

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАМИДОВ ДИЁРБЕК АБДУЛЛАЕВИЧ

**COVID-19 БИЛАН БОҒЛИҚ МИОКАРД ИНФАРКТИНИНГ КЛИНИК
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хамидов Диёрбек Абдуллаевич COVID-19 билан боғлиқ миокард инфарктининг клиник ва молекуляр-генетик жихатлари.....	3
Хамидов Диёрбек Абдуллаевич Клинические и молекулярно-генетические аспекты COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда.....	23
Xamidov Diyorbek Abdullayevich Clinical and molecular genetic aspects of myocardial infarction associated with COVID-19.....	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	52

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАМИДОВ ДИЁРБЕК АБДУЛЛАЕВИЧ

**COVID-19 БИЛАН БОҒЛИҚ МИОКАРД ИНФАРКТИНИНГ КЛИНИК
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.4.PhD/Tib3182 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алейник Владимир Алексеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сайфуллаева Саида Акрамжоновна
тиббиёт фанлари доктори

Яриев Алишер Алимжонович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй, Тошкент тиббиёт академияси, 10-ўқув биноси, 1 қават. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй, Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

Р.Дж. Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда COVID-19 коронавирус инфекциясини ва унинг барча асоратларини диагностикаси ва даволашдаги замонавий ютуқларга қарамай, бу муаммо ҳозиргача жаҳон тиббиётида ўз аҳамиятини йўқотгани йўқ ва бутун дунёда меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида ўлим ва ногиронликнинг юқори бўлишининг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Чет эллик муаллифларнинг фикрича, кенг кўламли тадқиқотлар гипертония, ишемик инсульт, миокард инфаркти (МИ) ва бошқа кўплаб юрак-қон томир патологиялари каби кенг тарқалган касалликлар COVID-19 коронавирус инфекциясининг оғир оқибатларидан бири эканлигини кўрсатди. Тўғри даволаш тактикаси ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш учун COVID-19 дан кутилаётган асоратларни ўз вақтида, эрта аниқлаш ва фарқлаш замонавий тиббиётнинг ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда гемостаз тизимидаги кўплаб бузилишлар билан кечадиган, бир қатор орттирилган ва генетик ўзгаришларга олиб келиши мумкин бўлган COVID-19 коронавирус инфекциясини ўрганиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада уларни барвақт аниқлаш ва ўз вақтида тўғри даволаш тактикасини ишлаб чиқиш ҳамда профилактика чораларини кўриш, турли юрак-қон томир касалликларининг ривожланиши ва такрорланиши патогенезида COVID-19 коронавирус инфекциясининг иштирокини ҳар томонлама ўрганиш ва барча тана тизимларида турли асоратларни келтириб чиқарувчи сабабларни аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, COVID-19 коронавирус инфекциясини эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларининг олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, COVID-19 билан боғлиқ юрак-қон томир асоратлари диагностикаси ва олдини олишда замонавий молекуляр генетик тадқиқот усулларида фойдаланиш самарадорлигини ошириш ногиронлик ва ўлимни сезиларли даражада камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 7-декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПФ-5590-сон Фармони. Манба: <https://lex.uz>>docs

стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 27 майдаги ПҚ-5129-сон «Осиё тараққиёт банки ва Осиё инфратузилмавий инвестициялар банки иштирокида «Ўзбекистон Республикасида коронавирус COVID-19 инфекциясига қарши шошилиш чораларни кўриш» лойиҳасини амалга ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъриёв-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё миқёсида сўнгги икки йил ичида COVID-19 билан касалланган беморларда тромботик асоратларнинг тарқалиши кескин ошди. ARIC (atherosclerosis risk in communities study) истиқболли когорт кузатув тадқиқоти беморларда, айниқса COVID-19 коронавирус инфекцияси келтириб чиқарган юқумли жараён ўтказилганидан 90 кун кейин, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва ишемик инсульт (ИИ) ривожланиш эҳтимоли юқори эканлигини кўрсатди. Муаллифларнинг фикрига кўра, тропониннинг юқори даражаси билан С-реактив оксил даражасининг яқин алоқадорлиги касалликнинг ривожланиши билан миокард шикастланишининг ялтиғланиш генезини кўрсатади. Афсуски, ҳозирги кунга қадар юрак қон-томир касалликлари билан оғриган беморларнинг клиник ҳолатини кузатиш ва даволашда фақат электрокардиографик текширув ва NT-proBNP (N-terminal proBrain Natriuretic Peptide - мия натриуретик гормони) сингари юрак биомаркерларини аниқлаш усулидан фойдаланиш мумкин. COVID-19 туфайли миокард шикастланишининг аниқ патофизиологик механизмлари яхши тушунилмаган бўлса-да, мавжуд маълумотлар оғир, ўткир респиратор синдроми бўлган беморларнинг 35 фоизида миокардда SARS-CoV геномининг мавжудлигини кўрсатади (Chiasakul T. et al., 2019). Ушбу маълумотлар вирусларнинг кардиомиоцитларга тўғридан-тўғри зарар етказиш эҳтимолини оширади. SARS-CoV-2 SARS-CoV билан бир хил таъсир механизмига эга бўлиши мумкин, чунки мазкур иккита вирус тури бир-бирига жуда яқин, аммо геномда бир хил эмас.

Ўзбекистонда турли касалликлар натижасида органлар ва тизимларнинг функционал ҳолатидаги патологик ўзгаришларга генетик полиморфизмларнинг таъсирини баҳолаш бўйича қатор муаллифлар иш олибборишган. Ишемик инсульт патогенезида генетик тромбофил маркерларининг роли баҳоланган (Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., Каримов Х.Я., 2015), MTHFR (A1298C, C677T) фолий циклининг ген-регуляторлари иштироки, турли локализациядаги қон томир тромбозининг патогенетик механизмида MTRR (A66G), MTR (A2756G) ва тромбоцитлар гемостаз

генлари ITGA2 (C807T) ва ITGB3 (T1565C) ўрганилган (Каримов Х.Я., Мусашайхов У.Х., 2021). Бироқ, COVID-19 коронавирус инфекциясининг асорати сифатида юзага келган юрак-қон томир касалликларининг турли генетик ўзаро таъсирини ўрганиш бўйича етарлича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Шундан келиб чиққан ҳолда, гемостазга патологик таъсир кўрсатиши мумкин бўлган айрим генетик полиморфизмларни ташиш частотасини батафсилроқ ўрганиш ва уларнинг юрак-қон томир тизимининг вирус билан боғлиқ касалликларини ривожланишидаги ролини баҳолаш зарурати туғилади. Шу муносабат билан Ўзбекистонда COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти патогенезини ўрганишга қаратилган комплекс клиник ва молекуляр генетик тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000273 «Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида сурункали юқумли бўлмаган касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича илғор инновацион технологияларни ишлаб чиқиш» (2020-2024 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади клиник ва генетик омилларни баҳолаш асосида COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти ривожланиш хавфининг прогностик мезонларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти билан касалланган ҳамда анамнезида COVID-19 коронавирус инфекцияси бўлмаган беморларнинг клиник ва лаборатор тадқиқотларини ўтказиш;

COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти ва COVID-19 коронавирус инфекциясига боғлиқ бўлмаган миокард инфаркти патогенезида фолат алмашинувининг бузилиши (MTHFR Ala222Val, Glu429Ala; MTRR Ile22Met; MTR Asp919Gly) регуляторлари генлари полиморфизмларининг ролини баҳолаш;

COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти бўлган ва COVID-19 коронавирус инфекциясига боғлиқ бўлмаган МИ билан оғриган беморларда қон ивиш омили генларининг полиморф вариантларини (F2 G20210A ва F5 Arg506Gln) тарқалиш частотасини баҳолаш;

COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган ва COVID-19 коронавирус инфекциясига боғлиқ бўлмаган МИ билан оғриган беморларда гиперкоагуляцион синдроми медиаторлари (MTHFR Ala222Val, Glu429Ala; MTRR Ile22Met; MTR Asp919Gly; F2 G20210A; F5 Arg506Gln) кўрсаткичларининг қиёсий таҳлилини ўтказиш;

COVID-19 билан боғлиқ миокард инфарктининг клиник кечишини башорат қилиш алгоритмлари ва мезонларини такомиллаштириш.

Тадқиқот объекти сифатида Андижон давлат тиббиёт институти шифохонасида 2020-2024 йилларда даволанган COVID-19 коронавирус

инфекцияси билан миокард инфаркти бўлган ва миокард инфаркти бўлмаган 94 та беморлар ҳамда текширув вақтида ва анамнезда юрак ишемик касаллиги ва COVID-19 коронавирус инфекцияси клиник кўринишлари бўлмаган, ўзлари ва яқин қариндошларида юрак-қон томир касалликлари бўлмаган 90 нафар шартли соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предметини фолат циклининг ген-регуляторлари полиморфизмлари: MTHFR (Ala222Val, Glu429Ala), MTRR (Ile22Met), MTR (Asp919Gly) ва генларнинг полиморфизмлари - қон ивиш омиллари - F2 (G20210A) и F5 (Arg506Gln) ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда миокард инфаркти диагностикаси стандартлари, COVID-19 коронавирус инфекцияси, клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

MTHFR Ala222Val ва MTR Asp919Gly фоллий кислотаси алмашинуви генлари полиморфизмларининг аллел ва генотипик вариантларининг COVID-19 билан касалланган ва анамнезида COVID-19 бўлмаган беморларда гиперкоагуляцион синдромни ва МИ ривожланишидаги аҳамияти исботланган;

F5 генининг Arg506Gln полиморфизмининг ноқулай Arg/Gln генотипининг COVID-19 билан касалланган беморларда МИ ривожланиш хавфи билан боғлиқ прогностик қиймати исботланган;

COVID-19 коронавирус инфекцияси вақтида MTRR генининг Ile22Met полиморфизмининг ноқулай гомозиготали Met/Met генотипининг мавжудлиги ва МИ ривожланиш хавфи ўртасидаги сезиларли ассоциатив боғлиқлик исботланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда МИ ривожланиш хавфи ва юрак-қон томир асоратларини қайталанишини башорат қилишда индивидуал ёндашув мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

клиник ва генетик тадқиқот усулларида олинган натижалар COVID-19 коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда касалликни вақтида прогноз қилиш ва рационал терапияни қўллашга ёрдам берган;

фолат циклини тартибга солувчи генларнинг бир нечта генетик полиморфизмлари MTHFR (Ala222Val), MTRR (Ile22Met), MTR (Asp919Gly) билан F5 (Arg506Gln) қон ивиш омил генининг бир вақтнинг ўзида мавжудлиги COVID-19 билан боғлиқ МИ ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширган;

ноқулай гаплотипларнинг протромботик таъсирини ҳисобга олган ҳолда, анамнезида COVID-19 бўлган беморларда МИ ривожланиш хавфини башорат қилиш учун такомиллаштирилган алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материал ва кузатувлар сони етарлилиги, тадқиқотда замонавий бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва

статистик усуллар қўлланилганлиги, шунингдек, ўтказилган тадқиқотларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти замонавий молекуляр генетик тадқиқотлар ёрдамида COVID-19 инфекцияси фонида тромботик жараёнлар патогенези соҳасидаги билимларни кенгайтириш касалликни аниқлаш имконини берганлиги, фолат циклининг бузилиши ва қон ивиш омилларини тартибга солувчи турли генларнинг энг прогностик жиҳатдан ноқулай полиморфизмлари ва уларнинг МИ ривожланишидаги роли баҳоланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти анамнезида COVID-19 бўлган беморларда тромботик асоратларнинг ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун ишлаб чиқилган алгоритм МИ каби жиддий касалликнинг ривожланишига мойилликни аниқланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Андижон давлат тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгашининг 2023-йил 30-сентябрдаги 06/27-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш тўғрисида Андижон давлат тиббиёт институтининг 2023-йил 30-сентябрдаги 06/27-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: MTHFR Ala222Val ва MTR Asp919Gly фоллий кислотаси алмашинуви генлари полиморфизмларининг аллел ва генотипик вариантларининг COVID-19 билан касалланган ва анамнезида COVID-19 бўлмаган беморларда гиперкоагуляцион синдромни ва МИ ривожланишидаги аҳамияти Фарғона шаҳар 1-сон шаҳар шифохонаси бўйича (07.07.2023 й.; № 29) ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича (07.03.2023 й.; № 32) буйруғи билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ушбу генетик полиморфизмларни ўз вақтида аниқлаш, профилактика, прогнозлаш ва зарур терапевтик чоратadbирларни ўз вақтида амалга оширишда муҳим рол ўйнайди, бунинг натижасида юзага келиши мумкин бўлган асоратлар сони камаяди ва анамнезида COVID-19 бўлган беморларни даволаш натижалари яхшиланади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: амбулатор шароитда амалга оширилаётган тадбирлар мажмуасини таъминлаш натижасида хавф гуруҳидаги беморлар 14 кунлик стационар даволанишни талаб қилмайди ва бу орқали 2 миллион 520 минг сўм иқтисод қилинади (Андижон давлат тиббиёт институти шифохонасининг преискурантига кўра, шифохонада 1 кун даволаниш 180000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: COVID-19 билан касалланган популяцияда F5 генини Arg506Gln ва MTRR генини Ile22Met полиморфизмини ўрганиш COVID-19 билан боғлиқ МИ нинг олдини олиш ва даволашнинг прогностик усуллари самарадорлигини ошириш имконини беради, бу эса 1 нафар бемор ҳисобига

