

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.04.2024.ТІВ.93.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ**

**СОБИРОВ ФУРКАТ НИГМАТУЛЛАЕВИЧ**

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА ҲОМИЛА  
ТУҒМА ИММУНИТЕТИНИНГ АДАПТАЦИОН МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.01- Акушерлик ва гинекология**

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

**Бухоро -2024**

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

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

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Собиров Фуркат Нигматуллаевич**

COVID-19 билан касалланган ҳомиладорларда ҳомила туғма  
иммунитетининг адаптацион механизмлари..... 5

**Собиров Фуркат Нигматуллаевич**

Адаптационные механизмы врождённого иммунитета плода у  
беременных, перенесших COVID-19 ..... 23

**Sobirov Furkat Nigmatullaevich**

Adaptive mechanisms of fetal innate immunity in COVID-19-exposed  
pregnant women ..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 48

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.04.2024.ТІВ.93.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ**

**СОБИРОВ ФУРКАТ НИГМАТУЛЛАЕВИЧ**

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА ҲОМИЛА  
ТУҒМА ИММУНИТЕТИНИНГ АДАПТАЦИОН МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.01- Акушерлик ва гинекология**

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

**Бухоро -2024**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2023.1.PhD/Tib3265 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Жабборов Улугбек Узокович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Каримова Нилуфар Набиджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Зуфарова Шахноза Олимжоновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Абуали ибни Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи Dsc.04/30.04.2024. Tib.93.02. Илмий кенгашининг 2024 йил «5» Март соат 13:30 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Гиждувоний кўчаси, 23-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50, Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru).)

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 75 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Гиждувоний кўчаси, 23-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50), Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru).)

Диссертация автореферати 2024 йил «17» Февраль да тарқатилди.  
(2024 йил «    » \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)



**Д.Т. Ходжиева**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.Ш. Ахмедова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, DSc, доцент

**Г.А. Ихтиярова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда ҳозирги вақтда бутун инсоният учун хавfli ҳисобланган глобал пандемия камраб олган. Ҳомиладор аёлларда янги коронавирус инфекциясининг кечиши ва унинг эпидемиологияси COVID-19 муаммосининг энг мунозарали ва ўрганилмаган жиҳатларидан бири бўлиб қолмоқда. COVID-19 даврида беморлар организмида кучли яллиғланиш реакцияси бўлган цитокин бўрони келиб чиқади ва бу тромбоз, қон томирларининг яллиғланиши, ҳаётий муҳим органлар учун бошқа муаммоларни келтириб чиқарадиган патологик омил ҳисобланади. «...эпидемия муносабати билан Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) соғлиқни сақлаш соҳасида халқаро аҳамиятга эга фавқулотда вазият ва глобал даражадаги хатар даражасини жуда юқори деб баҳоланмоқда...».<sup>1</sup>

Жаҳонда SARS-CoV-2 билан касалланган ҳомиладор аёлларда юқумли жараённинг намоён бўлиши, янги COVID-19 пандемиясини келтириб чиқарган коронавирус инфекцияси ҳақида маълумотлар тўпланган, бу муаммоларни ўрганишнинг долзарблиги ва зарурияти юқори, чунки бу орқали COVID-19 нинг таъсири натижасида ҳомиладорлик пайтида ва туғруқдан кейинги даврда турли хил асоратлар ривожланишининг патогенетик механизмлари аниқлашга имкон беради. Шунинг учун коронавирус инфекциясига чалинган аёлларда туғруқдан кейинги даврда неврологик бузилишларни тадқиқ этиш керак. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларни COVID-19 га чалинмаган ҳомиладор аёллар билан таққослаганда, муддатидан олдин туғруқ кўп учрайди, шу билан бирга оналар ўлими ва интенсив терапия бўлимига ётқизиш хавфи ортади. Улардан туғилган фарзандларнинг неонатал бўлимга ётқизилиш эҳтимоли кўпроқ ҳисобланади.

Мамлакатимизда ҳомиладор ва туғруқхонадаги касалликларни эрта аниқлаш, сифатли ташхислаш ва даволаш бўйича кенг кўламли дастурлар амалга оширилмоқда, хусусан, замонавий соғлиқни сақлашнинг асосий вазифаларидан бири «иммун тизими касалликлари билан оғриган беморларга юқори технологияли ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиш сифатини тубдан яхшилаш ва турларини кенгайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...носпецифик касалликларининг шифохонадан кейинги даврдаги кузатувини ташкиллаштириш...»<sup>2</sup> ни амалга ошириш каби бирламчи вазифалар белгилаб берилди.

Қарорда тиббиётнинг барча соҳаларида замонавий илмий-тадқиқот фаолияти ютуқларини ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимига фаол жорий этиш кўзда тутилган.

<sup>1</sup> World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected: interim guidance. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed Jan. 20, 2020

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон га биноан «2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида».

Мазкур тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг йил 2020 йил 19-мартдаги ПФ 5969- сонли «Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодиёт тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020-йил 23-мартдаги 176-сонли «коронавирус инфекцияси тарқалишига қарши қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887 сонли «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020-йил 12-ноябрдаги ПҚ-4891сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» шунингдек ушбу фаолият соҳасига оид бошқа тегишли норматив ҳужжатлар баён этилган вазибаларнинг бажарилишига маълум даражада ҳисса қўшади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналиши доирасида амалга оширилди. IV «Тиббиёт ва фармакология».

#### **Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.**

Ҳозирги COVID-19 пандемияси соғлиқни сақлашнинг жиддий муаммоси бўлиб, айниқса аҳолининг заиф қатламлари учун хавfli ҳисобланади. Ҳомиладор аёллар ва янги туғилган чақалоқлар юқори хавф гуруҳи ҳисобланиб, уларда юқумли касалликлар асорати сифатида нафас олиш касалликлари ва неврологик патологиялар кўп учрайди (Wang C. et al., 2020; Schwartz D.A., 2020).

Кўпгина тадқиқотларда ҳомиладор аёлларда инфекцион жараённинг ўзига хос хусусиятлари ва тиббий ёрдамни ташкил этиш, шу жумладан ҳомиладор аёллар акушерлик ёрдамини кўрсатиш, ушбу касаллик билан туғган ва туғаётган аёлларни касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар, этиотроп даво ўтказиш имконияти ва кўрсатмалар муҳокама қилинади (Wu Y, Zhang C, Liu H, et al., 2020; Rayner C., Lokugamage A., Molokhia M., 2020).

Ўзбекистонда турли вирусли инфекциялар, шу жумладан COVID-19 дан кейинги ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари ривожланишининг патогенетик механизмлари маҳаллий муаллифлар томонидан ўрганилмоқда (Абдуллаева Л.М. ва ҳамм.,2019).

Мамлакатимиздаги аксарият олимлар SARS (Severe acute respiratory syndrome)-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) билан касалланган ҳомиладор аёллардаги юқумли жараённи, шунингдек, COVID-19 пандемиясининг ҳомиладорлик ва туғруқдан кейинги даврга таъсирини ўрганиш устида ишламоқда (Насритдинова Ш.И., Ихтиярова Г.А. и соавт., 2021).

COVID-19 ни бошидан ўтказмаган ҳомиладор аёллар билан таққослаганда, ушбу касалликка чалинган аёлларда ўлими эҳтимоли ошган (Ош=2,85, (1,08-7,52)), реанимация бўлимида касалхонага ётқизиш зарурати (Ош=18.58, (7.53-45.82)) ва эрта туғруқ (Ош=1.47, (1.14-1.91)). Neonatal Интенсив неонатал терапия бўлимида касалхонага ётқизиш эҳтимоли

(Ош=4.89, (1.87-12.81)) COVID-19 билан касалланган оналардан туғилган болаларда, COVID-19 бўлмаган болаларга нисбатан юқори эди (Щеголев А.И. с соав.,2019).

Ҳозирги вақтда COVID-19 ни бошидан кечирган ҳомиладор аёлларда ҳомила туғма иммунитетини ҳақидани маълумотлар тўлиқ ўрганилмаган. Бу эса COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва бундай аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ асоратларининг олдини олишга қийинчилик туғдиради. Адабиётларда ушбу соҳадаги баъзи тадқиқотлар ҳақида маълумотларга кўра ҳомила иммун тизимининг ҳолати, иммуноглобулин миқдори ва COVID-19 дан кейин сақланиб қолган цитокин профили ҳақида маълумотлар етарли эмас. Ҳомиланинг адаптив механизмларини ўрганиш ҳомиладорлик даврида COVID -19 га қарши иммунитет тизими рағбатлантириш учун ҳам зарур.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Бухоро Давлат тиббиёт институтининг 05.2021 PhD 117 «COVID -19 дан кейин Бухоро вилояти аҳолиси соғлиғига таъсир қилувчи организмнинг патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга мўлжалланган янги ёндашувларни ишлаб чиқиш» 2022-2026 йилларга мўлжалланган илмий-тадқиқот режаси асосида олиб борилди.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Юқори фетал технологияларидан фойдаланган ҳолда, касалликнинг клиник кечишига қараб, COVID-19 ни бошидан кечирган ҳомиладор аёлларда ҳомила туғма иммунитет кўрсаткичларини ўрганиш;

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда постковид даврининг кечишини ва бу инфекциянинг уларнинг акушерлик натижаларига таъсирини таҳлил қилиш;

COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг доплерографик параметрларини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда кордоцентез йўли асосий ҳомила иммуноглобулинларни аниқлаш;

коронавирус инфекциясини юқтирган ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг цитокин ҳолатини ўрганиш.

