцией увеличивается почти в 2 раза. Статистически незначимые различия в сравнительных выборках, несомненно, связаны с низкой частотой протективного аллеля в нашей популяции. Статистический анализ данных свидетельствует о том, что при низкой частоте делеционного аллеля в сравнительных группах значимый эффект может быть обнаружен лишь при общем объеме выборки более 2000 лиц. Доля носительства предкового гомозиготного генотипа wt/wt среди пациентов с ВИЧ инфекцией оказалась незначимо выше, чем популяционной группе (98.4% против 96.8%, соответственно). Рассчитанный относительный шанс обнаружения и относительный риск инфицирования у носителей данного генотипа составили -2.0 при  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ . Установлено, что доли носительства гетерозиготного генотипа Δ32/wt среди условно-здоровых доноров оказались достоверно выше, чем у пациентов с ВИЧ инфекцией (3.2% и 1.6%, соответственно), и данный генотип имел незначимую ассоциацию с пониженным риском развития ВИЧ инфекции (протективный эффект). Эти данные показывают, что по сравнению с гомозиготным генотипом дикого типа wt/wt CCR5-delta32, гетерозиготный генотип возможно, имеет незначительную повышенную устойчивость к ВИЧ ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=2.0; 95% CI 0.09842- 2.512) и у носителей данного генотипа восприимчивость к ВИЧ-1 повышается не достоверно (OR=0.5; 95% CI 0.09842- 2.512).

Таким образом, гетерозиготный генотип Δ32/wt возможно играет определённую роль в патогенезе ВИЧ инфекции, но не является значимым протективным маркером у лиц узбекской национальности.

Полученные нами результаты соответствуют данным других исследователей, которые указывают на то, что гетерозиготный генотипический вариант  $\Delta 32/wt$  гена CCR5 не защищает людей от инфекции ВИЧ-1, а скорее замедляет прогрессирование заболевания. Однако, эти различия оказались статистически недостоверными ( $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ), что возможно связано с низкой концентрацией CCR5-Delta32 в нашей популяции. Согласно коэффициенту соотношения шансов, у мужчин имеется тенденция к повышенной генетической резистентности к ВИЧ более чем в 3.2 раза по сравнению с женщинами ( $\chi^2=1.0$ ;  $p=0.3$ ; OR=3.2; 95% CI: 0.2898- 34.6).

Частота гетерозиготного генотипа  $\Delta 32/wt$  в подгруппах мужчин и женщин также значимо не различалась (2.8% против 0.9%, соответственно). При этом, у женщин имеется тенденция риска подверженности ВИЧ более чем в 3 раза, чем у мужчин ( $\chi^2=1.0$ ;  $p=0.3$ ; RR=3.24 95% CI 0.295 -34.59). Таким образом, впервые в Узбекистане проводилась оценка связи CCR5-Delta32 с этиопатогенезом ВИЧ инфекции. При этом, выявленный подавляющий эффект аллельного варианта Delta32 гена CCR5 на развитие ВИЧ инфекции согласуется с концепцией, подтверждающей наличие ассоциативных связей между аллельным вариантом Delta32 гена CCR5 с подверженностью организма к ВИЧ. Показано наличие слабого, статистически незначимого протективного эффекта гетерозиготного носительства аллеля CCR5- $\Delta 32$  в отношении ВИЧ инфицирования.

Как известно, данная мутация в гомозиготном состоянии приводит к невозможности присоединения ВИЧ к клетке-хозяину за счет экспрессии укороченного, функционального неактивного рецептора CCR-5 и таким образом, носители данного мутационного варианта обладают практически полной резистентностью к инфицированию ВИЧ и заражению вирусом ВИЧ. По-видимому, мутация в гетерозиготном состоянии только замедляет репликацию ВИЧ и манифестацию заболевания за счет уменьшения количества нормальных мембранных рецепторов CCR-5 и CD4.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам по теме «Прогнозирование течения ВИЧ-инфекции у детей» были сделаны следующие выводы:

1. Быстро прогрессирующий вариант течения ВИЧ-инфекции встречается у каждого пятого ребенка, живущего с ВИЧ. Неблагоприятный вариант течения чаще ассоциирован с перинатальным путем инфицирования ВИЧ и младшим детским возрастом (до 3 лет).