бюджет маблағларини 1350000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағни 780000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: F5 генининг Arg506Gln полиморфизмининг ноқулай Arg/Gln генотипининг COVID-19 билан касалланган беморларда МИ ривожланиш хавфи билан боғлиқ прогностик қиймати Фарғона шаҳар 1-сон шаҳар шифохонаси бўйича (07.07.2023 й.; № 29) ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича (07.03.2023 й.; № 32) буйруғи билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: F5 генининг патоген полиморфизмларини аниқлаш, хавф остида бўлган беморларда гиеркоагуляция синдроми хавфини камайтиришга қаратилган профилактика чораларини ўз вақтида бошлаш, шунингдек, сезиларли терапевтик таъсирга эришиш учун башоратли даволанишни буюриш имконини беради. COVID-19 билан боғлиқ МИ ривожланиш хавфи камаяди, бу касалхонага ётқизиш ва кейинги реабилитация давомийлигини қисқартиради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: беморнинг касалхонада қолиш муддати 28 кундан 10 кунгача, касалхонада даволаниш харажатларини эса 3240000 сўмга қисқартирилди (Анджон давлат тиббиёт институти шифохонасининг прејскурантига кўра, шифохонада 1 кун даволаниш 180000 сўмни ташкил қилади); касалхонада қолиш муддати қисқарганлиги сабабли камроқ дори-дармонлар талаб қилинади (кунига ўртача 340000 сўм дори воситалари истеъмол қилинади); реабилитация харажатлари камаяди (кунига ўртача 80000 сўм сарфланади). Хулоса: анамнезида COVID-19 билан касалланган беморларда МИ ривожланиш хавфи, беморларнинг ҳаёт сифатини пасайишига олиб келадиган касалликнинг оғир шаклларига ўтишининг олди олинди, бу эса 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 850450 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағни 540750 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: COVID-19 коронавирус инфекцияси вақтида MTRR генининг Pe22Met полиморфизмининг ноқулай гомозиготали Met/Met генотипининг мавжудлиги ва МИ ривожланиш хавфи ўртасидаги сезиларли ассоциатив боғлиқлик Фарғона шаҳар 1-сон шаҳар шифохонаси бўйича (07.07.2023 й.; № 29) ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича (07.03.2023 й.; № 32) буйруғи билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: MTRR генининг Pe22Met полиморфизмининг диагностик ва прогностик маълумотлар таркибини ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу диагностика усулининг сезгирлиги – 50,3%, ўзига хослиги – 28,6%, ижобий натижанинг башоратли қиймати – 79,8%, салбий натижанинг башоратли қиймати – 9,3%, ижобий натижа эҳтимоли – 0,7; салбий натижа эҳтимоли нисбати – 1,6 га тенг. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: юрак етишмовчилигининг оғир шакллари ривожланишини олдини олиш, беморларнинг касалхонада қолиш муддатини 28 кундан 10 кунгача қисқартиришга, касалхонада қолиш харажатларини 3240000 сўмга камайтиришга олиб келади (Анджон давлат тиббиёт институти шифохонасининг прејскурантига кўра, шифохонада 1 кун

даволаниш 180000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: миокард инфаркти диагностикаси ва ривожланишини молекуляр генетик тадқиқотлар ёрдамида ўз вақтида ва ишончли қўллаш орқали прогноз қилиш усули 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 850450 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағни 540750 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморларда МИ ривожланиш хавфи ва юрак-қон томир асоратларини қайталанишини башорат қилишда индивидуал ёндашув мезонлари Фарғона шаҳар 1-сон шаҳар шифохонаси бўйича (07.07.2023 й.; № 29) ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича (07.03.2023 й.; № 32) буйруғи билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: таклиф этилаётган комплекс ёндашувдан фойдаланиш анамнезида COVID-19 билан касалланган беморларда МИ диагностикаси ва COVID-19 коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш сифатини яхшилайдди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: клиник генетик тадқиқотлар орқали COVID-19 билан боғлиқ МИ келиб чиқиши ва ривожланишини башорат қилиш натижасида беморлардан касалхонада 14 кунлик даволаниш талаб қилинмайди. 2 миллион 250 минг сўм тежашга эришилди (Андижон давлат тиббиёт институти шифохонасининг прејскурантига кўра, шифохонада 1 кун даволаниш 180000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: COVID-19 билан боғлиқ МИ ривожланиш хавфи бўлган аҳолини текширишда юқоридаги усуллардан фойдаланилганда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 575000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 675000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асослаб берилган бўлиб, унинг объекти ва предмети билдирилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асослаб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши очиб

берилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. Вирус билан боғлиқ юрак-қон томир касалликларининг патогенетик асослари таҳлил қилинган, COVID-19 коронавирус инфекциясининг асоратлари, хусусан, унинг миокард инфаркти ривожланишидаги ўрни ҳақида замонавий қарашлар, тромботик асоратлар ривожланишининг мумкин бўлган хавф омиллари кўриб чиқилган, шунингдек, ҳал этилмаган ёки мазкур муаммонинг тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ишда фойдаланилган тадқиқот материаллари ва усуллариининг тавсифи келтирилган. Тадқиқот Андижон вилоятида доимий яшаш жойида бўлган, Андижон шаҳридаги COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларга ихтисослаштирилган марказда ётган, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалида, Андижон вилоят кўп тармоқли марказининг «Кардиология» бўлимида ва Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази Андижон филиалида бўлган 94 нафар беморнинг комплекс клиник, лаборатория ва молекуляр-генетик текшируви натижалари таҳлили асосида ўтказилди. Бундай беморлар асосий гуруҳни ташкил этиб, улардан ушбу тадқиқотга киритиш ва истисно қилиш мезонларига мувофиқ танланган 2 та кичик гуруҳ шакллантирилди: COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган 1-53 бемор; COVID-19 коронавирус инфекцияси тарихи бўлмаган МИ билан оғриган 2 – 41 бемор. Назорат гуруҳига текширув вақтида ва анамнезда юрак ишемик касаллиги ва COVID-19 коронавирус инфекциясининг клиник кўринишлари бўлмаган 90 нафар «шартли соғлом» шахслар киритилди, улар касалхонадаги беморлар ҳамда ўзларида ва яқин қариндошларида юрак-қон томир касалликлари бўлмаган кўнгиллилардан иборат бўлди.

Тадқиқотга кўшилиш учун беморларнинг диагностикаси ҳозирги вақтда қабул қилинган клиник кўрсатмаларга мувофиқ амалга оширилди. Ўрганилаётган COVID-19 билан боғлиқ МИ билан оғриган беморларни кичик гуруҳга кўшиш мезонлари бўлиб SARS-CoV-2 (ИХЛА на IgM и IgG) коронавирусига ижобий натижа мавжудлиги аниқланган ва ҳозирда ёки муқаддам инструментал (электрокардиография - ЭКГ ва эхокардиография - ЭхоКГ) тасдиқланган миокард инфаркти хизмат қилди. SARS-CoV-2 коронавируси учун ижобий тест натижаси бўлган, юқоридаги инфекция билан касалликдан бир неча йил олдин миокард инфаркти ташхиси қўйилган беморлар четлатиш мезонлари бўлиб хизмат қилди.

COVID-19сиз миокард инфаркти билан касалланган беморларнинг кичик гуруҳига ҳозирги вақтда ёки муқаддам миокард инфаркти инструментал (электрокардиография - ЭКГ ва эхокардиография - ЭхоКГ) тасдиқланган беморлар киритилди. Ҳозир ёки муқаддам COVID-19 коронавирус инфекцияси йўқлигини тасдиқловчи таҳлил (IgM ва IgG учун ИХЛА) натижаси чеклаш мезони бўлиб хизмат қилди.

Асосий ва назорат гуруҳларидаги барча текширувлар 18 ёшдан ошган беморларда ва беморнинг текширувга розилиги билан ўтказилди. Кичик гуруҳларга 18 ёшгача бўлган, ҳомиладорлиги бўлган ва ҳомиладорлик тугаганига 6 ҳафта тўлмаган, шунингдек, онкологик касалликларга чалинган беморлар тадқиқот учун олинмади.

Тадқиқот протоколи қуйидагиларни ўз ичига олади: клиник текширув, инструментал, лаборатор, биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар. Қон ивиш тизимининг ҳолати қуйидаги мезонларга мувофиқ баҳоланди: Саenet бўйича фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), Квик усули бўйича протромбин индекси, Фуэнте Ита бўйича тромботест, Рутберг бўйича плазмада фибриноген концентрацияси, Квик усули бўйича халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН), Сухарев бўйича қон ивиш вақти. ИХЛА усули бўйича COVID-19 учун тест.

Генетик тадқиқот усуллари COVID-19 билан оғриган беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланиши билан кўпроқ боғлиқ бўлган аллеллар ва гаплотипларнинг тарқалиш частотасини ўрганишдан иборат, хусусан, МИ фолат циклининг бузилиши билан боғлиқ генларнинг генетик ДНК полиморфизмлари: MTHFR (Ala222Val, Glu429Ala), MTRR (Ile22Met), MTR (Asp919Gly ва қон коагуляция омил генларининг полиморфизмлари - F2 (G20210A) ва F5 (Arg506Gln). Генетик мутацияларни ўрганиш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Гематология РСНПМКнинг Молекуляр тиббиёт ва ҳужайрали технологиялар кафедраси ҳамда тиббий генетика лабораториясида олиб борилди.

Тадқиқ қилинаётган генларнинг полиморфизм ассоциациялари таҳлили «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) модели ёрдамида амалга оширилди. Олинган маълумотларнинг генетик текшируви ва таҳлиллари шаффофлиги, хавфни прогнозлаш сифатини ошириш мақсадида GRIPS принципларига мувофиқ амалга оширилди. ПЦР таҳлиллари Applied Biosystems 2720 (АҚШ) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) ва Rotor GeneQ (QUAGEN Германия) амплификация дастурларига мувофиқ олиб борилди. Беморлардан қон олишда ЭДТА билан Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум пробиркаларидан фойдаланилди.

Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Stat Soft Statistica 10.0 (АҚШ) стандарт дастур тўплами ёрдамида амалга оширилди. Харди-Вайнбергнинг каноник тақсимланишидан ўрганилган ДНК полиморфизмларининг генотипларини тақсимлашни баҳолаш (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) интернетда мавжуд бўлган «Gene Pop» («Genetics of Population») генетик маълумотларни таҳлил қилиш учун компьютер дастуридан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Ўрганилаётган ва назоратдаги беморларда тромботик жараёнларнинг ривожланиш хавфини баҳолаш ҳамда аллел ва генотиплар частотасини таққослаш учун χ^2 Пирсон мезонлари ва 95% ишонч оралиғи билан имконият нисбати (OR)дан фойдаланилди. 2×2 боғлиқлик жадваллари учун агар

жадвалнинг камида битта катагидаги даража 5 дан кам ёки тенг бўлса, Йетсанинг узлуксизлиги учун тузатилган χ^2 мезонлари қўлланилди.

Ассоциациялар даражаси odds ratio (OR) ва унинг 95% ишонч оралиғи (95% ИД) нинг нисбат қийматларида қуйидаги формула бўйича баҳоланди: $OR=(a \times d)/(b \times c)$, бу ерда а – беморлар намунасидаги аллел (генотип) даражаси, b – назорат намунасидаги аллел (генотип) даражаси, с – беморлар намунасидаги бошқа аллеллар (генотиплар)нинг даражаси йиғиндиси, d – бошқа аллеллар (генотиплар)нинг даражаси миқдори. $OR=1$ қиймати ассоциация йўқлигини кўрсатди. $OR>1$ қиймати юқори хавф омили, $OR<1$ – паст хавф омили сифатида баҳоланди.

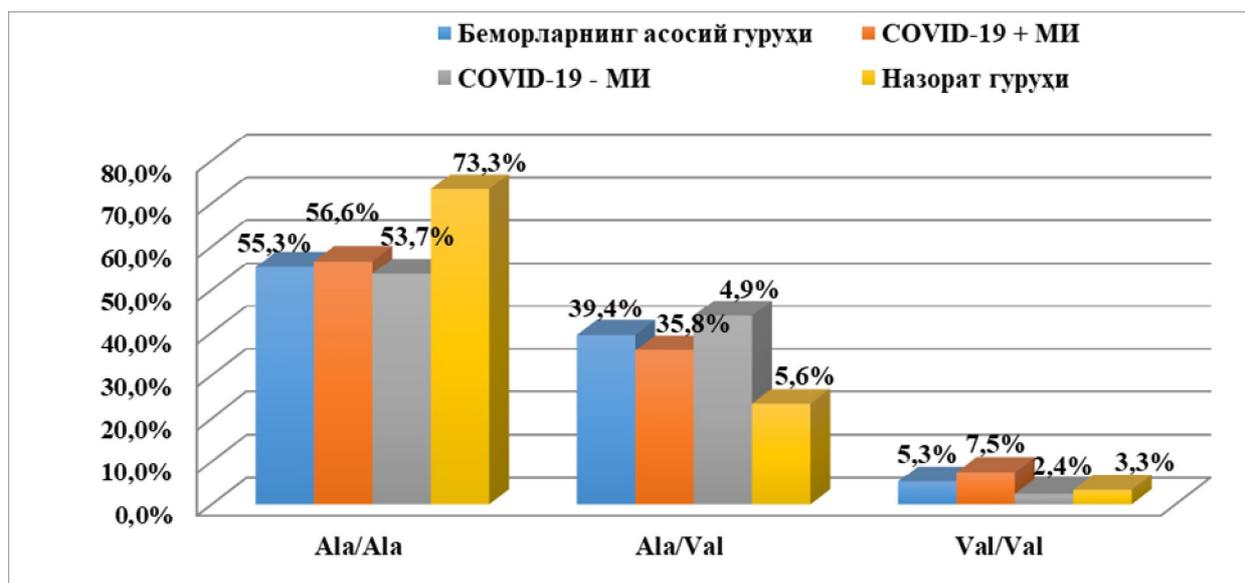
Диссертациянинг «**COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти бўлган ва амнезияда COVID-19сиз миокард инфаркти бўлган беморларда клиник, лаборатория ва молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари**» деб номланган учинчи бобида асосий ва назорат гуруҳидаги беморларнинг, қандай патология бўлишидан қатъи назар, стационарга келган вақтидаги қон ивиш тизимининг асосий кўрсаткичлари ҳолати таҳлил қилинган. Гиперкоагулятивлик тенденцияси COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморлар гуруҳида муқаддам COVID-19 бўлмаётган МИ бўлган беморларга нисбатан кўпроқ аниқланди, гарчи уларнинг баъзилари ушбу касаллик ривожланишидан олдин антикоагулянтларни қабул қилишган. Шунингдек, COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган ва COVID-19сиз МИ билан оғриган беморларнинг молекуляр генетик тадқиқотлари натижалари ҳам тақдим этилган. Ўрганилаётган генларнинг полиморфизмларининг тромбофилик ҳолатлар ва улар билан боғлиқ тромботик ҳодисалар, хусусан, миокард инфаркти ривожланишига таъсири аниқланган. Агар тадқиқот гуруҳида ўрганилаётган геннинг полиморфик вариантларини аниқлаш назорат гуруҳига қараганда анча юқори бўлса, бу тромбогеник асоратлар хавфининг ортиши сифатида баҳоланди. Бундай ҳолда, муҳим ассоциация натижаси шунини кўрсатдики, ўрганилаётган ДНК полиморфизми ёки тўғридан-тўғри маълум бир касалликнинг ривожланиш хавфига таъсир қилади ёки ушбу патологиянинг ривожланиши ёки қайталаниши хавфига таъсир қилувчи тегишли генетик вариант учун генетик маркер сифатида ишлайди.