**Тадқиқотнинг объекти.**

Тадқиқот иши учун 2021 ва 2022 йилларда Республика перинатал марказида касалхонага ётқизилган COVID-19 нинг ўрта ва оғир кечиши билан ҳомиладорликнинг II ва III триместридаги 60 та ҳомиладор аёлларда ўтказилган кордоцентез амалиётинини ўрганиш натижалари таҳлили келтирилган. Ҳомиладорликнинг иккинчи триместридаги 10 соғлом ҳомиладор аёллар билан назорат гуруҳи ташкил этилди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи триместрида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда трансабдоминал кордоцентез орқали ҳомила киндик венасидан олинган қон олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник инструментал (доплерометрия ва трансабдоминал кордоцентез), иммунологик (ҳомила киндик венасидан олинган қон орқали иммуноглобулинларни текшириш) ва далилларга асосланган тиббиёт тамойиллари ва асосларини ҳисобга олган ҳолда тадқиқотнинг статистик усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:**

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда илк маротаба, касаллик кечиш оғирлигига кўра ҳомиланинг туғма гуморал иммунитетини кўрсаткичлари аниқланган;

COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорликнинг турли даврларида ҳомиланинг асосий иммуноглобулинлар кўрсаткичлари аниқланган;

коронавирус инфекциясининг оғир даражасини ўтказган ҳомиладор аёллардаги ҳомиланинг цитокинлар харитаси асосланган;

COVID-19 оғир кечишида ҳомиладорликнинг II ва III триместрда ҳомилада IL -18, IL- 1  $\beta$ , IL-11, IL -4 ва 6 миқдорининг кескин ошишиш, уларнинг назорат гуруҳидан 9 барабар юқорилиги, ҳомилада аутоиммун жараёнлар оқибатида тўқималар шикастланиши ва муддатидан олдин туғруқлар кузатилиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида ҳомиланинг иммунологик реакцияси натижаси бўлган IgG ва IgM сабабли ҳомила томонидан иммуноглобулинлар синтези кучаяди. Ҳомилада IgG нинг кўпайиши онадаги инфекциясининг аксидир, унда онанинг ўзига хос иммунитетини шаклланади ва IgG плацента тўсиғига кириб боради;

COVID-19 билан касалланган оналарнинг ҳомилаларида прояллиғланиш ва яллиғланишга қарши медиаторлар даражаси ва шунга ўхшаш кўрсаткичлар сезиларли даражада ошади. Бундан ташқари, патологик жараён динамикасининг турли босқичларига тегишли цитокинларнинг кўпайиши ҳомиланинг бачадондаги антиген стимуляциясини баҳолашга имкон беради;

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомила иммунологик белгиларига асосланган ҳомиланинг туғма иммунитетини ва ҳомиладорлик асоратлари ривожланишининг прогностик иммунологик мезонлари ишлаб чиқилган ва амалий соғлиқни сақлашга жорий этилди.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.**

Тадқиқот замонавий, бир-бирини тўлдирувчи гинекологик ва статистик тадқиқот усуллариининг тўғри қўлланганлиги, шунингдек беморлар сонининг етарлили миқдори, тадқиқот материаллари статистик усулларда қайта ишланганлиги, олинган натижаларнинг мамлакатимиз ва хорижий тадқиқотчиларнинг маълумотлари билан солиштирилганлиги, олинган натижалар ва хулосаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлигига асосланади. Бундан ташқари, барча натижалар далилий тиббиёт принципларига асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, келажақда республикада коронавирус инфекциясини юқтирган ҳомиладор аёлларда

турли хил асоратларни шаклланиши бўйича чуқур тадқиқотлар ўтказиш учун назарий ва амалий билимлар даражасини кенгайтиришдан иборат.

Коронавирус инфекциясини чалинган ҳомиладор аёлларда COVID-19 оғир даражаси бўлган ҳолатда ҳомила қонида назорат гуруҳидаги II ва III триместрдаги аёллар ҳомиласига нисбатан IgG 2,3 баробар ва IgM 2 баробар юқори бўлади. Ҳомилада IgG нинг кўпайиши она томонидан юқтирилган инфекциянинг акси эканлиги аниқланди, чунки IgG ҳомилаг плацента тўсиғи орқали кириб боради. Ҳолбуки, IgM нинг ошиши ҳомиланинг ўз нонспесифик гуморал иммунитетининг фаоллашишини кўрсатади.

COVID-19 ни турли шакллари бошидан ўтказган ҳомиладор аёлларнинг ҳомилалари иммун тизимининг функционал ҳолатидаги ўзгаришлар, иммуноглобулинлар ва цитокинларнинг фаоллиги ва уларнинг муносабатлари ҳомилада ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиб берди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, натижаларни талқин қилишда услубий ёндашувлардан фойдаланилган, турли хил бузилишлар аниқланди, шунингдек коронавирус инфекциясига учраган ҳомиладор аёлларда иммунологик параметрлар, гуморал ва хужайравий ҳомила параметрларда ўзгаришлар пайдо бўлиши аниқланди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Трансабдоминал кордоцентез каби юқори технологияли фетал операциялар ёрдамида коронавирус инфекциясини бошдан кечирган ҳомиладор аёлларда перинатал натижаларни яхшилаш учун олинган илмий натижаларга асосланиб, ишлаб чиқилган ва амалга оширилган:

«COVID-19 ни бошидан ўтказган ҳомиладор аёллар ҳомиласида гуморал иммунитет кўрсаткичлари» номли услубий тавсиянома (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 09.01.2023 йилда №8н-р/47 сон хулосаси билан тасдиқланган) услубий тавсия тасдиқланди. Ушбу услубий тавсиялар COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда ҳомила гуморал иммунитет кўрсаткичларини ўрганиш ва бошқарув тактикасини аниқлаш, юқори хавф омиллари ҳисобланган ҳомиладорлик асоратларини камайтириш имконини беради.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда перинатал натижаларни яхшилашга қаратилган тадқиқот натижалари амалий соғлиқни сақлаш соҳасида, шу жумладан республика перинатал маркази, Тошкент шаҳар ва Бухоро вилоят перинатал марказининг ҳомиладор аёллар патологияси бўлими амалиётида жорий этилди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги 10.01.2023 йилдаги № 8 н-д/27 сонли маълумотномаси). Тадқиқот натижалари биринчи марта фетал технологияларини жорий этиш, шунингдек, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг адаптив механизмларини ўрганиш имконини берди.

Тадқиқот натижаларидаги илмий янгиликлар хулоса қилинганда, Республика Перинатал маркази буйруғи билан (01.02.2023 й № 22 и-и/1) Тошкент шаҳар ва Бухоро вилоят перинатал марказида амалиётга татбиқ

этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий аҳамияти қуйидагилардан иборат: COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг туғма гуморал ва ҳужайравий иммунитет, онада COVID-19 оғир даражаси бўлган ҳолатда ҳомила қонида IgG ва IgM, кўрсаткичлари, перинатал асоратларнинг прогнози ва олдини олиш учун хизмат қилади.

Шу билан бирга ҳомиладорликнинг II триместрда COVID-19 оғир кечишида ҳомилада сезиларли даражада IL-18 9 баробарга ва IL-1  $\beta$  11 баробарга ошди ва ҳомилада IL-4 ва IL-6 нинг таркиби назорат гуруҳининг маълумотлари билан таққослаганда 4 ва 2,65 баравар ошиши аниқланди, бу эса янги туғилган чақалоқла иммун статуси бузилишларини комплекс медикаментоз даволашга хизмат қилади. Илмий янгиликнинг иқтисодий аҳамияти қуйидагилардан иборат: амбулатория шароитида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг туғма иммунитетини кўрсаткичларини ўрганиш ва касалхонага ётқизиш учун пулни тежаш харажатлари: 1 кунлик касалхонада ётиш учун тўлов миқдори 223 500 сўм; (1 бемор учун умумий иқтисодий самарадорлик 447 000 сўмни ташкил етди). Хулоса: COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг туғма ҳужайравий иммунитетини кўрсаткичларини аниқлаш лаборатор текширувлар ўтказилганда ҳар бир бемор учун тежалган бюджет маблағи 447 000 сўм ва бюджетдан ташқари маблағлар 269 000 сўмни ташкил этди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «COVID-19 ни ўтказган ҳомиладорларда ҳомила туғма иммунитетининг адаптацион механизмлари» мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни Сақлаш Вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти ректори томонидан 2023 йил 7 январ 04/8475 - сон хат юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 4 та жумладан 2та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий мақола чоп этилган бўлиб, шулардан, 8 та мақоланинг 6 таси республика, 2 таси эса Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан тавсия этилган хорижий журналларда чоп этилган. Бундан ташқари 3 та тезис ( барчаси халқаро) ҳам чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўрт боб, хулосалар, амалий тавсиялар, 151 та фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан (улардан 32 таси рус тилида ва 119 та чет эл адабиётлари) иборат. Диссертация ҳажми 119 бетдан иборат. Тадқиқот ишида 12 та жадвал ва 6 та расм келтирилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация иши мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти асосланади, вазифалар, тадқиқот объекти ва предмети кўрсатилади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, илмий

