

- Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – №23. – P.172-186.
9. Ezer R. Identification of glutathione S-transferase (GST) polymorphisms in brain tumors and association with 141 susceptibility to pediatric astrocytomas. / R. Ezer, M. Alonso, E. Pereira, et al. // J. Neurooncol. – 2002. – № 58. – P. 123-134.
10. L.Hardell, K. H. Mild., M.Carlberg. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. // International Journal of Radiation Biology. – 2002. – V. 78. – P. 931-936.
11. S. E. Mousavi, H.Seyedmirsaei, Sh. Sh. Nejad, S.A. Nejadghaderi. Epidemiology and socioeconomic correlates of brain and central nervous system cancers in Asia in 2020 and their projection to 2040. Scientific Reports | (2024) 14:21936 2 <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73277-z>.

ВИЧ-СПИД

УДК: 616.98:578.828-036.22:577.2:616-08

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗРАБОТКИ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Кадыров Ж.Ф.

Самаркандский государственный медицинский университет

XULOSA

Maqsad. OIV-1 infeksiyasiga moyillikni aniqlovchi molekulyar-genetik va immunologik mexanizmlarni o'rganish hamda olingan natijalarga asoslangan holda individuallashtirilgan immunoreabilitatsiya strategiyasini ishlab chiqish.

Materiallar va usullar. 357 nafar OIV-1 bilan kasallangan bemorlar klinik va laborator tekshiruvdan o'tkazildi. HLA-DRA rs8084 polimorfizmi PCR-RFLP usuli bilan aniqlandi, MX2, IFNM1 va ADAR1 genlarining ekspressiyasi qPCR orqali baholandi. Natijalar nazorat guruhidagi aholi bilan solishtirildi.

Natijalar. HLA-DRA rs8084 genotiplari taqsimotida OIV bilan kasallanganlar va nazorat guruhi o'rtasida statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlandi. T/T genotipi infeksiyaga yuqori xavf bilan bog'liq (RR = 36.58). MX2, IFNM1 va ADAR1 genlarining yuqori ekspressiyasi interferon vositasida yuzaga keladigan immunjavobni ko'rsatdi. Genetik va immunologic ko'rsatkichlarga asoslangan stratifikatsiyalangan immunoreabilitatsiya modeli ishlab chiqildi.

Kalit so'zlar: OIV infeksiyasi, HLA-DRA, MX2, IFNM1, ADAR1, immunoreabilitatsiya, polimorfizm.

SUMMARY

Objective. To investigate the molecular-genetic and immunological mechanisms of susceptibility to HIV-1 infection and to develop a personalized immunorehabilitation strategy based on the findings.

Materials and methods. A total of 357 HIV-1 patients underwent clinical and laboratory examination. Genotyping of HLA-DRA rs8084 was performed by PCR-RFLP; expression levels of MX2, IFNM1, and ADAR1 were assessed using qPCR. A comparative analysis was conducted with a control group from the Uzbek population.

Results. Significant differences in the distribution of HLA-DRA rs8084 genotypes were found between HIV patients and controls. The T/T genotype was associated with increased infection risk (RR = 36.58). Elevated expression of MX2, IFNM1, and ADAR1 indicates activation of interferon-mediated pathways. A stratified immunorehabilitation model was proposed based on genetic and immunological profiling.

Keywords: HIV infection, HLA-DRA, MX2, IFNM1, ADAR1, immunorehabilitation, polymorphism.

Распространение ВИЧ-инфекции в Узбекистане представляет собой серьёзную глобальную проблему, влияя на общественное здоровье, экономику и социальное благополучие [8,9]. В последние десятилетия наблюдается рост числа случаев ВИЧ, что требует разработки эффективных мер для борьбы с эпидемией. ВИЧ преимущественно затрагивает уязвимые

группы населения, такие как потребители инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие половые отношения с мужчинами, и коммерческие секс-работники. В 2020 году в Узбекистане было зарегистрировано более 40 000 случаев, и эта цифра продолжает расти, что обостряет проблему недостаточной осведомлённости и профилактики [12].