Тадқиқот давомида MTHFR генининг иккита генетик маркери текширилди: MTHFR Ala222Val ва MTHFR Glu429Ala.

MTHFR генининг Ala/Ala, Ala/Val, Val/Val ҳаплотипларининг Ala222Val частотаси МИ билан оғриган беморларнинг ўрганилган гуруҳлари ва назорат гуруҳида: 55,3%, 39,4% ва 5,3% га нисбатан 73,3%, 23,3% ва 3,3% мос равишда эди (1-расм).

MTHFR генининг Ala222Val полиморфизмининг COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморларда ва назорат гуруҳидаги ассоциация даражасини баҳолашда беморлар гуруҳида Ala аллели ва қулай Ala/Ala генотипининг улуши сезиларли даражада паст эканлигини кўрсатди ва 74,5% га нисбатан 85,0% ҳамда 56,6% га нисбатан 73,3% ни ташкил этди. Буларнинг барчаси

COVID-19 билан касалланган беморларда миокард инфаркти ривожланишига қарши ҳимоя таъсири мавжуд эканлигидан далолат беради.



1-расм. Беморлар (n=94) ва назорат гуруҳида (n=90) MTHFR гени Ala222Val полиморфизми генотипларининг тақсимланиши

Анамнезида COVID-19 билан касалланган беморларда ноқулай Val аллелининг аниқланиши назорат гуруҳига нисбатан МИ хавфини 1,9 баравар оширди ($\chi^2=4,8$; $P=0,05$; $OR=1,9$; $95\%CI$: 1,07–3,5 да 25,5% га нисбатан 15,0%). Ala/Val борлигида COVID-19 тарихи бўлган беморларда МИ хавфи тенденцияси 1,8 баравар (35,8% га нисбатан 23,3%; $\chi^2=2,6$; $P=0,2$; $OR=1,8$; $95\%CI$: 0,88–3,85) ва Val/Val, 2,4 марта ($\chi^2=1,3$; $P=0,3$; $OR=2,4$; $95\%CI$: 0,53–10,58 га мос равишда 7,5% га нисбатан 3,3%).

Тадқиқот натижалари қулай Ala аллелининг частотасининг бироз пасайишини кўрсатди ($\chi^2=3,4$; $P=0,1$; $OR=0,5$; $95\%CI$: 0,29–1,04) ва улушнинг ўсиши тенденциясини кўрсатди. Шартли соғлом донорлар билан солиштирганда COVID-19 вируси инфекцияси бўлмаган МИ бўлган беморларда мутант аллели Val ($\chi^2=3,4$; $P=0,1$; $OR=1,8$; $95\%CI$: 0,96–3,48). Ноқулай Val белгиси аниқланганда, МИ ривожланиш хавфи 1,8 баробар ошди. Ушбу тадқиқотлар назорат гуруҳига нисбатан ($\chi^2=4,9$; $P=0,05$; $OR=0,4$; $95\%CI$: 0,2–0,9) ёввойи Ala/Ala ҳаплотипининг (53,7% га нисбатан 73,3%) сезиларли даражада камайганлигини кўрсатди, бу ҳаплотипнинг МИ ривожланишига қарши ҳимоя таъсирини кўрсатади. Ноқулай маркер Ala/Val аниқланганда, МИ ривожланиш хавфи 2,6 баробар ошди (43,9% га нисбатан 23,3%; $\chi^2=5,7$; $P=0,03$; $OR=2,6$; $95\%CI$: 1,18–5,58).

Val/Val мутант маркерининг аҳамиятсиз пасайиши ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; $OR=0,7$; $95\%CI$: 0,07–7,12) назорат гуруҳига нисбатан COVID-19 сиз МИ билан касалланган беморларнинг кичик гуруҳида аниқланди. Val/Val мутант генотиби мавжудлигида МИ хавфи бўлмаган.

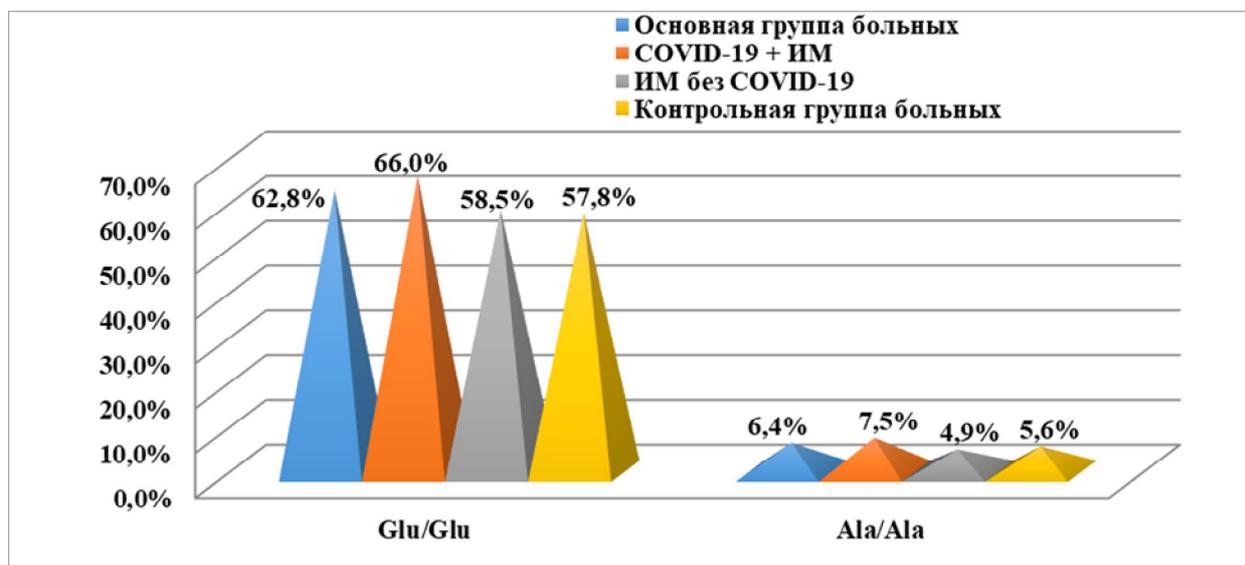
MTHFR генининг Ala222Val полиморфизмида юқоридаги ноқулай аллеллари ва генотипларининг мавжудлиги COVID-19 билан боғлиқ МИ

ривожланиш хавфини аниқлади, ноқулай Val ва Ala/Val маркерининг аниқланиши COVID-19 вирусли инфекцияси йўқ беморларда МИ ривожланиш хавфини 1,8 ва 2,6 мартага оширди.

Glu429Ala - MTHFR оксилнинг аминокислоталар кетма-кетлигидаги 429-позициядаги глутамин кислотасини аланин билан алмашиши.

Тадқиқот давомида олинган натижалар шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги MTHFR генининг Glu429Ala маркерининг ноқулай аллеллари ва полиморфизм генотипларини аниқлаш частотаси назорат гуруҳи вакиллари билан солиштирганда аҳамиятсиз миқдорда бўлган. Статистик ишлов бериш шуни кўрсатдики, қулай Glu аллелини ва унга боғлиқ бўлган аждодларнинг Glu/Glu генотипини аниқлаш частотаси асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан бир оз юқори ва унинг мавжудлиги МИ хавфига таъсир қилмайди (мос равишда 78,2% ва 76,1%да $\chi^2=0,2$; OR=1,1; 95%CI: 0,69-1,83; p=0,7 ва 62,8% нисбатан 57,8%да $\chi^2=0,5$; OR=1,2; 95%CI :0,68-2,22; p=0,5). Асосий гуруҳ беморларида функционал жиҳатдан ноқулай Ala аллели аниқланганда, унинг назорат гуруҳи вакиллари нисбатан МИ ривожланиш хавфидаги роли кузатилмайди (мос равишда 21,8% ва 23,9%да. $\chi^2=0,2$; OR=0,9; 95%CI: 0,55-1,45; p=0,7). MTHFR генининг Glu429Ala полиморфизмининг ноқулай Glu/Ala ва Ala/Ala ҳаплотиплари мавжудлигида бир хил натижа кузатилди $\chi^2=0,7$; OR=0,8; 95%CI: 0,42-1,42 p=0,5 ва $\chi^2=0,1$; OR=1,2; 95%CI: 0,34-3,94; p=0,9.

Юқоридагиларга асосланиб шуни таъкидлаш мумкинки, MTHFR генининг Glu429Ala полиморфизми турли локализациядаги қон томир тромбози хавфининг мустақил белгиси эмас (2-расм).



2-расм. Беморлар гуруҳи (n=97) ва назорат гуруҳида (n=90) MTHFR генининг Glu429Ala полиморфизм генотипларининг тарқалиши

MTRR гени оксил синтезида муҳим рол ўйнайдиган ва метил гуруҳини ўтказиш билан боғлиқ кўплаб биокимёвий реакцияларда иштирок этадиган

цитоплазматик фермент метионин синтаза редуктазасини кодлайди (MCP). MCP функцияларидан бири гомоцистеиннинг метионинга тескари конверсиясидир.

Pe22Met - бу изолецин аминокислотасини метионин билан алмашиши.

MTRR генининг Pe22Met полиморфизмининг қиёсий таҳлили шартли соғлом донорлар билан солиштирилганда, COVID-19 билан боғлиқ МИ билан оғриган беморларда ноқулай Met аллелининг тарқалиш частотаси ва Met/Met мутант генотипининг ортиши тенденцияси аниқланди. COVID-19 билан оғриган беморларда Met аллели мавжуд бўлганда, МИ ривожланиш хавфи 1,6 барабар ортади ва MTRR генетик маркерининг Met/Met мутант генотипи аниқланганда, назорат билан солиштирилса 2,1 барабар ортади (1-жадвал)

1-жадвал

MTRR генининг Pe22Met полиморфизми COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморлар ва назорат гуруҳлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 + МИ		Назорат гуруҳи					
	N	%	n	%				
Pe	66	62,3	130	72,2	3,1	p = 0,10	0,6	0,38 - 1,06
Met	40	37,7	50	27,8	3,1	p = 0,10	1,6	0,95 - 2,62
Pe/Pe	23	43,4	49	54,4	1,6	p = 0,30	0,6	0,32 - 1,27
Pe/Met	20	37,7	32	35,6	0,1	p = 0,80	1,1	0,54 - 2,22
Met/Met	10	18,9	9	10,0	2,3	p = 0,20	2,1	0,8 - 5,46

COVID-19 бўлмаган беморларда MTRR генетик маркерининг аллеллари ва генотиплари частотасида сезиларли фарқлар топилмади.

Шундай қилиб, MTRR генетик маркерининг Pe22Met полиморфизмини аниқлашда олинган натижалар COVID-19 бўлмаган беморларда МИ ривожланишига ушбу локуснинг муҳим хиссаси йўқлигини кўрсатади. Аммо COVID-19 билан касалланган беморларда MTRR генетик маркерининг Pe22Met полиморфизми миокард инфаркти ривожланиш хавфининг мустақил белгиси бўлиб хизмат қилиши мумкин.

MTR гени цитоплазматик фермент метионин синтазани кодлайди (муқобил номи 5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин C-метилтрансфераза).

Asp919Gly - MTP оксиленинг аминокислоталар кетма-кетлигида аспаргин кислотасининг ўрнини глицин босиши.

COVID-19 билан оғриган беморларда метионин синтаза (MTR) генидаги Asp919Gly полиморфизмини ўрганиш натижалари ноқулай Gly аллели ва унга боғлиқ гетерозигот Asp/Gly генотипининг МИ хавфига қўшган хиссасини кўрсатади (2-жадвал).

2-жадвал

COVID-19 билан боғлиқ миокард инфаркти бўлган беморларда ва назорат гуруҳида метионин синтаза (MTR) генида Asp919Gly полиморфизми ассоциацияси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 + МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Asp	84	79,2	153	85,0	1,6	p = 0,3	0,7	0,36 - 1,25
Gly	22	20,8	27	15,0	1,6	p = 0,3	1,5	0,8 - 2,76
Asp/Asp	32	60,4	65	72,2	2,1	p = 0,2	0,6	0,29 - 1,2
Asp/Gly	20	37,7	23	25,6	2,4	p = 0,2	1,8	0,85 - 3,65
Gly/Gly	1	1,9	2	2,2	0,0	p = 0,9	0,8	0,08 - 9,54

МИ билан оғриган беморларда Asp/Asp генотипининг частотаси (60,6% ва 72,2%, $\chi^2=2,8$; P=0,1; OR=0,6; 95%CI: 0,32-1,1) сезиларли даражада паст бўлганлиги аниқланди, ноқулай Gly/Gly генотиби эса назорат гуруҳига қараганда бир оз юқори бўлган (3,2% ва 2,2%, $\chi^2=0,2$; P=0,7; OR=1,5; 95%CI: 0,24-8,81 (3-расм).

COVID-19 бўлмаган миокард инфаркти бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан мутант Gly аллел миқдорининг кўпайишига бироз тенденция аниқланди (22,0% га 15,0 %). Бу шуни кўрсатадики, ушбу аллел аниқланганда, COVID-19 тарихи бўлмаган МИ ривожланиш хавфи 1,6 баробар ортади ($\chi^2=1,9$; P=0,2; OR=1,6; 95%CI: 0,82–3,08). Ноқулай Asp/Gly и Gly/Gly генотиплари мавжуд бўлганда, COVID-19 тарихи бўлмаган беморларда МИ хавфини 1,5 ва 2,3 барабар ошириш тенденцияси мавжуд (34,1% га қарши 25,6%; $\chi^2=1,0$; P=0,4; OR=1,3; 95%CI: 0,68–3,36 ; 4,9% ва 2,2; $\chi^2=0,7$; P=0,5; OR=2,3; 95%CI: 0,32–15,81) (3-жадвал).