янгилик тавсифланади ва тадқиқотнинг амалий натижалари, олинган натижаларнинг ишончлилигини асослайди, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятини очиб беради. Тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, ишнинг апробация натижалари, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича материаллар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи **«COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёллар ҳомиласида туғма иммунитет ҳолати тўғрисидаги замонавий қарашлар (адабиётлар таҳлили)»** бобида сўнгги йилларда ушбу мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар таҳлили келтирилган булиб унда муаммонинг ҳозирги ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари таҳлил қилинади. SARS-CoV-2 билан касалланган ҳомиладор аёлларда она ва ҳомиланинг иммун реакцияларига, ҳомиладор аёлларда SARS-CoV-2 инфекцияси фонида цитокинларга, ҳомиладор аёл ва ҳомила организмдаги иммуно-патогенетик ўзгаришларга алоҳида эътибор қаратилди. Ҳомиладорлик пайтида SARS-CoV-2 инфекцияси биринчи навбатда онанинг ўзига хос яллиғланиш реакцияларини периферияда яъни она ва ҳомила чегарасида келтириб чиқаради ва бу Т ҳужайралари ва макрофаглар томонидан тартибга солинади. Онадаги SARS-CoV-2 инфекцияси, шунингдек, неонатал қон оқимидаги цитокин реакцияси билан ҳужайравий иммунитет репертуарини шикастлайди. Бундан ташқари, ҳомиладорлик даврида SARS-CoV-2 инфекцияси плацентада ҳомила яллиғланиш реакцияларига таъсир қилмади ва киндик қонида IgM даражасини кўтармади. Зарарланган аёлларнинг плаценталарида SARS-CoV-2 аниқланмади ва ушбу вирус плацентанинг гестериллигига таъсир қилмади. Ушбу тадқиқотда SARS-CoV-2 натижасида она ва ҳомилада бўладиган иммун жавоб ҳақида фикр юритилади ва яна бир бор плацентада инфекция учраш эҳтимоллиги камлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг **« COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларни текшириш материаллари, усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлари ҳамда унда қўлланиладиган статистик усуллар келтирилган. Тадқиқот иши Республика перинатал марказида (директор – т.ф.д. Уринбаева Н.А. ) ўтказилди. Ҳомиладорлик патологиясининг давомийлиги ва частотаси натижаларини ўрганиш учун COVID-19 ўтказган ва патология бўлимларида даволаниш учун касалхонага ётқизилган 4966 та ҳомиладор аёлларнинг туғруқ тарихи ва 2021-2022 йилларда турли хил ташхислар билан Республика перинатал марказидаги туғруқлар таҳлили ўтказилди.

РПМга туғруқ учун қабул қилинган аёлларнинг туғруқ тарихини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, аёлларнинг 387 нафари (7,8%) ҳомиладор бўлган ва турли оғирликдаги коронавирус инфекцияси билан касалланган. Улардан 92 нафар аёл (23,8%) биринчи триместрда касал бўлган, 193 ҳомиладор аёл (49,9%) иккинчи триместрда коронавирус инфекцияси зарарланган, қолган 102 нафар (26,3%) ҳомиладор аёллар учинчи триместрда COVID-19 билан касалланган. Вазифаларни ҳал қилиш учун тадқиқот бир неча босқичда ўтказилди:

Тадқиқотнинг I-босқичида олдинги ҳомиладорлик натижаларини, соматик, акушерлик ва гинекологик анамнез маълумотлари, коронавирус

инфекцияси ва ушбу касалликнинг хусусиятларини ўрганиш билан анамнез йиғилган. Барча ҳомиладор аёлларга терапевт билан маслаҳати берилган. Акушерлик текшируви ва лаборатор текширув усуллари - қон ва сийдик умумий таҳлили, онанинг қон гуруҳи ва резус, қон биокимёси ва коагулограмма ҳам ўтказилади. Ушбу анализлар ҳомиладорлик даврида динамик кузатиш мақсадида такрорланган.

Тадқиқотнинг II босқичида ҳомила ривожланишининг прогностик мезонларини аниқлаш учун коронавирус инфекцияси бўлган ҳомиладор аёлларда ҳомила УТТ-доплерометрия каби инструментал ва функционал текширувларлар ўтказилди. Шунингдек, беморнинг ёзма розилигидан сўнг, II ва III триместрдаги баъзи ҳомиладор аёллар ҳомиласининг киндик венасидан қон олиш учун трансабдоминал кордоцентез ўтказилди. Ушбу босқичда касалликнинг пайдо бўлиш вақти ҳам ҳисобга олинган, яъни ҳомиладор аёл ҳозирги ҳомиладорлик пайтида қайси триместрда касал бўлганлиги аниқланди.

III босқичда лаборатор-иммунологик текширувлар ўтказилди. Тадқиқот материали COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда трансабдоминал кордоцентез ёрдамида олинган ҳомила қон зардоби хизмат қилди. Биологик суюқликлардаги асосий иммуноглобулинлар ва цитокинлар даражасини аниқлаш «Human», Германия 2020 тижорат синов тизимлари орқали иммунофермент усули ёрдамида амалга оширилди. Синов тизимлари сендвич усулига асосланган бўлиб, қаттиқ фазада иммунофермент анализи учун индикатор ферменти сифатида хрен пероксидазасидан фойдаланилди. Тўпламлар периферик қон зардобиди ва биологик суюқликларда инсон цитокинларини миқдорий аниқлаш учун мўлжалланган. Ҳар бир чуқурчадаги оптик зичлик «Stat-Fax» (АҚШ) анализаторида орқали иммуноферментн анализ ёрдамида 450 нм тўлқин узунлигидаги микропланшет учун автоматик фотометр ёрдамида ўлчанди.

Коронавирус инфекциясининг оғирлигига қараб, ҳомиладор аёллар 3 гуруҳга бўлинди (1-расм):

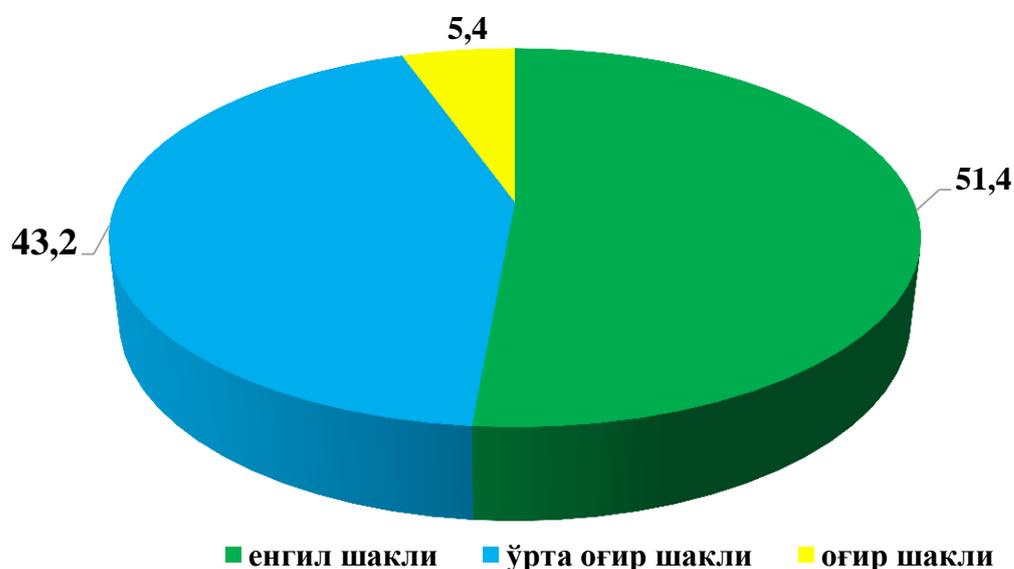
1-гуруҳ касалликнинг енгил даражаси билан оғриган 199 (51,4%) нафар аёлдан иборат;

2-гуруҳ касалликнинг ўрта оғир шакли билан касалланган 167 нафар (43,2%) аёлдан иборат;

3- гуруҳ касалликнинг оғир шакли билан касалланган 21 (5,4%) та аёлдан иборат;

Анамнезда ўткир ёки оғир касалликлар ва ҳолатлар, мия қон айланишининг динамик бузилишлари, қон айланиш етишмовчилиги, юрак нуқсонлари, қандли диабет, обструктив ўпка касалликларининг мавжудлиги тадқиқотлардан четлатиш мезонлари бўлиб хизмат қилди ва улар тиббий сабабларга кўра ҳомиладорликни тўхтатиш учун кўрсатма бўлган. Ҳомиланинг антенатал ўлими ва кўп ҳомиладорлик ташхиси қўйилган ҳомиладор аёллар ҳам тадқиқотдан четлаштирилди. COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёллар ҳомиладорликнинг 22-36 хафталаарида трансабдоминал

доплер текширув учун 3,5 Гц конвекс датчикли эксперт класс VOLUSON E9 (АҚШ) фирмасининг УТТ аппарати оркали текширувдан ўтказилди.