С точки зрения молекулярной иммунологии, ВИЧ вызывает прогрессирующее ослабление иммунной системы, что приводит к развитию СПИДа. Исследования показывают, что генетические факторы играют ключевую роль в предрасположенности к инфицированию ВИЧ-1 и скорости прогрессирования заболевания. Особое внимание уделяется гену HLA-DRA, который является частью молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA класса II, играющей важную роль в иммунном ответе организма [15].

Вариации в генах, кодирующих молекулы HLA, могут существенно влиять на восприимчивость к ВИЧ-1. Некоторые аллели HLA обеспечивают более эффективную презентацию антигенов вируса и более сильный иммунный ответ, в то время как другие способствуют более быстрому прогрессированию заболевания. Изучение роли HLA-DRA в развитии ВИЧ-1 поможет разрабатывать персонализированные подходы к лечению и профилактике инфекции [17].

Кроме того, изучение генных механизмов клеточного ответа на ВИЧ имеет важное значение для разработки новых терапевтических стратегий. В этом контексте ключевую роль играют гены MX2, IFNM1 и ADAR1, которые участвуют в интерферон-опосредованном ответе организма на вирус [4].

Понимание молекулярных механизмов, связанных с генами MX2, IFNM1 и ADAR1, важно для создания новых подходов в терапии ВИЧ-1, направленных на усиление эндогенного иммунного ответа. Исследования в этой области открывают перспективы для более эффективного лечения и профилактики ВИЧ-инфекции [11].

Таким образом, молекулярно-генетические и иммунологические исследования играют ключевую роль в разработке реабилитационных программ для людей, живущих с ВИЧ, позволяя создавать индивидуализированные методы лечения и укреплять иммунный ответ организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленными целью и задачами было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 357 пациентов, инфицированных ВИЧ, в период с 2022 по 2025 годы. Объектом исследования являлись пациенты с подтвержденной ВИЧ-инфекцией 1-го типа, находящиеся под постоянным наблюдением и добровольно предоставившие информированное согласие на участие. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 14 лет и наличие лабораторно подтвержденной острой стадии ВИЧ-инфекции. В общей выборке пациентов женщины составили 166 человек (46,5%), мужчины - 191 человек (53,5%), при соотношении полов 1:1,15.

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе РНПМЦ гематологии МЗ РУз., в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (рук. проф. Каримов Х.Я.).

Генотипирование полиморфных участков гена

rs8084 гена HLA-DRA проведено методом полимеразной цепной реакции ПЦР-ПДРФ с аллель-специфичными праймерами GeneScript Biotechnology Co., Ltd. (China) для HLA-DRA rs8084 (№ кат. SC1516 DNAOligo HLA-DRA rs8084). Нуклеотидные последовательности и оценки характеристик олигопраймеров этих генов проводили с использованием пакет программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США), уровень экспрессии генов ADAR1, MX2, IFTM1, GUSB были исследованы методом количественного ПЦР с использованием «Наборов для оценки экспрессии генов ADAR1, MX2, и IFTM1, GUSB» «Inogene» (Россия)

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования полиморфизма гена HLA-DRA rs8084 среди ВИЧ-инфицированных пациентов и контрольной группы узбекской популяции выявили статистически значимые различия в распределении генотипов и аллелей, что указывает на возможную связь данного полиморфизма с восприимчивостью к ВИЧ.

В группе больных ВИЧ-1 генотип С встречался в 76,98% случаев, в то время как в контрольной группе его частота составляет 96,38%. Эти данные подтверждают значительное снижение частоты генотипа С у больных ВИЧ по сравнению с контрольной группой. Статистическая проверка ($\chi^2 = 25,558$; $p < 0,001$) подтверждает значимость различий, однако, несмотря на это, значение отношения рисков ($RR = 0,125$; 95% CI: 0,05–0,313) указывает на слабое влияние генотипа С на восприимчивость к заболеванию.