3-жадвал

COVID-19 билан боғлиқлиги бўлмаган миокард инфаркти бўлган беморларда ва назорат гуруҳида метионин синтаза (MTR) генида Asp919Gly полиморфизми ассоциацияси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 - МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Asp	64	78,0	153	85,0	1,9	p = 0,2	0,6	0,32 - 1,21
Gly	18	22,0	27	15,0	1,9	p = 0,2	1,6	0,82 - 3,08
Asp/Asp	25	61,0	65	72,2	1,7	p = 0,2	0,6	0,28 - 1,3
Asp/Gly	14	34,1	23	25,6	1,0	p = 0,4	1,5	0,68 - 3,36
Gly/Gly	2	4,9	2	2,2	0,7	p = 0,5	2,3	0,32 - 15,81

MTR полиморф маркери (Asp919Gly) COVID-19 тарихи бўлмаган беморларда ҳам, COVID-19 билан касалланган беморларда ҳам МИ ривожланиши учун паст хавф омили бўлган.

F5 гени қон ивишини (коагуляцияни) тартибга солувчи асосий плазма оқсили бўлиб, F10 омили орқали протромбинни тромбинга айлантиришда кофактор бўлиб, V (Лейден омилини) қон ивиш омилини кодлайди.

Arg506Gln - бу F5 оқсилнинг аминокислоталар кетма-кетлигидаги глутамин ўрнига аргинин аминокислотасининг алмашиши.

Ўрганилаётган МИ билан оғриган беморларнинг гуруҳида ва назорат гуруҳида салбий Gln/Gln генотиби аниқланмади.

МИ билан оғриган беморларнинг ҳар бир кичик гуруҳида F5 генининг Arg506Gln полиморфизмининг генотипларини қиёсий таҳлил қилиш қўйидаги натижаларни берди:

Ҳисобланган нисбатлар коэффициенти шуни кўрсатдики, COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган респондентларда функционал ноқулай Gln аллелини аниқлаш имконияти назорат гуруҳига нисбатан 10,7 бараварга ошган ($\chi^2=7,3$; $p=0,01$; OR=10,7; 95% CI:1,91-60,24). Ушбу қиймат COVID-19 вирусли инфекцияси тарихи бўлган беморларда миокард инфаркти ривожланиши учун хавф омилининг ошишини кўрсатади. Ёввойи гомозиготали Arg/Arg генотиби COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморларнинг 88,7 фоизида ва назорат гуруҳида 98,9 фоиз одамларда аниқланган. Кўриниб турибдики, COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморларда Arg/Arg генотипининг частотаси назорат гуруҳига қараганда анча паст эди ($\chi^2=7,5$; $p=0,01$; OR=0,1; 95%CI:0,02-0,5), бу генотипнинг COVID-19 тарихи бўлган беморларда миокард инфаркти хавфидан ҳимоя таъсирини кўрсатади. Назорат билан солиштирганда, COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморларнинг кичик гуруҳи ноқулай Arg/Gln генотипининг таркибида сезиларли ўсишни кўрсатди (11,3% га 1,1%; $\chi^2=7,5$; $p=0,01$; OR=11,4; 95% CI:1,99-64,92), бу миокард инфаркти ривожланишининг 11,4 марта юқори хавфини ифодалайди (4-жадвал)

4-жадвал

Бемор ва назорат гуруҳларида F5 генидаги Arg506Gln полиморфизми ўртасидаги боғлиқлик

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 + МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Arg	100	94,3	179	99,4	7,3	p = 0,01	0,1	0,02 - 0,52
Gln	6	5,7	1	0,6	7,3	p = 0,01	10,7	1,91 - 60,24
Arg/Arg	47	88,7	89	98,9	7,5	p = 0,01	0,1	0,02 - 0,5
Arg/Gln	6	11,3	1	1,1	7,5	p = 0,01	11,4	1,99 - 64,92

Ҳисобланган коэффицентлар нисбати шуни кўрсатдики, COVID-19 сиз миокард инфаркти тарихи бўлган респондентларда функционал ноқулай Gln аллелини аниқлаш имконияти сезиларли даражада ошган, ёввойи Arg аллели эса назорат гуруҳига нисбатан бир оз пастроқ эди ($\chi^2=0,3$; $p=0,6$; OR=2,2; 95%CI: 0,15-33,36 ва $\chi^2=0,3$; $p=0,6$; OR=0,5; 95%CI: 0,03-6,83). Худди шу ҳолат F5 генидаги Arg506Gln генотипларини ўрганиш натижаларида ҳам кузатилган.

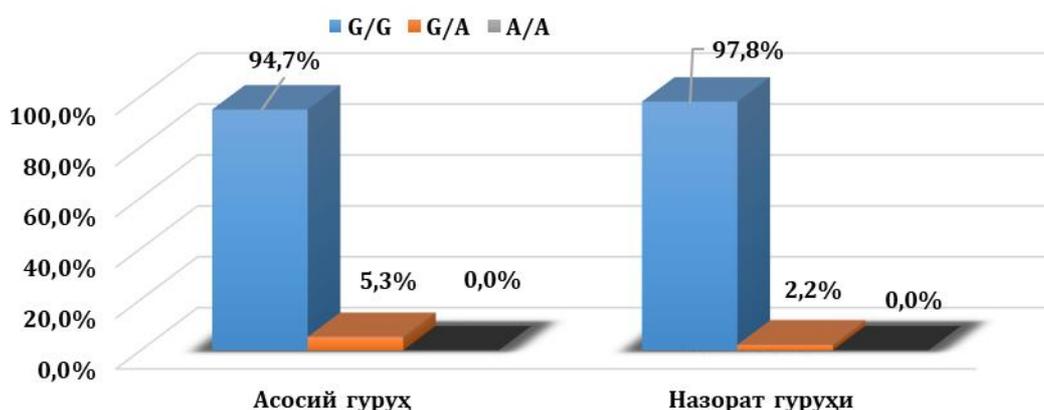
Шундай қилиб, назорат гуруҳи билан солиштирганда, COVID-19 билан боғлиқ МИ бўлган беморларда F5 генининг Arg506Gln полиморфизмининг ноқулай гетерозиготли Arg/Gln генотиби тромбоз хавфини ва касалланиш даражасини сезиларли даражада оширган, бу эса COVID-19 билан боғлиқ МИ ривожланиши учун хавф омили ҳисобланади.

F5 генининг Arg506Gln полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини аниқлаш COVID-19 тарихи бўлмаган респондентларда МИ хавфини оширмади.

F2 гени II ивиш омили (F2) ёки протромбинни плазмада фаол бўлмаган шаклда мавжуд бўлган ва қон ивиш тизимининг муҳим таркибий қисми ҳисобланувчи тромбиннинг олдинги кўриниши бўлган гликопротеинни кодлайди.

F2 генининг мутацияси геннинг доимий ўрнида 20210 позициясида гуанин (G) ни аденин (A) билан алмаштиришда намоён бўлади ва G20210A генетик маркери сифатида белгиланади.

Кўриниб турибдики (3-расм), ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида G аллели ва қулай G/G генотипининг улуши 97,3% ва 94,7% га нисбатан 98,9% ва 97,8% ни ташкил этди.



3-расм. Беморлар намунасида (n=94) ва назорат гуруҳида (n=90) F2 гени G20210A полиморфизми генотипларининг тарқалиши.

Ноқулай A/A генотиби асосий ва назорат гуруҳларида топилмади.

Вирусли патологияси бўлган беморларда гомозигот G/G генотиби ва қулай G аллели 96,2% ва 98,1% ҳолларда аниқланган, бу назорат гуруҳига нисбатан (97,8% ва 98,9%) сезиларли даражада паст. Беморларда ушбу қулай

генотип ва аллелнинг мавжудлиги тромботик жараёнларнинг ривожланиш хавфида унинг ҳиссаси йўқлигини кўрсатади ($\chi^2=0,3$; OR=0,6; 95%CI:0,08–4,15; $p=0,6$ и $\chi^2=0,3$; OR=0,6; 95%CI:0,08–4,12; $p=0,6$).

Вирус билан боғлиқ МИ бўлган беморларнинг кичик гуруҳида беморларнинг 1,9 фоизида А ноқулай аллели аниқланган. Мазкур аллел мавжудлигида ушбу полиморфизмнинг ассоциатив алоқаси тромбогенетик асоратлар хавфини кўрсатмади ($\chi^2=0,3$; OR=1,7; 95%CI:0,24–12,6; $p=0,6$). Ҳисоб-китоблар натижасида G/A генотиби мавжудлигида коронавирус инфекцияси билан оғриган беморларда МИ ривожланишига мойиллик йўқлиги таҳлил қилинди.

Статистик ишловда беморларнинг асосий гуруҳида А мутант аллели ва ноқулай G/A генотипининг кўпайишига заиф тенденция аниқланди. Асосий гуруҳ респондентларида А функционал ноқулай аллели ва G/A генотиби аниқланганда миокард инфаркти ривожланиш хавфи назорат гуруҳи вакилларига нисбатан 3,5 барабар ошди ($\chi^2=2$; $P=0,2$; OR=3,4; 95%CI:0,61 – 18,65 и $\chi^2=2$; $P=0,2$; OR=3,5; 95%CI:0,62 – 19,58).

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 билан боғлиқ миокард инфарктининг клиник ва молекуляр-генетик жиҳатлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. COVID-19 билан боғлиқ МИ ривожланишининг муҳим патогенетик хавф механизмларидан бири бу фолат цикли ва қон ивиш омили регуляторлари учун генларнинг мутациясидир. Ушбу генетик полиморфизмларни ва уларнинг комбинацияларини олиб юриш тромбогенетик асоратларнинг ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади.

2. Гемостазнинг функционал фаоллигини тартибга солишда иштирок этадиган 6 та геннинг 6 та полиморф локациясини ўрганиш натижалари шуни кўрсатадики, COVID-19 билан боғлиқ МИ патогенезига энг катта ҳисса MTRR (Ile22Met) ва F5 Arg506Gln полиморфик вариантлари томонидан қўшилади. Ушбу локусларнинг ноқулай генотиплари вирус билан боғлиқ МИ ривожланиш хавфининг мустақил прогнози ҳисобланади.

3. Фолат цикли регулятор генлари ва қон ивиш омиллариининг ДНК полиморфизмларининг тарқалишини ўрганиш натижасида қуйидагилар аниқланди:

- COVID-19 билан боғлиқ МИ патогенезида F5 генининг ноқулай гетерозиготали Arg/Gln генотиби (Arg506Gln) (OR=11,4; $\chi^2=7,5$; $p=0,01$) ва MTRR (Ile22Met) (OR=2,1; $\chi^2=2,3$; $p=0,20$) генининг Met/Met гомозигот генотиби муҳим ҳисса қўшади.

- MTR генетик маркерининг (Asp919Gly) ноқулай Gly/Gly генотипини ташиш (OR=2,3; 95%CI:0,32-15,81) COVID-19 вирусли инфекциясисиз МИ ривожланиши учун энг муҳими бўлди.

4. COVID-19 билан боғлиқ ва COVID-19сиз МИ бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан MTHFR генининг Ala222Val полиморфизмининг функционал ноқулай Ala/Val генотипининг пайдо бўлиш частотасининг сезиларли даражада ошиши аниқланди (OR=1,8; $\chi^2=2,6$; p=0,20 ва OR=2,6; $\chi^2=5,7$; p=0,03), MTR генетик маркерининг (Asp919Gly) ноқулай Asp/Gly генотиби (OR=1,8; $\chi^2=2,4$; p=0,2 ва OR=1,5; $\chi^2=1,0$; p=0,4).

5. Фолат циклининг ноқулай генотиплари ва қон ивиш омилларининг протромботик таъсирини ҳисобга олган ҳолда, COVID-19сиз ва COVID-19 билан боғлиқ МИнинг ривожланиш хавфини прогноз қилиш алгоритми ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ХАМИДОВ ДИЁРБЕК АБДУЛЛАЕВИЧ

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
COVID-19 АССОЦИИРОВАННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.4.PhD/Tib3182.

Докторская диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» (www.ziyounet.uz).

Научный руководитель:

Алейник Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сайфуллаева Саида Акрамжоновна
доктор медицинских наук

Яриев Алишер Алимжонович
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2, Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2, Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, крыло «Б», 1 этаж, кабинет 7. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2023 года).

Г.И. Шайхова

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж. Усманов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении коронавирусной инфекции COVID-19 и всех известных на сегодняшний день её осложнений, в мировой медицине эта проблема до настоящего времени не потеряла свою актуальность и продолжает оставаться одной из основных причин высокой смертности и инвалидности среди трудоспособного населения в мире. По данным зарубежных авторов, проведённые масштабные исследования показали, что такие часто встречающиеся заболевания, как гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и многие другие сердечно-сосудистые патологии, являются одним из тяжёлых последствий коронавирусной инфекции COVID-19. Поэтому разработка правильной лечебной тактики и профилактических мероприятий, своевременное, раннее распознавание и дифференциация ожидаемых осложнений COVID-19 является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Во всём мире проводится ряд научных исследований направленных на изучение коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождающейся многочисленными нарушениями в системе гемостаза, которые могут привести к ряду приобретенных и генетических изменений. В связи с этим, особое научное и практическое значение приобретают научные исследования, направленные на раннее выявление и разработку своевременной, правильной тактики лечения и профилактических мероприятий, по участию коронавирусной инфекции COVID-19 в патогенезе развития и рецидива различных сердечно-сосудистых заболеваний, ее всестороннему изучению и выявлению причин приводящих к различным осложнениям во всех системах организма.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе на раннее диагностирование, лечение и предотвращение осложнений коронавирусной инфекции COVID-19. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...». Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования по повышению эффективности использования современных молекулярно-генетических методов исследований в диагностике и профилактике COVID-19 ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5129 «О мерах по реализации проекта «Принятие неотложных мер по противодействию коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Узбекистан» с участием Азиатского банка развития и азиатского банка инфраструктурных инвестиций» от 27 мая 2021 года, №

ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых актах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Во всём мире за последние два года распространённость тромботических осложнений у больных перенёсших коронавирусную инфекцию COVID-19 резко возросла. Проспективное когортное обсервационное исследование ARIC (atherosclerosis risk in communities study) показало, что пациенты имеют высокую вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического инсульта (ИИ), особенно спустя 90 дней после перенесенного инфекционного процесса, вызванного коронавирусной инфекцией COVID-19. По данным отечественных и зарубежных авторов, наличие тесной связи высокого уровня тропонина с уровнем С-реактивного белка (СРБ) указывает на воспалительный генез повреждения миокарда по мере прогрессирования заболевания. К сожалению, на сегодняшний день только электрокардиографическое исследование и определение биомаркеров сердца, таких как NT-proBNP (N-terminal proBrain Natriuretic Peptide - мозговой натрийуретический гормон), могут быть использованы в качестве инструментов контроля за клиническим состоянием и лечением пациентов с исходно имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Хотя точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе миокардиального повреждения на фоне COVID-19, изучены недостаточно, существующие данные свидетельствуют о наличии генома SARS-CoV в миокарде у 35% пациентов с тяжёлым, острым респираторным синдромом (ТОРС) (Chiasakul T. et al., 2019). Эти данные повышают вероятность возможного прямого повреждения кардиомиоцитов вирусами. SARS-CoV-2 может иметь тот же механизм действия, что и SARS-CoV, поскольку эти два вида вирусов очень близки, но не идентичны по геному.