#### **COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда касалликнинг ogirлик даражалари таҳлили (%).**

Трансабдоминал кордоцентез ҳомиладорликнинг 22-34 хафталигидаги ҳомиладор аёлда «эркин қўл» усули билан «VOLUSON-E9» замонавий ультратовуш аппарати ёрдамида битта игна техникаси ёрдамида амалга оширилган. Бунинг учун «B-Braun» «Spinocan» компаниясининг 22G, узунлиги 88 мм бўлган пункцион игнаси ишлатилган. Жараён олдида жарроҳлик майдонини стандарт қайта ишлаш амалга оширилди. Хомила киндик венасидан қон (1,0 мл) олинган. Шундан сўнг, Республика перинатал марказининг клиник лабораториясида дақиқада 5000 минг марта айлантрилиб центрифугаланди, хомила зардоби музлатгичда минус-22С гача музлатилди. Ушбу процедура беморнинг ёзма розилиги олдиндан олинган ҳолда ogirқисизлантиришсиз амалага оширилди. Трансабдоминал кордоцентез давомида (хорионамнионит, плацента ажралиши, киндикдаги гематома ва киндик томирлари тромбози) билан асоратлар кузатилмаган.

Барча иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси инсон иммунологияси ва геномикаси институтининг иммуноцитокинлар лабораториясида ўтказилди. (Инсон иммунологияси ва геномикаси институти директори, академик Т. У. Арипова).

Олинган маълумотлар математик статистика усули билан қайта ишланди. Хусусан, частотани таҳлил қилиш усуллари ( % ), вариацион статистика усуллари (ўртача арифметик (M), стандарт ogirш (σ), standart хато (m) ва бошқалар.), дисперсион анализ (t-мезон), корреляцион таҳлил (жуфт корреляция коэффиценти r). Сезиларли фарқлар  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ да олинган. Клиник материалларни статистик қайта ишлаш «STATISTICA 10.0» статистик дастурий таъминот тўплами, Epi Info 7.2.2.2 статистик дастурий

таъминоти ва «тиббий тадқиқотларда частота ва омил улушининг ишонч ориалиғини ҳисоблаш» дастурий модули (Stud%) ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг учинчи «**Касалликнинг оғирлигига қараб COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларни клиник текшириш натижалари**» бобида коронавирус инфекциясини юқтирган ҳомиладор аёлларнинг частотаси, тузилиши ва перинатал натижалари баҳоланади.

Коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладорлар частотаси ва тузилишини ўрганиш учун биз 2021-2022 йилларда Республика перинатал марказида турли ташхислар билан патология бўлимларига ётқизилган 387 нафар ҳомиладор аёлларнинг туғруқ тарихини таҳлил қилдик.

COVID-19 касалланган беморлари орасида шаҳарда яшовчи 269 (69,5%) ва вилоятда яшовчи 118 (30,5%) ҳомиладор аёллар бор эди. Вилоят аёлларининг асосий улуши Тошкент вилоятига - 192 (71,3%), қолган 77 аёл (28,7%) республиканинг бошқа вилоятларига тўғри келади.

Ёш хусусиятларининг маълумотлари шуни кўрсатадики, таққосланган гуруҳлардаги аёллар асосан фаол репродуктив ёш ҳисобланган 20-34 ёш ориалиғида (80,9%) бўлган. Ёш аёлларнинг минимал сони атиги 2 (0,51%), кеч репродуктив ёшдаги аёллар эса 72 (18,6%) ни ташкил этди.

Коронавирус инфекциясига чалинган аёлларнинг паритети таҳлили шуни кўрсатдики, асосий улуш биринчи ҳомиладорлик билан 134 аёл (34,6%), иккинчи 99 аёл (25,5%) ва 3 ва 4-ҳомиладорлик 44 (11,3%), 5-ҳомиладорлик 11 аёллар (2,9%) тенг бўлган.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда тез-тез соматик патологиялар учраган. Хусусан 228 та анемия (58,9%), 88 та (22,7%) сурункали миокардит шаклидаги юрак хасталиғи ва 82 та семириш (21,1%) ҳолатлари қайд этилган.

Биз ҳомиладорлик физиологик кечаётган 80 нафаар аёлда ва COVID-19 ни турли шакллари бошидан ўтказган 20 нафар аёлда бачадон артерияси, миометрийнинг спирал артериялари, киндик артерияси ва мия ўрта артериясида қон оқимини доплер орқали текширдик. Ушбу томирларда қон оқимининг қуйидаги углеродга қарам параметрлари аниқланди: пулсация индекси (PI), систолик-диастолик нисбат (S/D) ва резистентлик индекси (IR). Томирлардаги қон оқимини баҳолаш халқаро Ҳомила Тиббиёти Жамғармаси (FMF) тавсияларига мувофиқ амалга оширилди ( 1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Коронавирус инфекциясига қараб ҳомиладор аёлларда бачадон артериясида доплерометрия натижалари

Гуруҳлар	S/D	PI	IR
Назорат n=20	1,82±0,03	0,66 ±0,04	0,51±0,02
Енгил кечиши n=30	1,87±0,04	0,70±0,02	0,53±0,05
Ўрта оғир кечиши n=30	2,42±0,12*^	0,87±0,03*	0,70±0,04*^
Оғир кечиши n=20	2,74±0,08*^	1,03±0,09*^	0,80±0,03*^o

Изох: -  $p < 0.05$  кўрсаткичларни назорат гуруҳи билан таққослаганда,  $\wedge$  энгил кечиши гуруҳи билан таққосланганда,  $^{\circ}$ -ўрта оғир кечиши гуруҳи билан таққосланганда

Касаллик оғир кечаётган гуруҳдаги S/D -  $2,74 \pm 0,08$  ни, PI -  $1,03 \pm 0,09$  ва IR -  $0,80 \pm 0,03$  ни ташкил этди ва кўрсаткичларни назорат гуруҳи билан таққосланди ( $p \leq 0,05$ ). Касалликнинг энгил даражаси кечаётган аёлларда кўрсаткичлар мос равишда S/D -  $1,87 \pm 0,04$ , PI -  $0,70 \pm 0,02$  ва IR  $0,53 \pm 0,05$  ни ташкил этди;

COVID-19 нинг ўрта оғирликдаги кечиши кузатилаётган аёлларда мос равишда ушбу кўрсаткичлар  $2,42 \pm 0,12$ ;  $0,87 \pm 0,03$  ва  $0,70 \pm 0,04$  ( $p \leq 0,05$ ) кайд этилди ( 2- Жадвал).

COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёллар киндик артериясида S/D, PI ва IR - соғлом аёлларга қараганда сезиларли даражада ошди, инфекция оғирлигига қараб касалликнинг энгил кечиши мос равишда  $2,44 \pm 0,02$ ,  $0,79 \pm 0,01$  ва  $0,57 \pm 0,03$ , ўртача кечишида  $3,37 \pm 0,16$ ,  $1,05 \pm 0,08$  ва  $0,88 \pm 0,06$  ва оғир кечишида  $3,41 \pm 0,01$ ,  $1,09 \pm 0,05$  ва  $0,99 \pm 0,03$  ( $p \leq 0,05$ ) ни ташкил этди.

## 2-жадвал

### Ҳомиладор аёлларда инфекциянинг оғирлигига қараб ҳомиланинг киндик артериясида доплерометрия натижалари

Гуруҳлар	S/D	PI	IR
Назорат n=20	$2,40 \pm 0,01$	$0,77 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,04$
Энгил кечиши n=30	$2,44 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,03$
Ўрта оғир кечиши n=30	$3,37 \pm 0,16^*$	$1,05 \pm 0,08^{\wedge}$	$0,88 \pm 0,06^{\wedge}$
Оғир кечиши n=20	$3,41 \pm 0,01$	$1,09 \pm 0,05^{\wedge}$	$0,99 \pm 0,03^{\wedge \circ}$

Изох: -  $p < 0.05$  кўрсаткичларни назорат гуруҳи билан таққослаганда,  $\wedge$  энгил кечиши гуруҳи билан таққосланганда,  $^{\circ}$ -ўрта оғир кечиши гуруҳи билан таққосланганда

Шуни таъкидлаш керакки, COVID-19 оғир шаклидан ўтган нафар аёлда ҳомиладорликнинг турли даврларида киндикдаги қон оқимининг критик ҳолати кайд этилган, бу охирги диастолик қон оқимининг нол ёки салбий қийматлари мавжудлигидан далолат беради, шунинг учун биз S/D ҳисобламадик. Ҳисоб-китобларда фақат IR ( $1,01 \pm 0,07$ ) и PI ( $1,06 \pm 0,03$ ) аниқланди.(3- жадвал).

Ҳомиладор аёлда энгил COVID-19 бўлишига қарамай, назорат гуруҳига нисбатан ҳомиланинг мия ўрта артериясида сезиларли ўзгаришлар аниқланмади ( $p > 0,05$ ). Ҳамма натижалар COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомила танасида қон айланишининг компенсацион марказлашувига ишора қилади.