В то же время, аллель Т значительно чаще встречается среди пациентов с ВИЧ (23,01%) по сравнению с контрольной группой (3,61%). Это различие также имеет статистическую значимость ($\chi^2 = 15,673$; $p = 0,001$), а значение отношения рисков ($RR = 3,195$; 95% CI: 1,973–19,896) свидетельствует о сильной ассоциации между генотипом Т и повышенным риском инфицирования ВИЧ.

При анализе частоты комбинаций генотипов установлено, что генотип С/С значительно чаще встречается в контрольной группе (93,3%) по сравнению с ВИЧ-инфицированными (71,3%) ($\chi^2 = 11,877$; $p = 0,000568$), что может свидетельствовать о его потенциальной защитной роли. Напротив, генотип Т/Т значительно чаще встречается у больных ВИЧ (16,5%) и реже в контрольной группе (5,1%), что также подтверждается статистической значимостью ($\chi^2 = 15,673$; $p = 0,001$) и высоким значением $RR = 36,58$ (95% CI: 2,11–633,95), указывая на его возможную связь с повышенным риском развития ВИЧ-инфекции.

Таким образом, полученные данные подтверждают возможную связь полиморфизма HLA-DRA rs8084 с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции. Особенно важной является выявленная ассоциация генотипа Т/Т с повышенным риском заболевания, что подчеркивает его потенциальную роль в патогенезе ВИЧ и

необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов иммунного ответа на вирус.

Эти данные не только подтверждают возможную роль гена HLA-DRA в иммунной реакции на ВИЧ-инфекцию, но и открывают перспективы для дальнейших исследований, направленных на разработку персонализированных подходов к профилактике и лечению ВИЧ.

Результаты исследований по экспрессии генов MX2, IFNM1, ADAR1 у больных ВИЧ-1 инфекцией представлены в рис.1, 2. По данным рис.1 видно, экспрессия гена MX2 в группе больных ВИЧ-1 инфекцией значительно выше по сравнению с контрольной группой

Все три исследуемых гена MX2, IFNM1, ADAR1 (рис.2) показывают значительно более высокую экспрессию у больных ВИЧ-1 инфекцией по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активацию интерферон-опосредованных путей в ответ на вирус-

ную инфекцию. Наибольшее увеличение экспрессии наблюдается для генов IFNM1 и MX2, что свидетельствует о важности этих генов для противовирусного иммунного ответа на ВИЧ-1. Повышенная экспрессия этих генов у пациентов с ВИЧ-1 подтверждает их участие в ограничении репликации вируса, что открывает перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на активизацию интерфероновых путей для улучшения контроля над инфекцией.

Проанализированы современные подходы к персонализированной иммунореабилитации на основе анализа молекулярных маркеров, генетической предрасположенности и иммунологического статуса пациентов. Акцент сделан на стратификацию больных в зависимости от стадии заболевания, выраженности иммуносупрессии и сопутствующих оппортунистических и соматических осложнений, с последующим обоснованием применения различных групп иммуномодуляторов.

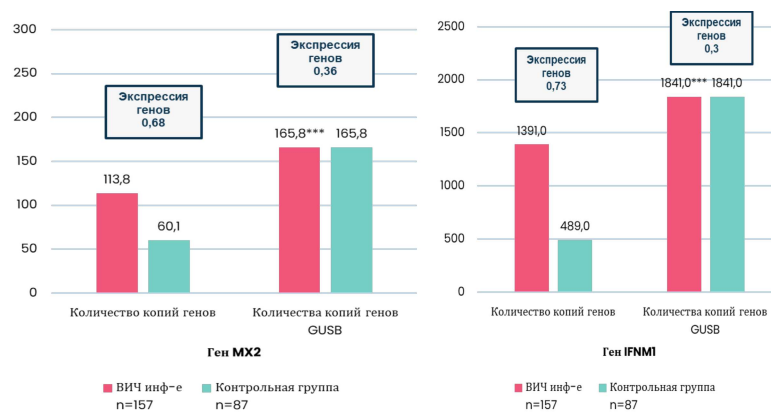


Рис. 1. Экспрессия генов MX2, IFNM1 у больных ВИЧ-1 инфекцией.