В Узбекистане ряд авторов работали над оценкой влияния генетических полиморфизмов на патологические изменения функционального состояния различных органов и систем в результате различных заболеваний. Оценена роль генетических тромбофилических маркеров в патогенезе ишемического инсульта (Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., Каримов Х.Я., 2015), изучены участие генов-регуляторов фолатного цикла MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G) и генов тромбоцитарного звена гемостаза ITGA2 (C807T) и ITGB3 (T1565C) в патогенетическом механизме сосудистых тромбозов различных локализаций (Каримов Х.Я., Мусашайхов У.Х., 2021). Однако недостаточно проведено исследований по изучению различных генетических взаимодействий при сердечно-сосудистых заболеваниях возникших, как осложнение коронавирусной инфекции COVID-19.

Исходя из этого, возникает необходимость более детального изучения частоты носительства некоторых генетических полиморфизмов, которые

могут оказать патологическое воздействие на гемостаз и оценить их роль в развитии вирус-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с этим необходимо проведение комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда в Узбекистане.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института № 012000273 в рамках темы «Разработка передовых инновационных технологий ранней диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана» (2020-2024 гг.).

Цель исследования – совершенствование прогностических критериев риска развития COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда на основе оценки клинических и генетических факторов.

Задачи исследования:

провести клинико-лабораторные исследования пациентов с COVID-19 ассоциированным инфарктом миокарда и с инфарктом миокарда без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе;

изучить роли полиморфизмов генов-регуляторов нарушения фолатного обмена (MTHFR Ala222Val, Glu429Ala; MTRR Ile22Met; MTR Asp919Gly) в патогенезе COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда и с ИМ без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе;

изучить частоту распределения полиморфных вариантов генов-факторов свёртываемости крови (F2 G20210A и F5 Arg506Gln) у пациентов с COVID-19 ассоциированным инфарктом миокарда и с ИМ без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе;

провести сравнительный анализ показателей медиаторов гиперкоагуляционного синдрома (MTHFR Ala222Val, Glu429Ala; MTRR Ile22Met; MTR Asp919Gly; F2 G20210A; F5 Arg506Gln) у больных с COVID-19 ассоциированным ИМ и с ИМ без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе;

усовершенствовать алгоритмы и критерии прогнозирования риска формирования COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда.

Объектом исследования взяты 94 пациента с инфарктом миокарда, имевшие в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19 и пациенты с инфарктом миокарда не имевшие в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19, находившихся на лечении в клинике Андижанского государственного медицинского института в 2020-2024 годах, а также 90 условно-здоровых лиц без клинических проявлений ишемической болезни сердца и коронавирусной инфекции COVID-19 в момент обследования и в анамнезе, не имевшие у себя и близких родственников кардиоваскулярных заболеваний.

Предмет исследования составили полиморфизмы генов-регуляторов фолатного цикла: MTHFR (Ala222Val, Glu429Ala), MTRR (Ile22Met), MTR

(Asp919Gly) и полиморфизмы генов-детерминантов факторов свёртываемости крови - F2 (G20210A) и F5 (Arg506Gln).

Методы исследования. В исследовании использованы стандарты диагностики инфаркта миокарда, коронавирусной инфекции COVID-19, клинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана значимость аллельных и генотипических вариантов полиморфизмов генов фолатного обмена MTHFR Ala222Val и MTR Asp919Gly в формировании гиперкоагуляционного синдрома и развитии ИМ у больных с COVID-19 и без COVID-19 в анамнезе;

доказано прогностическое значение неблагоприятного генотипа Arg/Gln полиморфизма Arg506Gln гена F5 в отношении риска развития ИМ у пациентов с COVID-19 в анамнезе;

доказана значимая ассоциативная связь между носительством неблагоприятного гомозиготного генотипа Met/Met полиморфизма Ile22Met гена MTRR при коронавирусной инфекции COVID-19 и риском развития ИМ;

разработаны критерии индивидуального подхода к прогнозированию риска формирования ИМ и рецидива сердечно-сосудистых осложнений у больных с COVID-19.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

полученные результаты клинико-генетических методов исследования способствуют своевременному прогнозированию COVID-19 ассоциированного ИМ и применению рациональной терапии у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19;

одновременное носительство нескольких генетических полиморфизмов генов-регуляторов фолатного цикла: MTHFR (Ala222Val), MTRR (Ile22Met), MTR (Asp919Gly) и гена фактора свёртываемости крови F5 (Arg506Gln), значительно повышает риск развития COVID-19 ассоциированного ИМ;

для выявления предрасположенности к развитию ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе, исследование должно осуществляться не по одному, а по нескольким генотипам;

разработан усовершенствованный алгоритм прогнозирования риска развития ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе с учётом протромботического влияния неблагоприятных гаплотипов.

Достоверность результатов исследования основана применением теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведённых исследований, достаточностью клинического материала и количества наблюдений, применением современных взаимодополняющих клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов исследований, сопоставлением с международным и отечественным опытом, заключение и полученные результаты подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что с помощью современных молекулярно-генетических исследований удалось

расширить знания в области патогенеза тромботических процессов на фоне инфекции COVID-19, выявить прогностически наиболее неблагоприятные полиморфизмы различных генов, регулирующих нарушения фолатного цикла и факторов свёртываемости крови и оценить их роль в развитии ИМ.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что разработанный алгоритм прогнозирования риска развития тромботических осложнений у больных с COVID-19 в анамнезе выявил предрасположенность к развитию такого тяжелого заболевания, как ИМ.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Координационно-экспертного совета Андиганского государственного медицинского института № 06/27 от 30 сентября 2023 года (о внедрении научных результатов в другие учреждения здравоохранения в Министерство здравоохранения направлено письмо Андиганского государственного медицинского института № 06/27 от 30 сентября 2023 года):

первая научная новизна: значимость аллельных и генотипических вариантов полиморфизмов генов фолатного обмена MTHFR Ala222Val и MTR Asp919Gly в формировании гиперкоагуляционного синдрома и развитии ИМ у больных с COVID-19 и без COVID-19 в анамнезе, внедрена в практику приказом по Городской больнице №1 города Ферганы (07.07.2023 г.; №29) и Наманганскому филиалу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (03.07.2023 г.; №32). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: своевременное выявление этих генетических полиморфизмов играет роль в прогнозировании, своевременной профилактике и проведении необходимых лечебных мероприятий, в результате чего уменьшается число возможных осложнений и улучшаются результаты лечения больных с COVID-19 в анамнезе. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате предоставления комплекса мероприятий, проводимых в амбулаторных условиях пациентам группы риска, больше не потребуется 14 дневного стационарного лечения, за счет чего сэкономлено 2520000 сум (согласно прейскуранту больницы Андиганского государственного медицинского института 1 день лечения в больнице составляет 180000 сум). Заключение: изучение полиморфизма гена F5 Arg506Gln и гена MTRR Ile22Met у населения с COVID-19 в анамнезе, позволяет повысить эффективность прогностических методов профилактики и лечения COVID-19 ассоциированного ИМ, что позволяет сэкономить 1350000 сум бюджетных и 780000 сум внебюджетных средств в расчёте на 1 больного;

вторая научная новизна: прогностическое значение неблагоприятного генотипа Arg/Gln полиморфизма Arg506Gln гена F5 в отношении риска развития ИМ у пациентов с COVID-19 в анамнезе, внедрено в практику приказом по Городской больнице №1 города Ферганы (07.07.2023 г.; №29) и Наманганскому филиалу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (03.07.2023 г.; №32). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: обнаружение патогенных полиморфизмов гена F5 даёт своевременное начало профилактическим мероприятиям, у больных из группы риска,

направленным на снижение риска возникновения гепркоагуляционного синдрома, а так же назначение предиктивного лечения для достижения значимого лечебного эффекта. Снижается риск развития COVID-19 ассоциированного ИМ, что уменьшает срок госпитализации и последующей реабилитации. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: сократилось время пребывания больного в стационаре с 28 до 10 дней, а сумма пребывания в стационаре снижена на 3240000 сум (согласно прејскуранту клиники Андижанского государственного медицинского института, стоимость 1 дня пребывания в стационаре составляет 180000 сум); за счет сокращения срока пребывания в стационаре требуется меньше лекарств (в среднем за 1 день расходуется лекарств на 340000 сум); сокращаются расходы на реабилитацию (в среднем расходуется 80000 сум в день). Заключение: предотвращен риск развития ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе, переход заболевания в тяжелые формы, что приводит к снижению качества жизни больных, что позволило сэкономить бюджетные средства на 850450 сум и внебюджетные средства на 540750 сум в расчете на 1 больного;

третья научная новизна: значимая ассоциативная связь между носительством неблагоприятного гомозиготного генотипа Met/Met полиморфизма Cc22Met гена MTRR при коронавирусной инфекции COVID-19 и риском развития ИМ, внедрена в практику приказом по Городской больнице №1 города Ферганы (07.07.2023 г.; №29) и Наманганскому филиалу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (03.07.2023 г.; №32). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: изучение диагностической и прогностической информативности полиморфизма Cc22Met гена MTRR показало, что чувствительность данного диагностического метода составила – 50,3 %, специфичность – 28,6 %, прогностическая ценность положительного результата составила – 79,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 9,3 %, отношение правдоподобия положительного результата составляет – 0,7; отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,6. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: уменьшение тяжелых форм сердечной недостаточности приводит к сокращению сроков пребывания больных в стационаре с 28 до 10 дней, снижение стоимости пребывания в стационаре на 3240000 сум (согласно прејскуранту клиники Андижанского государственного медицинского института, стоимость 1 дня пребывания в больнице составляет 180000 сум). Заключение: метод прогнозирования развития, диагностики и прогрессирования ИМ путем молекулярно-генетического исследования применённый своевременно и достоверно, что позволило сэкономить бюджетные средства на сумму 850450 сум и внебюджетные средства на 540750 сум в расчете на 1 больного;

четвертая научная новизна: критерии индивидуального подхода к прогнозированию риска формирования ИМ и рецидива сердечно-сосудистых осложнений у больных с COVID-19, внедрены в практику приказом по Городской больнице №1 города Ферганы (07.07.2023 г.; №29) и Наманганскому филиалу Республиканского специализированного научно-

практического медицинского центра кардиологии (03.07.2023 г.; №32). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: использование предложенного комплексного подхода повышает качество диагностики ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе и лечения больных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате прогнозирования развития и прогрессирования COVID-19 ассоциированного ИМ посредством клиничко-генетических исследований, больным не потребуется 14 дневного стационарного лечения. Достигнута экономия в размере 2250000 сум (согласно прейскуранту клиники Андижанского государственного медицинского института, стоимость 1 дня пребывания в больнице составляет 180000 сум). Заключение: при использовании вышеуказанных методов обследования у населения с риском развития COVID-19 ассоциированного ИМ позволило сэкономить бюджетные средства на 575000 сум и внебюджетные средства на 675000 сум в расчете на 1 больного.

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 2 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, обозначается его объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным статьям и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы»** приведены подробный обзор зарубежной и отечественной литературы. Анализируются патогенетические основы вирус-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, раскрыты современные взгляды на осложнения коронавирусной инфекции COVID-19, в частности, на её роль в развитии инфаркта миокарда, рассмотрены возможные факторы риска развития тромботических осложнений при COVID-19, а также определены нерешённые или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** приведены описание материала и методов исследования, которые были использованы в исследовании. В основу исследования положен анализ

результатов комплексного клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования 94 больных, имеющих постоянное место проживания в Андиганской области, находившихся в специализированном центре, для больных инфицированных COVID-19, города Андиган, в Андиганском филиале Республиканского Специализированного Научно-практического Медицинского Центра Кардиологии, в отделении «Кардиологии» Андиганского Областного Многопрофильного Центра и в Андиганском филиале Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи. Они составили основную группу, из которой были сформулированы 2 подгруппы, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование: 1-53 больных с COVID-19 ассоциированным ИМ; 2 - 41 больной с ИМ не имеющие в анамнезе перенесенную коронавирусную инфекцию COVID-19. В контрольную группу вошли 90 «условно-здоровых» лиц без клинических проявлений ишемической болезни сердца и коронавирусной инфекции COVID-19 в момент обследования и в анамнезе, которые были представлены пациентами стационара, а также добровольцами, не имеющими у себя и близких родственников сердечно-сосудистых заболеваний.

Диагностика больных для включения в исследование производилась согласно принятым в настоящее время клиническим рекомендациям. Критериями включения в подгруппу исследуемых пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ были наличие положительного результата на коронавирус SARS-CoV-2 (ИХЛА на IgM и IgG) и инструментально (электрокардиография – ЭКГ и эхокардиография - ЭхоКГ) подтвержденного инфаркта миокарда в данный момент или в анамнезе. Критериями исключения были пациенты с положительным результатом анализа на коронавирус SARS-CoV-2, имеющие в анамнезе перенесенный ИМ диагностированный за несколько лет до болезни вышеуказанной инфекцией.

В подгруппу больных с ИМ без COVID-19 включались пациенты с наличием инструментально (электрокардиография – ЭКГ и эхокардиография - ЭхоКГ) подтвержденного инфаркта миокарда в данный момент или в анамнезе. Критерием исключения был результат анализа (ИХЛА на IgM и IgG) подтверждающий отсутствие коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время или в анамнезе.