## 3-жадвал

### Инфекциянинг оғирлигига қараб ҳомиладор аёллар ҳомиласининг мия ўрта артериясида доплерометрия натижалари

Гуруҳлар	S/D	PI	IR
Назорат n=20	$3,53 \pm 0,03$	$1,33 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,05$
Энгил кечиши n=30	$3,38 \pm 0,04$	$1,42 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,04$

Ўрта оғир кечиши	n=30	4,02±0,02*	1,66±0,01*	0,91±0,01
Оғир кечиши	n=20	2,81±0,01* <sup>^o</sup>	1,11±0,05*	0,62±0,03* <sup>^o</sup>

Изох: -  $p < 0.05$  кўрсаткичларни назорат гуруҳи билан таққослаганда <sup>^</sup> энгил кечиши гуруҳи билан таққосланганда, <sup>o</sup> - ўрта оғир кечиши гуруҳи билан таққосланганда

Ушбу инфекцияни юқтирган аёлларда патологик ўзгаришларнинг динамикаси аниқ кўринишга эга. Шундай қилиб, COVID-19 ўтказилганда, бачадон-плацента қон айланиши энгил даразад бузилади ва ҳомила қон оқими деярли ўзгармайди, фақат ёмонлашиш тенденциясига эга бўлади. COVID-19 билан касалланганда ҳомила-плацента қон айланиши ҳам ўртача шаклда камаяди, шу билан бирга ҳомиланинг муҳим органларига (шу жумладан унинг миясига) қон таъминоти сақланади. COVID-19 ни оғир шаклини бошидан ўтказган аёлларда, терминал томир ўзанида диастолик қаршилиқ диастолик перфузия босимидан ошиб кетганда ва ҳомиланинг периферик қон томир спазми максимал қийматларга етганда, ҳомиланинг компенсатор имкониятлари тугайди: киндик артериясидаги қон ҳолати ва мия ўрта артерияларида қон оқими критик ҳолатга келиб қолади, бу эса ҳомиланинг антенатал ўлимига олиб келади.

Коронавирус инфекциясининг оғирлигидан қатъи назар, ҳомиладор аёлларда бачадон-плацента қон айланишининг прогрессив пасайиши кузатилади. Ҳомила-плацента қон айланишининг ёмонлашиши бачадон-плацента перфузиясининг пасайиши билан параллел равишда содир бўлади, касалликнинг энгил шаклида қон айланишининг марказлашуви намоён бўлиши бундан мустасно ҳисобланади. Бачадон-плацента-ҳомила қон айланиши бузилишининг энг сезгир кўрсаткичи ўрганилаётган томирларда қаршилиқ индексининг ошиши ҳисобланади.

Ҳомиланинг қон оқимини доплер билан ўрганиш ҳомиланинг бачадон ичида йўқотилишини кардиотокографиядан биров олдинроқ аниқлашга имкон беради.

Ҳомиладорлик даврида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларни 177 таси касалхонага ётқизиш қайд этилган, бу 45,7% ни ташкил қилган. Шунини таъкидлаш керакки, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг анамнезида перинатал йўқотишлар 19 (4,9%) ҳолатда аниқланган.

Ҳомиладорликнинг биринчи ярмидаги асоратлар орасида ривожланмаган ҳомиладорлик кўпинча 49 (12,6%) аёлларда, коронавирус инфекцияси билан касалланиш 44 (11,3%) ҳомиладор аёлларда, ўз-ўзидан ҳомила тушиши ва ҳомиладор аёллар тиббий аборт 39 (10,0%) ҳолатда қайд этилган. COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида учрайдиган асоратлар орасида энг кенг тарқалгани эрта туғруқ бўлиб, бу 13,7% ни ташкил этди. 18,3% ҳолатда оғир преэклампсиянинг юқори даражаси кузатилиши алоҳида еътиборга лойиқдир. Оғир преэклампси оғир COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда энгил шакл билан касалланган гуруҳга қараганда 1,67 кўп учрайди. Коронавирус инфекциясининг ҳар хил шакли бўлган барча гуруҳларда оператив туғруқ частотаси сезиларли даражада фарқ қилмади.

COVID-19 билан касалланган аёллардан жами 387 бола туғилди, улардан 199 нафари биринчи гуруҳда, 167 бола иккинчи гуруҳда ва 21 янги туғилган чақалоқ учинчи гуруҳда эди. Уч гуруҳда ҳам эгизак ёки уч эгизак йўқ эди. Касалхонамизда пенинатал ўлим ҳолатлари бўлмади.

Диссертациянинг тўртинчи « COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда ҳомила туғма гуморал иммун тизимиининг адаптив механизмларидаги ўзгаришларни баҳолаш» бобида биз II ва III триместрда COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда юқумли жараённинг ўртача ва оғир шаклида ҳомиланинг асосий иммуноглобулинлари А, М, G нинг кўрсаткичлари берилган. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар ҳомиласининг туғма цитокин тизимидаги ўзгаришлар ҳам баҳоланди (4- жадвал).

4-жадвал

**COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда акушерлик натижалари**

	Енгил кечиши COVID-19 (n=199)		Ўрта оғир кечиши COVID- 19 (n=167)		Оғир кечиши COVID-19 (n=21)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Эрта туғруқ 22-28 ҳафта	0	0	1	0,59	1	4,77
Эрта туғруқ 28-36 ҳафта	30	15,0	18	10,7	3	14,2
Тезкор туғруқ	169	84,9	158	94,6	17	80,9
Кесарча кесиш	71	35,6	62	37,1	10	47,6
Туғруқни қўзғатиш	14	7,03	10	5,98	0	0
Туғруқ стимуляцияси	4	2,01	2	1,19	0	0
Оғир Презклампсия	34	17,0	31	18,5	6	28,5
Бачадондаги чандиқ	46	39,7	31	18,5	2	9,52

Тадқиқотда Республика перинатал марказида ҳомиладор аёллар патологияси бўлимида стационар даволанган 60 нафар 24-34 ҳафтали ҳомиладор аёл иштирок этди. Ҳомиладорлик пайтида барча ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг иммун ҳолати баҳоланди.

I гуруҳ – (назорат) - ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида физиологик ҳомиладор ва оғир акушерлик ва соматик тарихга эга бўлмаган ҳомиладор аёллар (n=10),

II гуруҳ (асосий)- COVID-19 ўтказган 22 дан 28 ҳафтагача бўлган даврдаги ҳомиладор аёллар (n=30).

III гуруҳ (асосий)- COVID-19 ўтказган 29 дан 36 ҳафтагача бўлган даврдаги ҳомиладор аёллар (n=30).

Тадқиқот натижаларини ҳомиладорликнинг учинчи триместрида таққослаш учун биз адабиёт маълумотларидан фойдаландик, чунки улар чет эл адабиётларида жуда яхши ёритилган.

Асосий гуруҳдаги ҳомила қон зардобдаги IgG ўртача миқдори  $10,52 \pm 1,41$  г/л ни ташкил этди ва бу сезиларли даражада яъни 1,3 баравар кўпдир, бу COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёл фониди гуморал иммунитетнинг ушбу белгисининг ошганлигини кўрсатади. Назорат гуруҳидаги IgG нинг ўртача концентрацияси  $88,04 \pm 0,11$  г/л га тўғри келади. Шунини таъкидлаш керакки, асосий гуруҳдаги IgG нинг максимал қиймати  $26,98$  г/л, минимали эса  $2,51$  г/л ни ташкил этди. Гуруҳдаги жуда катта қийматлар диапазони кўринади, бу ҳомила иммун тизимининг индивидуал иммунореактив хусусиятлари билан боғлиқ. Эҳтимол, чақалоқ онанинг IgG ортиши билан туғилади (5-жадвал).

#### 5-жадвал

##### Ҳомиладаги асосий зардоб иммуноглобулинлари, (M±m)

Кўрсаткич M±m, г/л	Асосий гуруҳ (n=60)	Назорат гуруҳи (n=10)	Фарқларнинг ишончлилиги
IgG	$10,52 \pm 1,41$	$8,04 \pm 0,11$	$p < 0,05^*$
IgA	$1,25 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,16$	$p > 0,05$
IgM	$1,61 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,11$	$p < 0,05^*$

Бизнинг тадқиқотларимизда асосий гуруҳдаги IgA назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада фарқ қилмаганлиги аниқланди.

Асосий гуруҳдаги IgMнинг ўртача миқдори асосий гуруҳда  $1,61 \pm 0,2$  г/л ни, назорат гуруҳида –  $11,02 \pm 0,11$  г/л ни ташкил этди. IgMнинг максимал қиймати  $4,35$  г/л, минимал қиймати эса  $1,84$  г/л га тенг еди. Назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан қондаги IgM концентрациясининг 1,6 баробар ошиши ҳомиланинг гуморал иммунитетининг эрта фаоллигини кўрсатади.

Бундан ташқари, ривожланишнинг турли триместрларида ва юқумли жараённинг оғирлигига қараб ҳомиладаги асосий зардоб иммуноглобулинларининг таркиби ўрганилди (6-жадвал).

#### 6-жадвал

##### Ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида COVID-19 дан ўтказган она ҳомиласининг асосий зардоб иммуноглобулинлари (M±m)

Кўрсаткич M±m, г/л	Ўрта оғир кечиши COVID-19	Оғир кечиши COVID-19	Назорат гуруҳи
IgG	$4,85 \pm 1,53^*$	$7,26 \pm 1,32^{*\wedge}$	$3,17 \pm 0,23$
IgA	$0,88 \pm 0,16$	$1,21 \pm 0,11^{*\wedge}$	$0,82 \pm 0,14$
IgM	$1,74 \pm 0,14^*$	$1,92 \pm 0,33^*$	$0,95 \pm 0,42$

Эслатма: \* - ўрганилаётган гуруҳлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги ( $p < 0,05$ )

COVID-19 оғир шакли билан касалланган аёллар гуруҳидаги ҳомилада ўртача IgG миқдори ўрта оғирликдаги касаллик кўрсаткичларига нисбатан

1,5 баравар, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,3 баравар сезиларли даражада ошди. Бу иккинчи триместрда COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёл фонида юқумли жараён учун масъул бўлган носпецифик гуморал омилнинг кўпайишини кўрсатади.