Реабилитация ВИЧ-инфицированных пациентов требует не только устранения функциональных нарушений, но и коррекции нарушенного иммунного ответа. Полученные в ходе настоящего исследования данные о выраженной экспрессии интерферон-стимулированных генов ИСГ MX2, IFNM1, ADAR1, а

также о генетической предрасположенности, связанной с полиморфизмом HLA-DRA (rs8084), позволяют сформировать научно обоснованную стратегию иммунореабилитации, адаптированную к различным стадиям ВИЧ-инфекции.

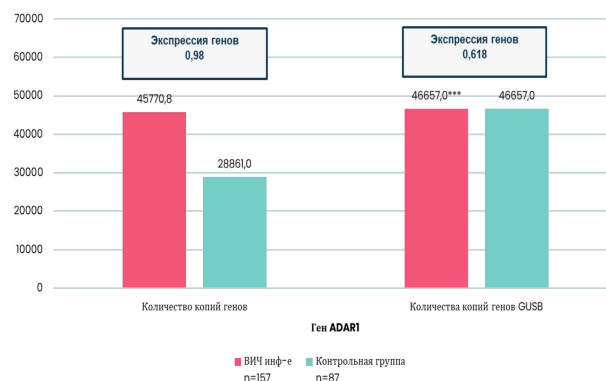


Рис. 2. Экспрессия генов ADAR1 у больных ВИЧ-1 инфекцией.

Реабилитация пациентов с ВИЧ-инфекцией должна опираться на комплексную оценку иммунно-

го статуса, включая уровень CD4+ лимфоцитов, вирусную нагрузку, экспрессию интерферон-стимули-

рованных генов ИСГ MX2, IFNM1, ADAR1, а также генетические маркеры, такие как полиморфизм HLA-DRA (rs8084). Данные параметры позволяют стратифицировать пациентов по степени риска прогрессирования заболевания и возникновения вторичных инфекционных и соматических осложнений, а также корректировать иммунотерапию в соответствии с индивидуальной предрасположенностью [1, 3].

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

ний [10, 13].

Вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов являются неотъемлемой частью клинической картины, особенно на продвинутых стадиях заболевания. Их появление обусловлено истощением иммунной системы и высокой вирусной нагрузкой, что способствует активации латентных инфекций и развитию новых патологических процессов [16]. Помимо оппортунистических инфекций, большое значение приобретают ВИЧ-ассоциированные соматические патологии, включая (табл. 1): сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, миокардит); нефропатии (ВИЧ-ассоциированная нефропатия, гломерулонефрит); гепатобилиарные поражения (в том числе коинфекция с вирусами гепатита В и С); метаболические нарушения (инсулинорезистентность, липодистрофия); костные заболевания (остеопения, остеопороз); нейрокогнитивные расстройства (нейроСПИД, энцефалопатия) [1,5,10].

Таблица 1

Иммунологический фон и вторичные заболевания на разных стадиях ВИЧ

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

На III и IV стадиях возрастает частота тяжёлых оппортунистических инфекций и соматических осложнений, требующих комбинированного лечения, метаболической коррекции и иммунореабилитации [6,14].

Иммуномодулирующие препараты являются важным компонентом комплексной терапии при ВИЧ-инфекции, особенно на фоне антиретровирусной терапии АРВТ. Их применение целесообразно при выраженной иммуносупрессии, активации провоспалительных цитокинов и истощении CD4+ лимфоцитов [1, 3].

Применение интерферонов особенно IFN-α и IFN-β способствует индукции ИСГ, включая MX2 и IFNM1, обладающих антивирусным эффектом. MX2, в частности, препятствует транспортировке нуклеокапсида ВИЧ в ядро клетки, нарушая ранние этапы вирусной репликации [2].

С другой стороны, чрезмерная экспрессия ADAR1 может приводить к угнетению врожденного иммунного ответа и увеличению репликации ВИЧ-1 [3], поэтому его модуляция должна быть осторожной, особенно на поздних стадиях заболевания.