Все обследования в основной и контрольной группе проводились у больных в возрасте старше 18 лет и с согласия пациента на обследование. В исследование, во все подгруппы, не были включены пациенты возрастом младше 18 лет, с беременностью и после её окончания в течение 6 недель, а также пациенты с онкологическими заболеваниями.

Протокол исследования включал: клинический осмотр, инструментальные, лабораторные, биохимические и молекулярно-генетические исследования. Состояние свёртывающей системы крови была оценена по следующим критериям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по Саетет, протромбиновый индекс по методу Квика, тромботест по Фуэнте Ита, концентрация фибриногена в плазме по Рутбергу, международное нормализованное отношение (МНО) по методу Квика, свёртываемость крови по Сухареву. Тест на COVID-19 по методике ИХЛА.

Генетические методы исследования заключались в изучении частоты распределения аллелей и гаплотипов, наиболее связанных с развитием сердечно-сосудистых осложнений у больных с COVID-19, в частности ИМ, генетических ДНК-полиморфизмов генов ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: MTHFR (Ala222Val, Glu429Ala), MTRR (Ile22Met), MTR (Asp919Gly) и полиморфизмы генов фактора свёртываемости крови - F2 (G20210A) и F5 (Arg506Gln). Исследования генетических мутаций проводились в отделении молекулярной медицины и клеточных технологий и лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ гематологии МЗ РУз.

Анализ ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов был проведен с использованием модели по типу «case-control» (случай-контроль, сравнения двух выборок). Генетическое исследование и анализ полученных данных проводился согласно принципам GRIPS с целью повышения прозрачности, качества прогнозирования рисков. ПЦР анализ проводили при помощи термоциклеров Applied Biosystems 2720 (США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) и Rotor GeneQ (QUAGEN Германия) в соответствии с программами амплификации. При заборе крови пациентов были использованы стандартные вакуумные пробирки Vacutainer Becton Dickinson International (США) с ЭДТА.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Оценку отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга проводили с применением компьютерной программы для анализа генетических данных «Gene Pop» («Genetics of Population»), которая доступна в интернете (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>).

Для оценки степени риска развития тромботических процессов и при сравнении частот аллелей и генотипов у исследуемых пациентов и контроля пользовались критерием χ^2 Пирсона и отношением шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом. Для таблиц сопряженности 2×2 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5.

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ), по формуле: $OR = (a \cdot d) / (b \cdot c)$, где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. Значение $OR = 1$ показывало отсутствие ассоциации. Значение $OR > 1$ рассматривали как фактор повышенного риска, $OR < 1$ – как фактор пониженного риска.

В третьей главе диссертации «**Результаты клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических исследований у больных с COVID-19 ассоциированным инфарктом миокарда и с инфарктом миокарда без COVID-19 в амнезе**» дана оценка результатам исследований основных показателей свёртывающей системы крови при поступлении больных в стационар в основной и контрольной группах, вне зависимости от имеющейся патологии, которые были сопоставимы и достоверно не различались между собой. Склонность к гиперкоагуляции больше отмечалась

в группе больных с COVID-19 ассоциированным ИМ по сравнению с больными с ИМ без COVID-19 в анамнезе, несмотря на то, что некоторые из них до развития данного заболевания принимали антикоагулянты. Также представлены результаты молекулярно-генетических исследований больных с COVID-19 ассоциированным ИМ и с ИМ без COVID-19 в анамнезе. Влияние полиморфизмов изучаемых генов на развитие тромбофилических состояний и связанных с ними тромботических событий, в частности, инфаркта миокарда. Если выявление полиморфных вариантов изучаемого гена в исследуемой группе была значительно выше, чем в контрольной, то это расценивали как повышенный риск развития тромбогенных осложнений. В этом случае, значительный результат ассоциации свидетельствовал о том, что изучаемый полиморфизм ДНК либо напрямую влияет на риск развития определённого заболевания или действует как генетический маркер для связанного генетического варианта, который оказывает воздействие на угрозу развития или рецидива данной патологии.

В ходе исследования ген MTHFR проверяли на предмет наличия двух генетических маркеров: MTHFR Ala222Val и MTHFR Glu429Ala.

Ala222Val – обозначение замены аминокислоты аланина на валин в аминокислотной последовательности белка MTHFR.

При изучении каждой генетической мутации в отдельности в наших исследованиях не наблюдалось достоверных различий во влиянии полиморфизма Ala222Val гена MTHFR на угрозу развития ИМ при коронавирусной инфекции COVID-19. Данная информация не противоречит мировым данным.

Частоты Ala/Ala, Ala/Val, Val/Val гаплотипов Ala222Val гена MTHFR в исследованных группах пациентов с ИМ и контроля составили: 55,3%, 39,4% и 5,3% против 56,6%, 35,8% и 2,4% соответственно (Рис. 1).

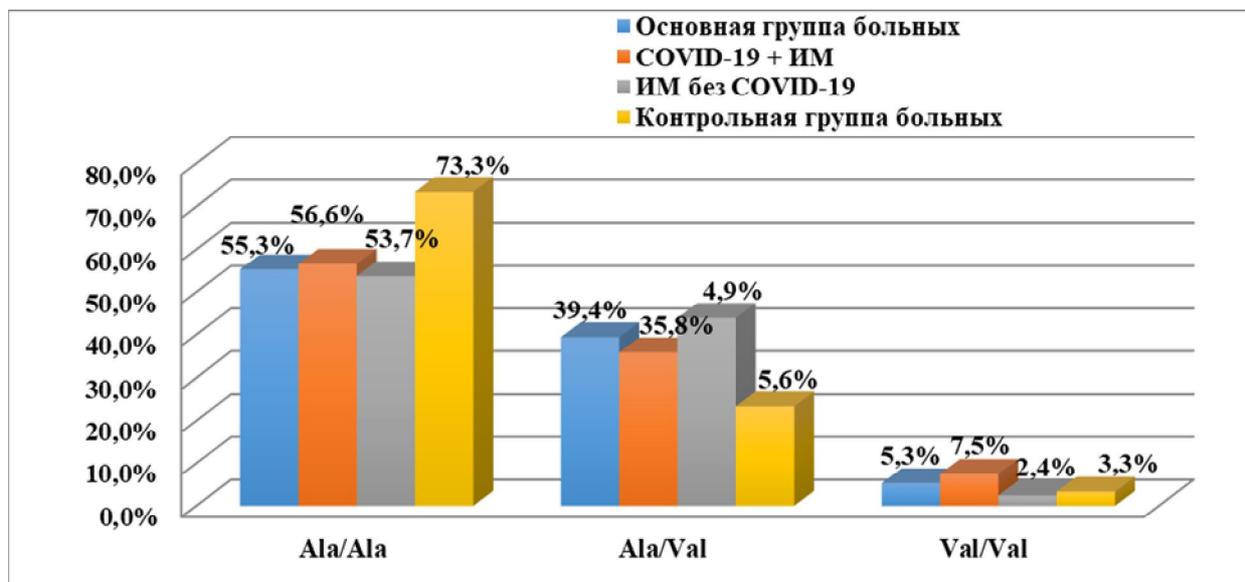


Рис. 1. Распределение гаплотипов полиморфизма Ala222Val гена MTHFR в основной выборке пациентов (n=94) и в группе контроля (n=90)

Оценка уровня ассоциированности полиморфизма Ala222Val гена MTHFR у больных с COVID-19 ассоциированным ИМ и контрольной группой показала, что доля аллеля Ala и благоприятного гаплотипа Ala/Ala в группе больных, была достоверно ниже и составила 74,5% против 85,0% и 56,6% против 73,3%. Всё это свидетельствует об имеющемся защитном эффекте против развития ИМ у больных с COVID-19. Обнаружение неблагоприятного аллеля Val у больных с COVID-19 в анамнезе, повышал риск развития ИМ на 1,9-раза, по сравнению с представителями контрольной группы (25,5% против 15,0 % при $\chi^2=4,8$; $P=0,05$; $OR=1,9$; $95\%CI: 1,07-3,5$). Выявлена тенденция к риску развития ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе при наличии Ala/Val, в 1,8-раза (35,8% против 23,3% соответственно при $\chi^2=2,6$; $P=0,2$; $OR=1,8$; $95\%CI:0,88-3,85$) и Val/Val, в 2,4- раза (7,5% против 3,3% соответственно при $\chi^2=1,3$; $P=0,3$; $OR=2,4$; $95\%CI:0,53-10,58$).

Результаты исследования показали незначительное уменьшение частоты благоприятного аллеля Ala (при $\chi^2=3,4$; $P=0,1$; $OR=0,5$; $95\%CI:0,29-1,04$) и установлена тенденция к увеличению доли мутантного аллеля Val у больных с ИМ без вирусной инфекции COVID-19 в анамнезе по сравнению с условно-здоровыми донорами (при $\chi^2=3,4$; $P=0,1$; $OR=1,8$; $95\%CI:0,96-3,48$). При выявлении неблагоприятного маркера Val риск развития ИМ увеличивался в 1,8 раза. Данные исследования показали значимое уменьшение доли дикого гаплотипа Ala/Ala (53,7% против 73,3%) по сравнению с группой контроля (при $\chi^2=4,9$; $P=0,05$; $OR=0,4$; $95\%CI:0,2-0,9$), что свидетельствует о защитном эффекте данного гаплотипа против развития ИМ. При обнаружении неблагоприятного маркера Ala/Val риск развития ИМ увеличивался в 2,6 раза (43,9% против 23,3% при $\chi^2=5,7$; $P=0,03$; $OR=2,6$; $95\%CI:1,18-5,58$).

Обнаружено нерелевантное уменьшение мутантного маркера Val/Val ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; $OR=0,7$; $95\%CI:0,07-7,12$) в подгруппе пациентов с ИМ без COVID-19 по сравнению с контрольной группой. При наличии мутантного гаплотипа Val/Val риск формирования ИМ отсутствовал.

При обнаружении выше указанных неблагоприятных аллелей и генотипов Ala222Val гена MTHFR выявлен риск развития COVID-19 ассоциированного ИМ, в то время, как выявление неблагоприятного маркера Val и Ala/Val увеличивал риск развития ИМ в 1,8 и 2,6 раза у больных без вирусной инфекции COVID-19 в анамнезе.

Glu429Ala – замена глутаминовой кислоты на аланин в позиции 429, в аминокислотной последовательности белка MTHFR.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что частота обнаружения неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфизма маркера Glu429Ala гена MTHFR в основной группе были в незначимых количествах по сравнению с представителями контрольной группы. Статистическая обработка показала, что частота выявления благоприятного аллеля Glu и связанного с ним предкового гаплотипа Glu/Glu незначительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля и его наличие не влияет на риск возникновения ИМ (78,2% и

76,1% соответственно; при $\chi^2=0,2$; OR=1,1; 95%CI:0,69-1,83; p=0,7 и 62,8% против 57,8% соответственно при $\chi^2=0,5$; OR=1,2; 95%CI:0,68-2,22; p=0,5). При обнаружении у пациентов основной группы функционально неблагоприятного аллеля Ala, его роль в риске развития ИМ по сравнению с представителями контрольной группы не наблюдается (21,8% и 23,9% соответственно; при $\chi^2=0,2$; OR=0,9; 95%CI:0,55-1,45; p=0,7). Идентичная картина наблюдалась при наличии неблагоприятных гаплотипов Glu/Ala и Ala/Ala полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR при $\chi^2=0,7$; OR=0,8; 95%CI:0,42-1,42 p=0,5 и $\chi^2=0,1$; OR=1,2; 95%CI:0,34-3,94; p=0,9.

Исходя из выше перечисленного, можно отметить, что полиморфизм Glu429Ala гена MTHFR не является самостоятельным маркером риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций (Рис. 2).

Ген MTRR кодирует цитоплазматический фермент метионин синтазы-редуктазы (MCP), играющей важную роль в синтезе белка и участвующий в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MCP является обратное превращение гомоцистеина в метионин.

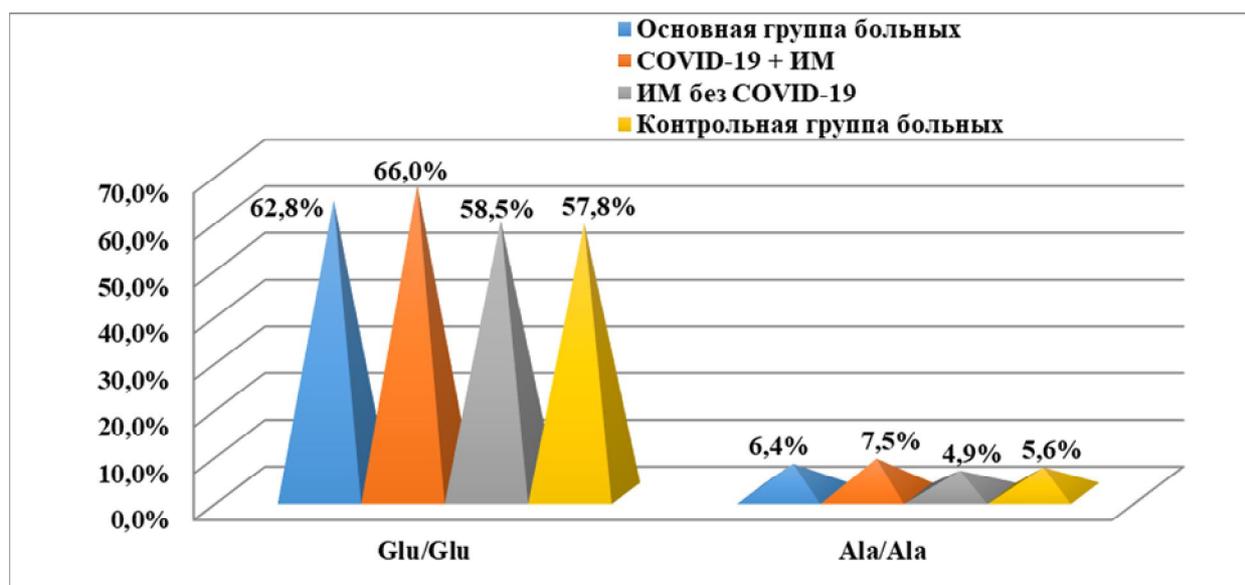


Рис. 2. Распределение гаплотипов полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR в основной выборке пациентов (n=94) и в группе контроля (n=90)

Pe22Met – замена аминокислоты изолейцина на метионин.