Ҳомилада IgA индекси ўрта оғирликдаги касаллик кўрсаткичларига нисбатан 1,4 баробар, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан эса 1,5 баробар ошди. Иккинчи триместрда касалликнинг оғир шакли билан касалланган гуруҳдаги IgA нинг ўртача онцентрацияси  $1,21 \pm 0,11$  г/лни ташкил этди.

Назорат гуруҳидаги ҳомидаларда IgM миқдори  $0,95 \pm 0,42$  г/лни, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг ҳомидаларида эса 2 баравар кўплиги аниқланди. Иккинчи триместрда касалликнинг ўртача оғир шакли билан касалланган гуруҳдаги IgM концентрацияси  $1,92 \pm 0,33$  г/лни ташкил этди.

Бундан ташқари, юқумли жараённинг оғирлигига қараб, ҳомиладорликнинг учинчи триместридаги ҳомиладаги асосий зардоб иммуноглобулинларининг таркиби ўрганилди. Маълумотлар 7-жадвалда келтирилган.

#### 7-жадвал

#### Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида COVID-19 билан касалланган она ҳомиласининг асосий зардоб иммуноглобулинлари ( $M \pm m$ )

Кўрсаткичлар $M \pm m$ , г/л	Ўрта оғир кечиши COVID-19	Оғир кечиши COVID-19	Меъёрий маълумотлар
Имуноглобулин G	$9,74 \pm 1,23^{*\wedge}$	$11,68 \pm 1,21^{*\wedge}$	$8,57 \pm 1,32$
Имуноглобулин A	$1,34 \pm 0,23$	$1,52 \pm 0,12$	$1,30 \pm 0,33$
Имуноглобулин M	$1,68 \pm 0,23^*$	$1,79 \pm 0,15^*$	$1,45 \pm 0,24$

Изоҳ: - \* - ўрта оғир кечиши гуруҳи билан таккосланганда,  $\wedge$  - оғир кечиши гуруҳи билан таккосланганда

COVID-19 оғир шакли фонида ҳомиладаги IgG миқдори норматив маълумотларга нисбатан сезиларли даражада ошди ва ўртача оғирликдаги касаллик кўрсаткичлари ишончсиз. Бундан ташқари, оғир ҳолатларда ушбу маркер ўртача оғирликдаги касаллик кўрсаткичларига нисбатан 1,2 баравар ва меъёрий маълумотларга нисбатан 1,4 баравар ошди. Бу эса ўз навбатида она инфекцияси ва ҳомила қонида G иммуноглобулинлари айланиши билан онада онанинг ўзига хос иммунитетини шаклланишнинг аксидир, чунки IgG плацента тўсиғидан кириб боради.

COVID-19 оғир шакли фонида оналарда билан ҳомиладаги ўртача IgG миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, у нормал ва ўртача оғирликдаги касаллик шакли кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ошмаган.

COVID-19 оғир шакли билан оғриган ҳомиладор аёлларда IgM миқдори норматив маълумотларга нисбатан 1,3 баравар сезиларли даражада ошди, бу гуруҳдаги IgMнинг ўртача концентрацияси  $1,79 \pm 0,15$  г/лни ташкил этди, бу она ва ҳомилага юқадиган инфекциянинг акси бўлиб ҳисобланади.

Шунингдек, тадқиқотда ҳомиланинг периферик қон зардобда, ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида ҳомиланинг туғма неспецифик хужайравий иммунитетининг, иммун тизимининг асосий про - ва яллиғланишга қарши цитокинларининг концентрациясини ўрганилди (8 жадвал).

### 8-жадвал

#### Иккинчи триместрдаги асосий ҳомила цитокинлари (M±m)

Кўрсаткичлар M±m, г/л	Ўрта оғир кечиши COVID-19	Оғир кечиши COVID-19	Меъёрий маълумотлар
Интерлейкин-1β	24,33 ± 1,44*	54,61 ± 2,42*^	5,81 ± 1,47
Интерлейкин-18	42,5 ± 11,45*	131,5 ± 22,1*^	12,5 ± 1,83
Интерлейкин-4	13,1 ± 1,51*	25,1 ± 2,91*^	6,21 ± 1,33
Интерлейкин-6	12,64 ± 2,15*	19,4 ± 1,27*^	7,32 ± 1,39

Эслатма: \* - ўрганилаётган гуруҳлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги (p < 0.05)

COVID-19 оғир шаклида ҳомилада IL-1β -нинг ўртача миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда сезиларли даражада 9 баравар ошди. COVID-19 нинг ўрта оғир шакли кўрсаткичлари билан таққослаганимизда эса IL-1β нинг 4 баравар кўпайганлиги аниқланди. Иккинчи триместрда ҳомила прояллиғланиш кўрсаткичи кўп функцияли IL-1β-нинг ўсиши ҳомила иммунитет тизимининг онанинг патоген омилларига биринчи ҳимоя жавобини кўрсатади.

Оғир коронавирус инфекцияси фонида ҳомиладаги IL-18 таркиби назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан сезиларли даражада 11 баравар ошди. Ва ўрта оғир шакли кўрсаткичлари билан таққослаганимизда, IL-18 нинг 3,4 баравар кўпайиши аниқланди.

COVID-19 оғир шаклида ҳомилада IL-1β -нинг ўртача миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда сезиларли даражада 9 баравар ошди. COVID-19 нинг ўрта оғир шакли кўрсаткичлари билан таққослаганимизда эса IL-1β нинг 4 баравар кўпайганлиги аниқланди. Иккинчи триместрда ҳомила прояллиғланиш кўрсаткичи кўп функцияли IL-1β-нинг ўсиши ҳомила иммунитет тизимининг онанинг патоген омилларига биринчи ҳимоя жавобини кўрсатади.

Оғир коронавирус инфекцияси фонида ҳомиладаги IL-18 таркиби назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан сезиларли даражада 11 баравар ошди. Ва ўрта оғир шакли кўрсаткичлари билан таққослаганимизда, IL-18 нинг 3,4 баравар кўпайиши аниқланди.

Инфекциянинг оғир шакли бўлган ҳомилада IL-4 концентрацияси назорат маълумотларига нисбатан сезиларли даражада 4 баравар ошди. Ва ўрта оғир шакли кўрсаткичлари билан таққослаганимизда IL-4 нинг 2 баравар кўпайиши аниқланди. Ҳомила семиз хужайралари томонидан яллиғланишга қарши IL-4 нинг гиперпродукцияси, эҳтимол, бегона антигенга аллергик реакция бўлиб ҳисобланади.

COVID-19 оғир шакли билан касалланган ҳомилада ИЛ-6 индекси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада 2,65 баравар ошди ва ўрта оғир шакли кўрсаткичлари билан таққослаганимизда ИЛ-6 нинг сезиларли ўсиши 1,7 баравар аниқланди. Яллиғланишининг ўткир босқичида энг муҳим кўрсаткичлардан бири ҳисобланган ИЛ-6 нинг ортиқча бўлиши ва унинг аутоиммун реакцияси сабабли тўқималарга зарар етказиши мумкин.

Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида ҳомиланинг туғма ҳужайравий иммунитетини тизимининг асосий про - ва яллиғланишга қарши цитокинларини ўрганиш натижалари 9-жадвалда кўрсатилган.

COVID-19 нинг оғир шакли фонида ҳомилада ИЛ-18 нинг ўртача миқдори сезиларли даражада ўрта оғирликдаги кўрсаткичларга нисбатан 2,25 баравар ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада 1,5 баравар ошди. Ҳомилада ИЛ-18 миқдорини касалликнинг ўртача оғирликдаги шакли ва меъёрий маълумотлар билан таққослаганда сезиларли ўсиш, 1,5 баравар аниқланди. ИЛ-18 прояллиғланиш цитокинларга ва ИЛ-1 оиласига тегишли. Унинг ўсиши гамма интерферон ишлаб чиқарилишга ёрдам беради.

### 9-жадвал

#### Учинчи триместрдаги асосий ҳомила цитокинлари, (M±m)

Кўрсаткичлар M±m, г/л	Ўрта оғир кечиши COVID-19	Оғир кечиши COVID-19	Меъёрий маълумотлар
Интерлейкин-1β	4,62 ± 1,26	5,12 ± 1,33	3,53 ± 1,92
Интерлейкин-18	3,45 ± 1,05	7,75 ± 1,44*^	5,13 ± 1,21
Интерлейкин-4	3,72 ± 1,57	8,22 ± 1,31*^	5,11 ± 1,04
Интерлейкин-6	2,44 ± 1,65	7,42 ± 1,33*^	3,70 ± 1,15

Эслатма: \* - ўрганилаётган гуруҳлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги (p < 0.05)

Оғир коронавирус инфекцияси фонида ҳомиладаги ИЛ-4 индекси ўрта оғирликдаги кўрсаткичларга нисбатан 2,2 баравар ва меъёрий маълумотларга нисбатан 1,6 баравар сезиларли даражада ошди.