2. Для быстро прогрессирующих вариантов течения ВИЧ-инфекции у детей характерны такие клинические проявления, как ЛИП (83%) и ВИЧ-энцефалопатия (14,8%). При быстро прогрессирующем варианте течения выраженные и тяжелые уровни иммуносупрессии и высокие уровни вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) регистрировались в 1,5 раза чаще, чем в группах сравнения

3. Разработана специальная версия детекции варианта мутации CCR5-Delta32 молекулярно-генетический методом для скринингового исследования мутационного носительства у детей.

4. Эмпирическое распространение генотипического варианта CCR5-delta32 теоретически согласуется. В результате низкой распространенности злокачественного аллеля D32 и гетерозиготного генотипа D32 / wt в обеих группах в нашей популяции наблюдается низкая генетическая изменчивость этой мутации.

5. При оценке связи между этиопатогенезом ВИЧ-инфекции в узбекской популяции и CCR5-Delta32 было показано, что в нашей популяции нет функционального генотипа CCR5-Δ32 / Δ32 и существует слабый защитный эффект гетерозиготного носительства этого гена в отношении инфицирования ВИЧ.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ON  
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT  
MEDICAL ACADEMY, REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND  
PARASITIC DISEASES**

---

**TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

**KADIROV JONIBEK FAYZULLAYEVICH**

**PREDICTING THE COURSE OF HIV- INFECTION IN CHILDREN**

**14.00.10 – Infectious Diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON MEDICAL SCIENCE**

**Tashkent – 2021**

**The theme of the doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2018.1.PhD/Tib475.**

The dissertation (PhD) has been prepared at the Tashkent State Dental Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)

**Scientific leader:** **Khudaykulova Gulnara Karimovna**  
doctor of medical Sciences, dosent

**Official opponents:** **Akhmedova Mubaraxon Jalilovna**  
doctor of medical Sciences, Professor  
**Ibadova Gulnara Alievna**  
doctor of medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Tashkent pediatric medical Institute**

Defense will take place « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 at \_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy, Republican specialized scientific-practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases at address. (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel./Fax: (99871)-150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

Dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent Medical Academy, registration number № \_\_\_\_, the text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel./Fax: (99871)-150-78-25).

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year.  
(mailing report № \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year).

**L.N. Tuychiev**

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**N.U. Tadjieva**

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, dosent

**T.A. Daminov**

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician



## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research work** optimization of the prognosis of HIV infection in children of the Uzbek population.

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

It has been proven that as a result of perinatal transmission of HIV infection to children, the disease is severe and has serious consequences;

Correlation between clinical and anthropometric signs in early diagnosis of HIV infection in children infected by the perinatal route has been proven;

For the first time, the role of the CCR5-Delta32 gene, which affects the course of HIV infection in children in the Uzbek population, has been proven;

It was found that the mutated variant of the CCR5 gene Delta32 plays a protective role in the proliferation of HIV;

A complex of clinical, laboratory and genetic (CCR5-Delta32) factors predicting the course and consequences of the disease, aimed at improving the quality of life of children infected perinatally, was identified.

**Implementation of the results of the research.** Based on the findings, to improve HIV treatment in children:

On the basis of scientific results on early diagnosis of HIV infection in children, improvement of clinical and laboratory prognosis and treatment, complications of diseases, the methodological manual "Predicting the clinical and laboratory course of HIV infection in children" was approved (on the right, No. 8-213 of the Ministry of Health of November 30) 2020). This guideline promotes effective treatment of HIV-infected children, early diagnosis and prognosis of complications, as well as the formation of a system of rehabilitation measures for HIV-infected children. Scientific results on early diagnosis of HIV infection in children, improvement of clinical and laboratory prognosis and treatment, reduction of complications of the disease were applied in healthcare practice, including in the Navoi regional center for the fight against AIDS and the Urgut district medical association of the Samarkand region (Reference of the Ministry of Health No. 8n-z / 5 of January 7, 2020)