Таблица 2

Иммунореабилитационная тактика на I–II стадиях ВИЧ-инфекции

Группа препаратов	Примеры препаратов	Механизм действия	Источник
Интерфероны α и β	Реаферон-ЕС, Интрон-А	Индукция MX2, IFNM1, антивирусный эффект	Ank et al., 2006
Иммуномодуляторы на основе ТФ	Трансфер-фактор, Имудон	Повышение Th1-ответа, активация Т-клеток	O'Brien et al., 2014
TLR-агонисты (TLR-7, TLR-9)	Имунофан, Азоксимера бромид	Стимуляция продукции IFN-I через PRR	Ank et al., 2006
Нуклеотидные аналоги	Тилорон (Амиксин)	Индукция ИФН-ответа, неспецифическая активация	Agnoletto et al., 2006

Иммунологическая поддержка на разных стадиях ВИЧ-инфекции должна учитывать: уровень CD4+

лимфоцитов, вирусную нагрузку, экспрессию ИСГ, генотип HLA-DRA.

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

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

Таблица 3

Иммунореабилитационная тактика на III–IV стадиях ВИЧ-инфекции

Группа препаратов	Примеры препаратов	Механизм действия	Источник
Поликлональные иммуноглобулины	Пентаглобин, Иммуноглобулин	Поддержка гуморального иммунитета, нейтрализация циркулирующих вирусов	Katragkou, A. et al., 2018
Цитокины (ИЛ-2, ИЛ-7)	Пролейкин (ИЛ-2)	Стимуляция пролиферации CD4+ лимфоцитов	Deeks et al., 2013
Производные инозина	Изопринозин	Противовирусный и иммуностимулирующий эффект	Xie, H., et al., 2023
Адаптогены и растительные иммуномодуляторы	Элеутерококк, Левзея	Укрепление неспецифической резистентности	Agnoletto et al., 2006
Антиоксиданты и метаболические корректоры	Милдронат, Элькар	Поддержка митохондриальной функции и клеточного гомеостаза	Xie, H. et al., 2023

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

Таким образом, формирование персонализированной реабилитационной программы при ВИЧ-инфекции требует: стратификации пациентов по стадиям заболевания; учёта уровня CD4+ и вирусной нагрузки; определения генетических маркеров HLA-DRA rs8084, анализа экспрессии ключевых ИСГ MX2, IFNM1, ADAR1. Предлагаемая система подбора иммуномодуляторов с учетом этих параметров может повысить эффективность лечения, снизить риск инвалидизации и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов (таблица 2 и 3).

Внедрение методов молекулярной диагностики, таких как ПЦР для определения вирусной нагрузки, позволяет более точно следить за эффективностью лечения и приспосабливать терапию в зависимости от изменений состояния пациента.

Для повышения эффективности лечения ВИЧ-инфекции важно интегрировать ВИЧ-услуги с другими медицинскими сервисами, такими как лечение туберкулеза, гепатитов, психо- и наркозависимости. Это позволяет не только комплексно подходить к лечению, но и уменьшить стигматизацию пациентов, улучшая их социальную адаптацию.

Совмещение лечения ВИЧ с другими аспектами здравоохранения также способствует улучшению общего состояния пациента, включая поддержку его психоэмоционального здоровья, что непосредственно связано с успехом лечения. Создание мультидисциплинарных команд, включающих врачей различных специальностей, социальных работников и психологов, играет ключевую роль в обеспечении

качественного ухода.

Стигматизация, связанная с ВИЧ-инфекцией, является одной из основных преград на пути к эффективному лечению и профилактике. Важно совершенствовать научно-организационные подходы, направленные на снижение уровня стигматизации среди населения, особенно в медицинских учреждениях. Образовательные и информационные программы, направленные на информирование как пациентов, так и медицинских работников, о важности лечения и профилактики ВИЧ, могут значительно повысить эффективность существующих программ и снизить барьеры для получения помощи.