Касалликнинг оғир кечиши бўлган ҳомилада ИЛ-6 ўрта оғирликдаги кўрсаткичларга нисбатан 3 баравар ва меъёрий кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада 2 бараварга ошди.

Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда, ушбу атамаларда ҳомиланинг адаптив гуморал механизмларидаги ўзгаришларни ўрганиш муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга эканлиги кўринади. Олинган натижалар катта илмий қизиқиш уйғотади ва цитокин тизимининг перинатал давр патологиясига таъсирини ўрганиш керак деган хулосани келтириб чиқаради.

### ХУЛОСАЛАР

1. Касалхонага ётқизилган 387 нафар ҳомиладор аёлнинг 23,8% биринчи триместрда, 49,9% ҳомиладор аёллар иккинчи триместрда ва қолган 26,3%

ҳомиладор аёллар учинчи триместрда COVID-19 билан касалланган. Оғирлик даражасига кўра, аёлларнинг 51,4% енгил шакл билан, 43,2% ўртача оғирликдаги шакли билан ва 5,4% касалликнинг оғир шакли билан касалланган эди. Ҳомиладор аёлларнинг экстрагенитал касалликлардан камқонлик (58,9%), юрак касалликлари ва сурункали миокардит (22,7%), семириш (21,1%) энг кенг тарқалган. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда акушерлик асоратларидан энг кўп учрайдиганлари эрта туғруқ 13,7% ни ва оғир преэклампсиянинг юқори даражаси 18,3% ни ташкил этди. COVID-19 оғир шакли билан касалланган ҳомиладор аёлларда 22-28 ҳафтада эрта туғруқ ҳолатлари COVID-19 енгил шакли билан касалланган ҳомиладор аёлларга қараганда 19 баравар кўплиги кузатилди.

2. Допплерометрия маълумотларига кўра, COVID-19 нинг енгил шаклида бачадон-плацента қон айланиши лекин ҳомила қон оқими деярли ўзгармайди. Ҳомиладор аёлларда ўтказилган COVID-19 нинг ўртача оғир шаклида ҳомила миясида қон оқимининг сақланиб қолиши билан ҳомила-плацента қон айланиши камаяди. COVID-19ни оғир шаклини бошидан ўтказган аёлларда, терминал томир ўзагида диастолик қаршилик диастолик перфузия босимидан ошиб кетганда ва ҳомиланинг периферик қон томир спазми максимал қийматларга етганда, киндик артерияларида қон оқимининг ҳолати ва мия ўрта артерияси критик ҳолатга келади.

3. Иккинчи триместрда оғир COVID-19 фонида ҳомила IgG назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,3 баравар ошди. Бу ўсиш IgGнинг плацента орқали кириб бориши билан боғлиқ. Иккинчи триместрда оғир COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомила IgM назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2 баробар, учинчи триместрда эса меъерий маълумотларга нисбатан 1,3 баробар ортади. Ҳомила IgG антигенни зарарсизлантириш учун ҳомиланинг ўзи томонидан плазма иммун ҳужайралари томонидан ишлаб чиқарилади. Иккинчи триместрда онанинг COVID-19 билан касалланиши ҳомилада IgA назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада 1,5 баравар ошди. Иккинчи триместрда ҳомила IgA нинг кўпайиши вирусни зарарсизлантириш учун ҳомиланинг биринчи ҳимоя чизиғи билан боғлиқ ва бу она томонидан юқтирилган инфекциянинг акси бўлиб ҳисобланади.

4. Иккинчи триместрда оғир COVID-19 фонида ҳомилада IL-1 $\beta$  ва IL-18 9 ва 11 баробар ошди, худди шундай IL-4 ва IL-6 нинг миқдори нормага нисбатан 4 ва 2,65 баравар ошди. Учинчи триместрда оғир COVID-19 фонида ҳомилада IL-18, IL-4 ва IL-6 кўрсаткичлари меъерий кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 1,5, 1,6 ва 2 баравар ошди. Иккинчи триместрда COVID-19 билан касалланган оналар ҳомиласида прояллийланиш ва яллийланишга қарши цитокинлари даражаси ҳомиладорликнинг учинчи триместрига қараганда юқорилиги кузатилди. Иккинчи триместрда ҳомиланинг прояллийланиш даракчиси кўп функцияли IL-бета қийматининг ошиши ҳомила иммун тизимининг онанинг патоген омилларига нисбатан биринчи ҳимоя жавобини кўрсатади. Ҳомила семиз ҳужайралари томонидан яллийланишга қарши IL-4 нинг гиперпродукцияси кузатилиб, бегона

антигенга аллергик реакция ҳисобланади. Ҳомиланинг ИЛ -6 яллиғланишининг ўткир босқичининг энг кўрсаткичи бўлиб, унинг ортиқча бўлиши аутоиммун реакцияси сабабли тўқималарга зарар етказиши мумкин. ИЛ -18 прояллиғланиш цитокинларга ва ИЛ -1 оиласига тегишли. Унинг кўпайиши гамма интерферон ишлаб чиқаришга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2024.Tib.93.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**СОБИРОВ ФУРКАТ НИГМАТУЛЛАЕВИЧ**

**АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЁННОГО  
ИММУНИТЕТА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени доктора философии (phd) по  
медицинским наукам

**Бухара – 2024**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2023.1.PhD/Tib3265

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

Научный руководитель:

Жабборов Улугбек Узокович  
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Каримова Нилуфар Набиджановна  
доктор медицинских наук, доцент

Зуфарова Шахноза Олимжоновна  
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Таджикский государственный  
медицинский университет имени  
Абуали ибни Сино

Защита диссертации состоится « 5 » марта 2024 г. в 13<sup>30</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2024.Tib.93.02. при Бухарском государственном медицинском институте. (Адрес: 200118, г.Бухара, Гиждуваний, №23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50, веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться на Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 45). (Адрес: 200118, г.Бухара, Гиждуваний, №23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50, веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Автореферат диссертации разослан « 12 » февраля 2024 г.  
(Протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года)



Д.Т.Ходжиева

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

Н.Ш. Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время весь мир охвачен пандемией, которая несет глобальную угрозу человечеству. Одним из наиболее противоречивых и неизученных аспектов проблемы COVID-19 остаются эпидемиология и течение новой коронавирусной инфекции у беременных. Во время COVID-19 пациенты сталкиваются с цитокиновым штормом – мощной воспалительной реакцией организма, которая является патологическим фактором, вызывающим развитие тромбозов, воспаление сосудов и другие проблемы для жизненно важных органов «...В связи с эпидемией Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлена чрезвычайная ситуация международного значения в области здравоохранения, а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие...»<sup>1</sup>.

Во всем мире накоплена информации о проявлениях инфекционного процесса у беременных при заражении SARS-CoV-2 – новым пандемическим коронавирусом, вызывающим COVID-19. Актуальность и необходимость изучения этих проблем совершенно очевидна, так как изучение патогенетических механизмов развития различных осложнений при беременности и в послеродовом периоде позволит выяснить влияние COVID-19 на течение беременности и послеродового периода. Поэтому необходима методика исследования неврологических нарушений в послеродовом периоде у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию. Беременные женщины с COVID-19 по сравнению с беременными без COVID-19 чаще рожают преждевременно и имеют повышенный риск материнской смертности и госпитализации в отделение интенсивной терапии. Их дети с большей вероятностью будут помещены в неонатальное отделение.

В нашей стране реализуются комплексные широкомасштабные программы по раннему выявлению, качественной диагностике и лечению неврологических заболеваний у беременных и родильниц, в частности одной из основных задач современного здравоохранения является «...проведение комплексных мер по коренному улучшению качества и расширению спектра высокотехнологичной специализированной помощи больным с заболеваниями иммунной системы...»<sup>2</sup>.

Постановление предполагает активное внедрение в систему специализированной медицинской помощи достижений современной научно-исследовательской деятельности по всем направлениям медицины. Для предотвращения распространения COVID-19 в Республике Узбекистан 19 марта 2020 года был принят Указ Президента от № ПФ-5969 «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия на отрасли экономики коронавирусной пандемии и глобальных кризиса явлений» и 23

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected: interim guidance. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed Jan. 20,2020.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

марта была принято Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан № 176 “О дополнительных мерах против распространения коронавирусной инфекции“ и постановление от 10 ноября 2020 № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения » и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, поставленных в этом и других нормативных документах, связанных с данной деятельностью.

**Соответствие исследования основным приоритетным 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.** Текущая пандемия, вызванная COVID-19, – серьезная проблема в области общественного здравоохранения, особенно опасная для уязвимых групп населения. Беременные и новорожденные представляют группу высокого риска во время вспышек инфекционных заболеваний осложняющимися патологиями дыхательных путей и неврологическими патологиями. (Wang C. et al., 2020; Schwartz D.A., 2020).

Во многих работах обсуждаются особенности течения инфекции у беременных и организация медицинской, в том числе акушерской помощи беременным, роженицам и родильницам с этим заболеванием, показания госпитализации в стационар, возможности проведения и показания к этиотропной терапии (Wu Y, Zhang C, Liu H, et al., 2020; Rayner C., Lokugamage A., Molokhia M., 2020).