As a result, by increasing the effectiveness of the treatment of the disease, it is possible to predict the consequences of the disease on the basis of genetic factors in the prevention of complications, to increase the effectiveness of the treatment of the disease, to prevent and reduce the disability that develops after the disease.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Даминов Т.А., Каримов Х.Я., Худайкулова Г.К., Кадиров Ж.Ф. Роль хемокинового рецептора CCR5 в патогенезе ВИЧ инфекции // Журнал инфектологии. Санкт-Петербург, 2017. - Том № 9. - С. 22-24 (14.00.00; № 162)
2. Даминов Т.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б., Кадиров Ж.Ф. Роль хемокиновых рецепторов в патогенезе ВИЧ инфекции // Ўзбекистон тиббиёт журнали. Ўзбекистон, 2017. - № 4. - С. 46-48 (14.00.00; № 8)
3. Даминов Т.А., Каримов Х.Я., Кадиров Ж.Ф., Азизов Б.С., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б., Каримов Д.А., Бобоев К.Т. Роль аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера CCR-DELTA32 в формировании устойчивости к ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ўзбекистон, 2020. - № 4. - С. 46-48 (14.00.00; № 15)
4. Даминов Т.А., Каримов Х.Я., Кадиров Ж.Ф., Азизов Б.С., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б., Каримов Д.А., Бобоев К.Т. Сравнительный анализ частоты встречаемости функционального аллеля CCRdel32 // Инфекция, иммунитет и фармакология. Узбекистон, 2020. - №4. - С. 30-45 (14.00.00; № 15).

**II бўлим (II часть; II part)**

5. Kadirov J.F., Khudaykulova G.K., Rahmatullayeva Sh.B., Muminova M. T., Rizaev J.A. Comparative analysis of the frequency of occurrence of the CCR5del32 functional allele // European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 2020. - №4. - С. 96-107
6. Nigmatova L.M., Biykuzieva A.A, Kadirov J.F. Role of violation of synthesis and production of cytokin in progressing of HIV - infection and clinicl manifestations (review) // Евразийский Союз Учёных (ЕСУ). Москва, 2019. - № 4. – Том №1. - С. 21-25.
7. Худайкулова Г.К., Муминова М.Т., Кадиров Ж.Ф., Эрматов Б.С. ВИЧ инфекции хемокиновые рецепторы CCR5 // Биология ва тиббиёт муаммолари, 2018. - №3.1 (103) - С. 92-93.
8. Tuychev L.N., Xudaykulova G.K., Rahmatullaeba Sh.B., Muminova M.T., Kodirov J.F., Sadikov X.A. Nematologic changes in gastrointestinal tract lesions in HIV infection in children // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России Москва, 11-13 ноябрь, 2020., 25-26 бет.
9. Daminov T.O., Karimov X.Ya., Azizov B.S., Xudaykulova G.K., Rahmatullaeva Sh.B., Kodirov J.F., Muminova M.T., Karimov D.A., Boboev K.T. Comparative analysis of the meeting rate of CCR5del32 functional alleles // International scientific and practical conference. International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Boston. USA. December 5, 2020. P. 120-121.
10. Даминов Т.О., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б., Муминова М.Т., Қодиров Ж.Ф., Садиков Х.А. ОИВ-инфекцияси билан зарарланган болалардаги диареяда иммуносупрессия даражалари ва CD 4+ хужайралари кўрсаткичлари // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России Москва, 11-13 ноябрь, 2020., 25-26 с.
11. Даминов Т.О., Каримов Х.Ё., Туйчиев Л.Н., Азизов Б.С., Худайкулова Г.К., Бобоев Қ.Т. Болаларда ОИВ-инфекцияси клиник-лаборатор кечишини башорат қилиш // Услубий тавсиянома, Тошкент, 2020 й, 21 бет.

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

**Отпечатано в типографии “TIBBIYOT KO`ZGUSI”  
140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.  
Подписано в печать 11.06.2021 г. усл. печ. л. 3,02. Формат 60x84<sup>1/16</sup>.  
Тираж: 50 экз. Заказ № 238-2021  
Тел/фах: 0(366) 233-54-15  
e-mail: [samgmi@mail.ru](mailto:samgmi@mail.ru), [www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)**