Гомозиготные гаплотипы Pe/Pe, Met/Met и гетерозиготный гаплотип Pe/Met, в группе пациентов с ИМ, были выявлены у 48,9%, 13,3% и 37,2% лиц. В то время как в группе контроля, эти гаплотипы были выявлены у 54,4%, 10,0% и 35,6% лиц.

При сравнительном анализе полиморфизма Pe22Met гена MTRR, была выявлена тенденция к увеличению частоты распределения неблагоприятного аллеля Met и связанного с ним мутантного гаплотипа Met/Met у больных с COVID-19 ассоциированным ИМ по сравнению с условно-здоровыми

донорами (37,7% против 27,8% при $\chi^2=3,1$; P=0,1; OR=1,6; 95%CI:0,95-2,62 и 18,9% против 10,0% при $\chi^2=2,3$; P=0,2; OR=2,1; 95%CI:0,8-5,46 соответственно). При наличии аллеля Met у больных с COVID-19 риск развития ИМ увеличивается 1,6 раза, а при обнаружении мутантного гаплотипа Met/Met генетического маркера MTRR в 2,1 раза по сравнению с контролем (Табл. 1).

Таблица 1

Ассоциативная связь между полиморфизмом Ile22Met гена MTRR в группах пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ и контроля

Аллели и гаплотипы	Количество обследованных аллелей и гаплотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 ассоц. ИМ		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Ile	66	62,3	130	72,2	3,1	p = 0,10	0,6	0,38 - 1,06
Met	40	37,7	50	27,8	3,1	p = 0,10	1,6	0,95 - 2,62
Ile/Ile	23	43,4	49	54,4	1,6	p = 0,30	0,6	0,32 - 1,27
Ile/Met	20	37,7	32	35,6	0,1	p = 0,80	1,1	0,54 - 2,22
Met/Met	10	18,9	9	10,0	2,3	p = 0,20	2,1	0,8 - 5,46

У больных без COVID-19 не было обнаружено значимых различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов генетического маркера MTRR.

Таким образом, полученные результаты детекции полиморфизма Ile22Met генетического маркера MTRR указывают на отсутствие значимого вклада данного локуса на развитие ИМ у больных без COVID-19. Но у больных с COVID-19, полиморфизм Ile22Met генетического маркера MTRR, может служить как самостоятельный маркер риска развития ИМ.

Ген MTR кодирует цитоплазматический фермент метионин синтазу (альтернативное название – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза). Катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина, в качестве кофактора выступает кобаламин (предшественник витамина B12).

Asp919Gly – замена аспарагиновой кислоты на глицин в аминокислотной последовательности белка MTR.

Результаты исследования полиморфизма Asp919Gly в гене метионин-синтазы (MTR), у больных с COVID-19, указывают на вклад неблагоприятного аллеля Gly и связанного с ним гетерозиготного гаплотипа Asp/Gly в риске развития ИМ (Табл. 2)

Таблица 2

Ассоциация полиморфизма Asp919Gly в гене метионин-синтазы (MTR) у пациентов с COVID-19 ассоциированным инфарктом миокарда и контрольной группы

Аллели и гаплотипы	Количество обследованных аллелей и гаплотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 ассоц. ИМ		Контрольная группа					
	n	%	n	%				

Asp	84	79,2	153	85,0	1,6	p = 0,3	0,7	0,36 - 1,25
Gly	22	20,8	27	15,0	1,6	p = 0,3	1,5	0,8 - 2,76
Asp/Asp	32	60,4	65	72,2	2,1	p = 0,2	0,6	0,29 - 1,2
Asp/Gly	20	37,7	23	25,6	2,4	p = 0,2	1,8	0,85 - 3,65
Gly/Gly	1	1,9	2	2,2	0,0	p = 0,9	0,8	0,08 - 9,54

Обнаружено, что частота предкового гаплотипа Asp/Asp (60,6.% и 72,2%, при $\chi^2=2,8$; P=0,1; OR=0,6; 95%CI: 0,32-1,1), среди пациентов с ИМ оказалась незначимо ниже, в то время, как неблагоприятный гаплотип Gly/Gly незначительно выше, чем в контрольной группе (3,2% и 2,2%, при $\chi^2=0,2$; P=0,7; OR=1,5; 95%CI: 0,24-8,81).

Обнаружена слабая тенденция к увеличению количества мутантного аллеля Gly среди больных с ИМ без перенесенного COVID-19 по сравнению с группой контроля (22,0% и 15,0 % соответственно). Это говорит о том, что при выявлении данного аллеля риск развития ИМ без перенесенного COVID-19 в анамнезе, увеличивается в 1,6 раза ($\chi^2=1,9$; P=0,2; OR=1,6; 95%CI: 0,82–3,08). При наличии неблагоприятных гаплотипов Asp/Gly и Gly/Gly, полиморфного маркера MTR (Asp919Gly), есть тенденция к увеличению риска развития ИМ в 1,5 и 2,3 раза чаще у больных без COVID-19 в анамнезе, чем у лиц в контрольной группе (34,1% против 25,6% при $\chi^2=1,0$; P=0,4; OR=1,3; 95%CI: 0,68–3,36 и 4,9% против 2,2% соответственно при $\chi^2=0,7$; P=0,5; OR=2,3; 95%CI: 0,32–15,81) (Таб. 3).

Таблица 3

Ассоциация полиморфизма Asp919Gly в гене метионин-синтазы (MTR) у пациентов с инфарктом миокарда без COVID-19 в анамнезе и контрольной группы

Аллели и гаплотипы	Количество обследованных аллелей и гаплотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	ИМ без COVID-19		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Asp	64	78,0	153	85,0	1,9	p = 0,2	0,6	0,32 - 1,21
Gly	18	22,0	27	15,0	1,9	p = 0,2	1,6	0,82 - 3,08
Asp/Asp	25	61,0	65	72,2	1,7	p = 0,2	0,6	0,28 - 1,3
Asp/Gly	14	34,1	23	25,6	1,0	p = 0,4	1,5	0,68 - 3,36
Gly/Gly	2	4,9	2	2,2	0,7	p = 0,5	2,3	0,32 - 15,81

Полиморфный маркер MTR (Asp919Gly), как у больных без COVID-19 в анамнезе, так и у пациентов с COVID-19, являлся фактором небольшого риска развития ИМ.

Ген F5 кодирует свертывающий фактор V (фактор Лейден), основной плазматический белок, регулирующий свертывание (коагуляцию) крови, выступая в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором F10.

Arg506Gln – замена аминокислоты аргинина на глутамин в аминокислотной последовательности белка F5.

В исследованной группе пациентов с ИМ и у группы контроля, неблагоприятный гаплотип Gln/Gln не обнаружен.

При сравнительном анализе гаплотипов полиморфизма Arg506Gln гена F5 в каждой подгруппе пациентов с ИМ, получены следующие результаты.

Расчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля Gln у респондентов с COVID-19 ассоциированным ИМ повышался в 10,7 раза по сравнению с представителями контрольной группы ($\chi^2=7,3$; $p=0,01$; OR=10,7; 95% CI:1,91-60,24). Такое значение свидетельствует о повышенном факторе риска развития инфаркта миокарда у больных с вирусной инфекцией COVID-19 в анамнезе. Дикий гомозиготный гаплотип Arg/Arg был выявлен у 88,7% пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ, а в группе контроля у 98,9% лиц. Как видно, частота предкового гаплотипа Arg/Arg среди пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе ($\chi^2=7,5$; $p=0,01$; OR=0,1; 95%CI:0,02-0,5), что свидетельствует о протективном эффекте данного гаплотипа против риска развития инфаркта миокарда у больных с COVID-19 в анамнезе. По сравнению с контролем, в подгруппе пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ, выявлено значительное увеличение содержания неблагоприятного гаплотипа Arg/Gln (11,3% против 1,1% при $\chi^2=7,5$; $p=0,01$; OR=11,4; 95% CI:1,99-64,92), что представляет высокий риск развития инфаркта миокарда, в 11,4 раза (Табл. 4).

Таблица 4

Ассоциативная связь между полиморфизмом Arg506Gln в гене F5 в группах пациентов и контроля

Аллели и гаплотипы	Количество обследованных аллелей и гаплотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	COVID-19 ассоц. ИМ		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Arg	100	94,3	179	99,4	7,3	p = 0,01	0,1	0,02 - 0,52
Gln	6	5,7	1	0,6	7,3	p = 0,01	10,7	1,91 - 60,24
Arg/Arg	47	88,7	89	98,9	7,5	p = 0,01	0,1	0,02 - 0,5
Arg/Gln	6	11,3	1	1,1	7,5	p = 0,01	11,4	1,99 - 64,92

Расчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля Gln, у респондентов с ИМ без COVID-19 в анамнезе, значимо повышался в то время, как дикий аллель Arg был незначительно ниже по сравнению с представителями контрольной группы ($\chi^2=0,3$; $p=0,6$; OR=2,2; 95%CI: 0,15-33,36 и $\chi^2=0,3$; $p=0,6$; OR=0,5; 95%CI: 0,03-6,83).

Такая же картина наблюдалась и в результатах исследований гаплотипов Arg506Gln в гене F5.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ в сравнении с группой контроля выявлено достоверное повышение частоты

встречаемости неблагоприятного гетерозиготного генотипа Arg/Gln полиморфизма Arg506Gln гена F5 со значимым риском развития тромбоза, что можно считать фактором повышенного риска развития COVID-19 ассоциированного ИМ.

Обнаружение аллелей и гаплотипов полиморфизма Arg506Gln гена F5 не повышало риск развития ИМ у респондентов без COVID-19 в анамнезе.

Ген F2 кодирует свертывающий фактор II (F2), или протромбин, – гликопротеин, в неактивной форме присутствующий в плазме крови и являющийся предшественником тромбина – важнейшего компонента системы свертывания крови.

Мутация гена F2 проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 регуляторной области гена и обозначается как генетический маркер G20210A.

Как видно (Рис. 3), в исследованных группах пациентов и контроля доля G аллеля и благоприятного гаплотипа G/G составила 97,3% и 94,7% против 98,9% и 97,8% соответственно.

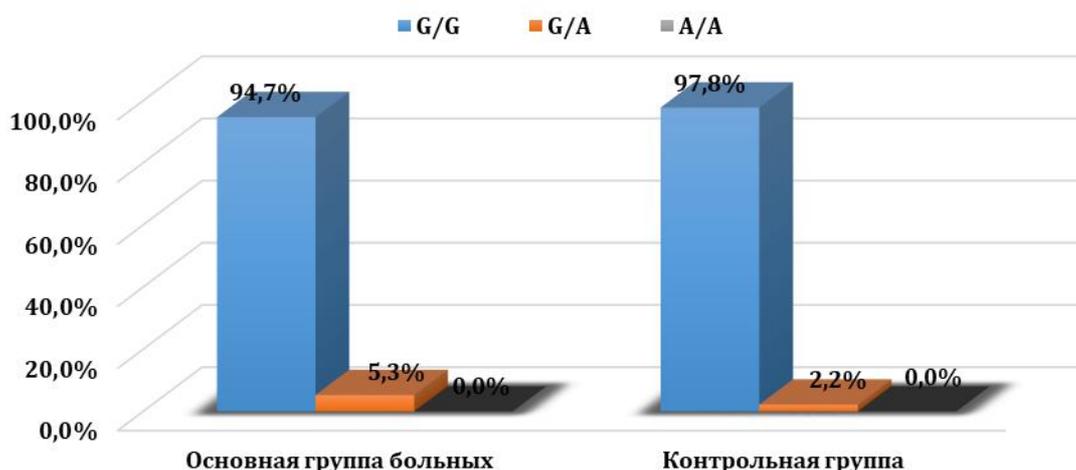


Рис. 3. Распределение гаплотипов полиморфизма G20210A гена F2 в выборке пациентов (n=94) и в контрольной группе (n=90)

Неблагоприятный гаплотип A/A не был обнаружен, как в основной, так и в контрольной группах.

Гомозиготный гаплотип G/G и благоприятный аллель G у пациентов с вирусной патологией был выявлен в 96,2% и 98,1% случаях, что незначимо ниже, чем в контрольной группе (97,8% и 98,9%). Наличие данного благоприятного гаплотипа и аллеля у больных показывает отсутствие его вклада на риск развития тромботических процессов ($\chi^2=0,3$; OR=0,6; 95%CI:0,08–4,15; p=0,6 и $\chi^2=0,3$; OR=0,6; 95%CI:0,08–4,12; p=0,6).

В подгруппе больных с вирус-ассоциированным ИМ неблагоприятный аллель А был выявлен у 1,9% пациентов. Ассоциативная связь данного полиморфизма показала отсутствие риска тромбогенных осложнений в присутствии этого аллеля ($\chi^2=0,3$; OR=1,7; 95%CI:0,24–12,6; p=0,6). В результате расчётов было проанализировано, что при наличии гаплотипа G/A, не выявлено предрасположенности к развитию ИМ у больных с коронавирусной инфекцией.

При статистической обработке выявлена слабая тенденция к увеличению мутантного аллеля А, а также неблагоприятного гаплотипа G/A в основной группе больных. При обнаружении функционального неблагоприятного аллеля А и гаплотипа G/A у респондентов основной группы повышался риск развития ИМ в 3,5 раза по сравнению с представителями контрольной группы ($\chi^2=2$; P=0,2; OR=3,4; 95%CI:0,61 – 18,65 и $\chi^2=2$; P=0,2; OR=3,5; 95%CI:0,62 – 19,58).

Способность своевременно выявлять риск развития ИМ у лиц с коронавирусной инфекцией COVID-19 в анамнезе может значительно способствовать раннему прогнозированию сердечно-сосудистых осложнений и сделать возможным раннее вмешательство и предотвращение тромботических инцидентов. Молекулярная диагностика и профилактика ИМ у лиц с коронавирусной инфекцией COVID-19 принесут большую пользу, если будет лучше изучен относительный вклад каждого связанного с тромбозом полиморфизма ДНК в сердечно-сосудистые заболевания.

Исследованиями генетических ассоциаций в отдельных случаях выявлены связи между вариациями полиморфизма ДНК в генах кодирующих факторы системы гемостаза и заболеваниями связанными с развитием тромбоза. Установлено, что некоторые вариантные аллели и гаплотипы этих генов, которые могут оказать влияние либо на функцию кодируемого белка или на экспрессию гена, считаются генетическими факторами риска развития ИМ.