Генетические исследования, подобные представленному, могут способствовать созданию таргетированных программ профилактики и лечения для различных этнических групп. Различия в генетической предрасположенности могут определять различия в реакции на стандартное лечение ВИЧ, что делает важным подход к лечению, основанный на этнических и генетических особенностях. В данном случае, изучение полиморфизмов HLA-DRA, таких как rs8084, может дать важную информацию для выбора наиболее эффективных методов лечения в зависимости от генетического состава пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. 2013. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *New England Journal of Medicine* 368(2):198–205. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693>
2. Goujon, C., Moncorgé, O., Bauby, H., Doyle, T., Ward, C. C., Schaller, T., ... & Malim, M. H. (2013). Human MX2 is an interferon-induced post-entry inhibitor of HIV-1 infection. *Nature*, 502(7472), 559–562.
3. Green, D. S., Young, H. A., & Valencia, J. C. (2017). Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. *Journal of Biological Chemistry*,

- 292(34), 13925-1393].
4. Huang SH, Zhang Y, Zhang Y, et al. The Landscape of IFN/ISG Signaling in HIV-1-Infected Macrophages and Its Possible Role in the HIV-1 Latency. *Front Immunol.* 2020;11:580. doi:10.3389/fimmu.2020.00580.
 5. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, Manuel D. 2014. A population-based study evaluating the impact of early-stage HIV on the effectiveness of treatment as prevention. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 111(29):10401–10406. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418496111>
 6. Kendall, C. E., Wong, J., Taljaard, M., Glazier, R. H., Hogg, W., Younger, J., & Manuel, D. G. (2014). A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC public health*, 14, 1-9; 8.
 7. Koutouzi S., Chandra P., et al. A role of HLA class II molecules in HIV pathogenesis: the importance of the DRA locus. *Immunogenetics.* 2022;74(4):353–366. doi: 10.1007/s00251-022-01306-x
 8. Kurbanov, F., Kondo, M., Tanaka, Y., Komatsu, M., Orito, E., Sugauchi, F., & Mizokami, M. (2003). Human immunodeficiency virus in Uzbekistan: Epidemiological and genetic analyses. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 19(9), 731–738. <https://doi.org/10.1089/088922203769232520>
 9. Lebedev, A., Kuznetsova, A., Kim, K., Bazykina, G., Taranov, O., & Malyshev, N. (2022). Identifying HIV-1 transmission clusters in Uzbekistan through analysis of molecular surveillance data. *Viruses*, 14(8), 1675. <https://doi.org/10.3390/v14081675>
 10. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. 2008. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *JAMA* 300(5):555–562. <https://doi.org/10.1001/jama.300.5.555>
 11. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:513–545. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120231.
 12. United Nations Development Programme (UNDP). (2023). Combating HIV/AIDS in Uzbekistan: A UNDP-led endeavor. UNDP Uzbekistan. Retrieved from <https://www.undp.org/uzbekistan/blog/combating-hiv/aids-uzbekistan-undp-led-endeavor>
 13. Valcour, V. G., Shiramizu, B. T., & Watters, M. R. (2004). HIV-1 infection in the aging population: An increasing concern. *Current HIV/AIDS Reports*, 1(3), 129–134. <https://doi.org/10.1007/s11904-004-0019-2>
 14. Valcour, V., Shikuma, C., Shiramizu, B., Watters, M., Poff, P., Selnes, O., ... & Sacktor, N. (2004). Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, 63(5), 822-827.
 15. Wang J., Moormann A., et al. The influence of HLA-DRA on immune activation and viral control in HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Investigation.* 2024;134(6):1234–1245. doi: 10.1172/JCI12435
 16. Willard, S. A., & McGowan, J. E. (2009). Antiretroviral therapy adherence in HIV-infected patients: A review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 34(3), 241–249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.01011.x>
 17. Ziegler D., Schmitz J., et al. Polymorphisms in HLA-DRA are associated with HIV progression in a cohort of high-risk individuals. *Human Immunology.* 2023;84(5):416–423. doi: 10.1016/j.humimm.2023.02.004
-