Передаваемые по наследству генетические полиморфизмы имеют очень важное значение в развитии наследственной склонности человека к различным патологиям возникающим при сочетании генетической предрасположенности и влияния вредных факторов внешней среды.

При выявлении у больного одновременно нескольких генетических факторов проявляющих протромботическое воздействие на свёртывающую систему крови, риск развития тромботических осложнений резко повышается. При носительстве нескольких генетических факторов риска развития тромботических осложнений или при сочетании наследственных и приобретённых факторов, риск развития тромбоза бывает значительно выше, чем у лиц с одним генетическим полиморфизмом с подобного рода влиянием на гемостаз.

Исходя из вышеизложенного, нами разработан алгоритм раннего прогнозирования риска развития ИМ у лиц с коронавирусной инфекцией COVID-19 в анамнезе.

В основу этого алгоритма заложены полученные данные проведённого нами исследования частоты выявления полиморфизмов и неблагоприятных

гаплотипов генов фолатного цикла, а также генов факторов свёртываемости крови и их влияния на состояние свёртывающей системы крови.

При наличии аллеля Met у больных с COVID-19 риск развития ИМ увеличивается 1,6 раза, а при обнаружении мутантного гаплотипа Met/Met генетического маркера MTRR (Ile22Met) в 2,1 раза по сравнению с контролем. Следовательно, у больных с COVID-19, полиморфизм Ile22Met генетического маркера MTRR может служить как самостоятельный маркер риска развития ИМ.

У пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ в сравнении с группой контроля выявлено достоверное повышение частоты встречаемости неблагоприятного гетерозиготного генотипа Arg/Gln и аллеля Gln, полиморфизма Arg506Gln гена F5, со значимым риском развития тромбоза, что можно считать фактором повышенного риска развития COVID-19 ассоциированного ИМ.

В группе больных с COVID-19 в анамнезе при обнаружении неблагоприятного гаплотипа Val/Val, риск развития ИМ возрастал в 3,3 раза выше, чем в группе больных без COVID-19 в анамнезе.

Выявление неблагоприятного маркера Val и Ala/Val, в гене MTHFR (Ala222Val), увеличивал риск развития ИМ в 1,8 и 2,6 раза у больных без вирусной инфекции COVID-19 в анамнезе, а 1,9 и 1,8 раза у больных с вирус-ассоциированным ИМ.

При наличии неблагоприятных гаплотипов Asp/Gly, Gly/Gly и аллеля Gly, полиморфного маркера MTR (Asp919Gly), есть тенденция к увеличению риска развития ИМ в 1,5; 2,3 и 1,6 раза чаще у больных без COVID-19 в анамнезе, чем у лиц в контрольной группе.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Клинические и молекулярно-генетические аспекты COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда» сформулированы следующие выводы:

1. Одним из важных патогенетических механизмов риска развития COVID-19 ассоциированного ИМ является мутация генов регуляторов фолатного цикла и фактора свертываемости крови. Носительство данных генетических полиморфизмов и их сочетаний значительно повышает угрозу развития тромбогенных осложнений.

2. Результаты исследований 6 полиморфных локусов 5 генов, вовлечённых в регуляцию функциональной активности гемостаза, свидетельствуют о том, что наиболее значимый вклад в патогенез COVID-19 ассоциированного ИМ вносят полиморфные варианты генов MTRR (Ile22Met) и F5 (Arg506Gln). Неблагоприятные гаплотипы этих локусов являются самостоятельными предикторами риска развития вирус-ассоциированного ИМ.

3. В результате изучения распределения ДНК-полиморфизмов генов-регуляторов фолатного цикла и факторов свертываемости крови установлено:

- В патогенезе COVID-19 ассоциированного ИМ, значимый вклад вносят неблагоприятный гетерозиготный гаплотип Arg/Gln гена F5 (Arg506Gln) (OR=11,4; $\chi^2=7,5$ и $p=0,01$) и гомозиготный гаплотип Met/Met гена MTRR (Ple22Met) (OR=2,1; $\chi^2=2,3$ и $p=0,20$)

- Наиболее важным для развития ИМ без сопутствующей вирусной инфекции COVID-19, оказалось носительство неблагоприятного гаплотипа Gly/Gly генетического маркера MTR (Asp919Gly) (OR=1,5; 95%CI:0,68-3,36 и OR=2,3; 95%CI:0,32-15,81).

4. У пациентов с COVID-19 ассоциированным ИМ и ИМ без COVID-19 в сравнении с группой контроля выявлено достоверное повышение частоты встречаемости функционального неблагоприятного гаплотипа Ala/Val полиморфизма Ala222Val гена MTHFR (OR=1,8 при $\chi^2=2,6$; $p=0,20$ и OR=2,6 при $\chi^2=5,7$; $p=0,03$), неблагоприятного гаплотипа Asp/Gly генетического маркера MTR (Asp919Gly) (OR=1,8 при $\chi^2=2,4$; $p=0,2$ и OR=1,5 при $\chi^2=1,0$; $p=0,4$).

5. Разработан алгоритм прогнозирования риска развития COVID-19 ассоциированного ИМ и ИМ без COVID-19 с учётом протромботического влияния неблагоприятных гаплотипов фолатного цикла и факторов свертываемости крови.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARD
OF ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

XAMIDOV DIYORBЕК ABDULLAEVICH

**CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF MYOCARDIAL
INFARCTION ASSOCIATED WITH COVID-19**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

ABSTRACT

of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences

TASHKENT – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under number B2022.4.PhD/Tib3182.

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informational educational portal of «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific adviser:	Aleinik Vladimir Alexeevich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Sayfullaeva Saida Akramjonovna Doctor of Medical Sciences Yariev Alisher Alimzhonovich Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2023, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10-educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2-educational building, «B» wing, 1st floor, 7-room. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2023.
(mailing report №. _____ on «_____» _____ 2023).

G.I. Shaykhova
Chairman of the scientific council for the award scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the scientific council for the award scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

R.Dj. Usmanov
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for the award scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to improvement of prognostic criteria for the risk of developing COVID-19 associated myocardial infarction based on the assessment of clinical and genetic factors.

The subjects of the study were 94 patients with myocardial infarction who had a history of coronavirus infection COVID-19 and patients with myocardial infarction who did not have a history of coronavirus infection COVID-19, who were treated at the clinic of the Andijan State Medical Institute in 2020-2024, as well as 90 conditionally healthy individuals without clinical manifestations of coronary heart disease and coronavirus infection COVID-19 at the time of examination and in the anamnesis, who did not have cardiovascular diseases in themselves or their close relatives.

The scientific novelty of the research is as follows:

the significance of allelic and genotypic variants of polymorphisms of the folate metabolism genes MTHFR Ala222Val and MTR Asp919Gly in the formation of hypercoagulability syndrome and the development of MI in patients with COVID-19 and without a history of COVID-19 has been proven;

the prognostic value of the unfavorable Arg/Gln genotype of the Arg506Gln polymorphism of the F5 gene has been proven in relation to the risk of developing MI in patients with a history of COVID-19;

a significant associative relationship has been proven between carriage of the unfavorable homozygous genotype Met/Met polymorphism Ile22Met of the MTRR gene during coronavirus infection COVID-19 and the risk of developing MI;

criteria for an individual approach to predicting the risk of MI and recurrence of cardiovascular complications in patients with COVID-19 have been developed.

Implementation of the research results. According to the conclusion of the Coordination Council of the Andijan State Medical Institute No. 06/27 dated September 30, 2023 (a letter of the Andijan State Medical Institute No. 06/27 dated September 30, 2023 was sent to other healthcare institutions to the Ministry of Health):

first scientific novelty: the significance of allelic and genotypic variants of polymorphisms of the folate metabolism genes MTHFR Ala222Val and MTR Asp919Gly in the formation of hypercoagulability syndrome and the development of MI in patients with COVID-19 and without a history of COVID-19, introduced into practice by order of the City Hospital No. 1 of Fergana (07/07/2023; No. 29) and the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (07/03/2023; No. 32). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: timely identification of these genetic polymorphisms plays a role in prognosis, timely prevention and implementation of necessary therapeutic measures, resulting in a reduction in the number of possible complications and improved treatment results for patients with a history of COVID-19. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of providing a set of activities carried out on an outpatient basis, patients at risk

will no longer require 14 days of inpatient treatment, due to which 2,520,000 UZS are saved (according to the price list of the hospital of the Andijan State Medical Institute, 1 day of treatment in the hospital is 180,000 UZS). Conclusion: studying the polymorphism of the F5 Arg506Gln gene and the MTRR Ile22Met gene in the population with a history of COVID-19 allows us to increase the effectiveness of prognostic methods for the prevention and treatment of COVID-19 associated MI, which allows saving 1,350,000 UZS of budgetary and 780,000 UZS of extra-budgetary funds per 1 patient;

second scientific novelty: the prognostic value of the unfavorable Arg/Gln genotype of the Arg506Gln polymorphism of the F5 gene in relation to the risk of developing MI in patients with a history of COVID-19, introduced into practice by order of the City Hospital No. 1 of the city of Fergana (07/07/2023; No. 29) and the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (07/03/2023; No. 32). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the detection of pathogenic polymorphisms of the F5 gene gives a timely start to preventive measures in patients at risk, aimed at reducing the risk of hepatic coagulation syndrome, as well as prescribing predictive treatment to achieve a significant therapeutic effect. The risk of developing COVID-19 associated MI is reduced, which reduces the length of hospitalization and subsequent rehabilitation. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: the patient's stay in the hospital has been reduced from 28 to 10 days, and the amount of hospital stay has been reduced by 3,240,000 UZS (according to the price list of the clinic of the Andijan State Medical Institute, the cost of 1 day of hospital stay is 180,000 UZS); by reducing the length of hospital stay, fewer medications are required (on average, 340,000 UZS worth of medications are consumed per day); rehabilitation costs are reduced (on average 80,000 UZS are spent per day). Conclusion: the risk of developing MI in patients with a history of COVID-19, the transition of the disease to severe forms, which leads to a decrease in the quality of life of patients, was prevented, which allowed saving budgetary funds by 850,450 UZS and extra-budgetary funds by 540,750 UZS per 1 patient;

third scientific novelty: a significant associative relationship between carriage of the unfavorable homozygous genotype Met/Met polymorphism Ile22Met of the MTRR gene during coronavirus infection COVID-19 and the risk of developing MI, introduced into practice by order of the City Hospital No. 1 of the city of Fergana (07.07.2023; No. 29) and the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (07/03/2023; No. 32). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the study of the diagnostic and prognostic information content of the Ile22Met polymorphism of the MTRR gene showed that the sensitivity of this diagnostic method was 50.3%, specificity - 28.6%, predictive value of a positive result was 79.8%, prognostic the value of a negative result is 9.3%, the likelihood ratio of a positive result is 0.7; the likelihood ratio of a negative result is 1.6. The economic effectiveness of scientific novelty is as follows: a decrease in severe forms of heart failure leads to a reduction in the length of stay of patients in the hospital from 28 to 10 days, a

reduction in the cost of hospital stay by 3,240,000 UZS (according to the price list of the Andijan State Medical Institute clinic, the cost of 1 day of hospital stay is 180,000 UZS). Conclusion: the method of predicting the development, diagnosis and progression of myocardial infarction by molecular genetic research was applied in a timely and reliable manner, which allowed saving budgetary funds in the amount of 850,450 UZS and extra-budgetary funds in the amount of 540,750 UZS per 1 patient;

fourth scientific novelty: criteria for an individual approach to predicting the risk of MI and recurrence of cardiovascular complications in patients with COVID-19, introduced into practice by order of the City Hospital No. 1 of the city of Fergana (07.07.2023; No. 29) and the Namangan branch of the Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology (07/03/2023; No. 32). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the use of the proposed integrated approach improves the quality of diagnosis of MI in patients with a history of COVID-19 and treatment of patients with coronavirus infection COVID-19. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of predicting the development and progression of COVID-19 associated MI through clinical genetic studies, patients will not require 14 days of hospital treatment. Savings of 2,250,000 UZS were achieved (according to the price list of the clinic of the Andijan State Medical Institute, the cost of 1 day of stay in the hospital is 180,000 UZS). Conclusion: when using the above methods of examination in a population at risk of developing COVID-19 associated MI, it was possible to save budgetary funds by 575,000 UZS and extra-budgetary funds by 675,000 UZS per 1 patient.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, 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. Khamidov D.A., Musashaykhov U.H., Aleynik V.A. Analysis of the significance of Arg506Gln polymorphism in the F5 gene in the risk of myocardial infarction // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2023. – № 13(2). – P. 156-159 (14.00.00; №12).

2. Khamidov D.A., Musashaikhov U.H., Musashaikhova Sh.M. Analysis of MTHFR gene Ala222Val polymorphism significance in the risk of myocardial infarction // EPRA International Journal of Multidisciplinary Research. Vol. 9 Issue. 2 (February 2023). – P. 128-132.

3. Хамидов Д.А., Мусашайхов У.Х., Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мамадалиев А.Б. Значимость в риске развития инфаркта миокарда генетического полиморфизма ASP919GLY в гене MTR // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2023. – № 1. – С. 269-272 (14.00.00; №15).

4. Хамидов Д.А., Мусашайхов У.Х., Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т. Вклад генетического полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR в развитии инфаркта миокарда // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2023. – №1. – С.44-48 (14.00.00; №15).

II бўлим (II часть; II part)

5. Молекулярно-генетические аспекты COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда // Yangi O'zbekiston: innovatsiya, fan va ta'lim. 18-qism. – Тошкент, 2023.– В.17-19.

6. Анализ значимости генетического полиморфизма Asp919Gly в гене MTR в риске развития инфаркта миокарда // Yangi O'zbekiston: innovatsiya, fan va ta'lim. 18-qism. – Тошкент, 2023. – В.11-14.

7. Мусашайхов У.Х., Алейник В.А. Анализ значимости в риске развития инфаркта миокарда генетического полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ». – Санкт-Петербург, 2023. – С. 12-16.

8. Алейник В.А. Молекулярно-генетические аспекты COVID-19 ассоциированного инфаркта миокарда // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ» – Санкт-Петербург, 2023. – С. 294-297.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 29.11.2023 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 176

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**