В Узбекистане изучаются патогенетические механизмы развития осложнений беременности и родов после различных вирусных инфекций, в том числе и после COVID-19, с точки зрения отечественных авторов (Абдуллаева Л.М. и соав.,2019)

Большинство ученых нашей страны работают над изучением инфекционного процесса у беременных, перенесших SARS (Severe acute respiratory syndrome)-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) а также влияние пандемии COVID-19 на течение беременности и послеродового периода (Насритдинова Ш.И., Ихтиярова Г.А. и соавт., 2021).

По сравнению с беременными женщинами без COVID-19, у женщин с этим заболеванием были повышены шансы материнской смерти (ОШ=2,85, (1,08-7,52)), необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ=18,58, (7,53-45,82)) и преждевременных родов (ОШ=1,47, (1,14-1,91)). Шансы на госпитализацию в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОШ=4,89, (1,87-12,81)) были выше у детей, рожденных от матерей с COVID-19, по сравнению с детьми без COVID-19 (Щеголев А.И. с соав.,2019).

В настоящее время не освящены вопросы врождённого иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 на их перинатальные исходы,

что направлено на улучшение качества жизни беременных с COVID-19 и профилактике осложнений беременности и родов у таких женщин. В доступной нам литературе есть сведения о некоторых исследованиях в этой области, чаще всего описательных, однако отсутствует информация о состоянии иммунной системы плода, их иммуноглобулиновый и цитокиновый профиль перенесших COVID-19, хотя очевидно, что исследование адаптационных механизмов иммунной системы плода необходимо при беременности на фоне COVID-19.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте в рамках плана научно-исследовательских работ (05.2021 PhD 117) на тему «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19 (2022-2026 гг.)»

**Цель исследования:** изучить показатели врожденного иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 с использованием высоких фетальных технологий в зависимости от клинического течения заболевания.

**Задачи исследования:**

провести анализ течения постковидного периода у беременных, перенесших COVID-19, и влияние данной инфекции на их акушерские исходы;

оценить доплерометрические показатели плода у беременных, перенесших COVID-19;

определить основные иммуноглобулины плода взятые путём кордоцентеза у беременных, перенесших COVID-19;

изучить цитокиновый статус плода, у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Объект исследования.** В работе представлен анализ результатов исследования 60 беременных, перенесших COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением данного заболевания во II и в III-триместре срока гестации, которые госпитализированы в Республиканском перинатальном центре за 2021 и 2022 год. Контрольную группу составили 10 здоровых беременных также во втором триместре срока гестации.

**Предмет исследования** – кровь из вены пуповины плода взятые путём трансабдоминального кордоцентеза у беременных, перенесших COVID-19 во втором и в третьем триместре гестации.

**Методы исследования.** В работе использованы клинические, инструментальные (доплерометрия и трансабдоминальный кордоцентез), иммунологические (исследование иммуноглобулинов и цитокинов из вены пуповины плода) и статистические методы исследования с учетом принципов и основ доказательной медицины.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определены показатели врожденного гуморального иммунитета плода в зависимости от тяжести заболевания у беременных, инфицированных COVID-19;

у женщин с COVID-19 определяли основные показатели иммуноглобулина плода в разные сроки беременности;

обоснована цитокиновая карта плода у беременных, перенесших тяжелую степень коронавирусной инфекции;

было доказано, что при тяжелом течении COVID-19 наблюдается резкое повышение уровня IL-18, IL-1  $\beta$ , IL-11, IL-4 и 6 у плода во II и III триместрах беременности, в 9 раз выше, чем в контрольной группе, повреждение тканей, вызванное аутоиммунными процессами у плода, и преждевременные роды.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

во II-триместре гестации увеличивается синтез иммуноглобулинов плодом за счет IgG и IgM, которые являются результатом иммунологического ответа плода. Повышение IgG у плода является отражением перенесенной инфекции матерью, формированием материнского специфического иммунитета у неё, так как IgG проникает через плацентарный барьер;

уровень провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления у плода от матерей с перенесенным COVID-19 достоверно превышает аналогичные показатели плода. Причем повышение цитокинов, относящихся к разным фазам динамики патологического процесса, позволяет судить об антигенной стимуляции организма плода еще в утробе матери;

разработаны и внедрены в практическое здравоохранение прогностические иммунологические критерии развития врожденного иммунитета плода и осложнений беременности на основании иммунологических маркеров плода, у беременных перенесших COVID-19.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованием современных методов и подходов в исследовании, согласованностью теоретических данных с полученными результатами, методологическая точность обследований, адекватностью количества пациентов, основанная на общеклинических, иммунологических, акушерских и статистических методах исследования, сравнением результатов исследований с международными и отечественными исследованиями на основании согласованных инструкций.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования заключается в расширении уровня теоретических и практических знаний для проведения углубленных исследований в будущем в республике формирования различных осложнений у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию.

В крови плодов у беременных, перенесших COVID-19, отмечается увеличение уровня активности IgG и IgM в 2,3 раза и 2 раза по сравнению данными контрольной группой во II и в III- триместре. Выявлено что повышение IgG у плода является отражением перенесенной инфекции матерью, так как IgG проникает через плацентарный барьер плоду. Тогда как

повышение IgM свидетельствует об активации собственного гуморального неспецифического иммунитета плода.

У плодов от беременных, перенесших COVID-19 в различной форме, отмечены изменения функционального состояния иммунной системы, активности показателей как иммуноглобулинов, так и цитокинов, и их взаимосвязь, раскрывают новые аспекты патогенеза данной патологии у плода.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что представляется возможность использовать методологические подходы к интерпретации результатов, выявляемых различные нарушения, а также иммунологические показатели, параметры как гуморального, так и клеточного звена плодов у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Внедрение результатов исследования:** на основе полученных научных результатов по улучшению перинатальных исходов у беременных перенесших коронавирусную инфекцию с использованием высокотехнологических фетальных операций таких как трансабдоминальный кордоцентез разработаны и внедрены:

методические рекомендации «Показатели гуморального иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/47 от 09 января 2023г.). Данные методические рекомендации позволили изучить показатели гуморального иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 и определить тактику ведения, снизить осложнения беременности, связанные с высокими факторами риска.

Полученные результаты исследования, направленного на повышение по улучшению перинатальных исходов у беременных перенесших COVID-19, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику отделения патологии беременных Республиканского перинатального центра, Ташкентского городского и Бухарского областного перинатального центра (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-д/27 от 10.01.2023 г.). Внедрение результатов исследования позволило впервые внедрить фетальные технологии, а также изучить адаптационные механизмы плода у беременных, перенесших COVID-19.

впервые изучены показатели врождённого гуморального и клеточного иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 в зависимости от степени тяжести перенесённого заболевания и по приказу Республиканского Перинатального центра (№ 22 и-и/1 от 01.02.2023г.) внедрена в клиническую практику РПЦ, Ташкентского городского и Бухарского областного перинатального центра. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:

показатели гуморального врождённого и клеточного иммунитета, показатели IgG и Ig M в крови плода у беременных, перенесших COVID-19, служат для прогноза и профилактики перинатальных осложнений.

Кроме этого во II-триместре содержание IL-1 $\beta$  и IL-18, у плода на фоне перенесённого тяжелого течения COVID-19 было достоверно повышено в 9 и

в 11 раз, а содержание IL-4 и IL-6 у плода также было повышено в 4 и в 2,65 раз по сравнению с данными контрольной группы. Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем: затраты на изучение показателей врождённого иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 в амбулаторных условиях, и сэкономили средства на госпитализации: сумма оплаты 1 дня пребывания в стационаре составляет 223 500 сум; (общая экономическая эффективность составила 447000 сум на 1 больную). Заключение: при использовании лабораторного изучения показателей врождённого клеточного иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19, позволило сэкономить бюджетных средств на 447000 сум и внебюджетных средств на 269 000 сум на одну пациентку.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 3 научно-практических конференциях, в том числе, 2 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них: 8 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций. Также опубликовано 3 тезисов (все из них за рубежом). Получен патент на изобретение в Агентстве интеллектуальной собственности при министерстве Юстиции Республики Узбекистан «Способ диагностики иммунодефицитного состояния плода у беременных перенесших COVID-19» Рег.номер № IAP 7579 от 05.09.2023г.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 151 источника (из них 32 источника с русскоязычной версией и 119 источников из дальнего зарубежья). Работа иллюстрирована 12 таблицами и 6 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах, структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о состоянии врождённого иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 (обзор литературы)**» приведен аналитический обзор литературы,

где проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований. Особое внимание уделялось иммунным реакциям матери и плода у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, цитокинам на фоне инфицирования SARS-CoV-2 у беременных женщин, иммунопатогенетическим изменениям в организме беременной и плода. Инфекция SARS-CoV-2 во время беременности в первую очередь вызывает специфические материнские воспалительные реакции на периферии и на границе между матерью и плодом, причем последние регулируются Т-клетками и макрофагами. Материнская инфекция SARS-CoV-2 также была связана с цитокиновым ответом в неонатальном кровотоке без ущерба для клеточного иммунного репертуара. Более того, инфекция SARS-CoV-2 во время беременности не влияла на воспалительные реакции плода в плаценте и не индуцировала повышенный уровень IgM в пуповинной крови. SARS-CoV-2 не был обнаружен в плацентах инфицированных женщин, а стерильность плаценты не была нарушена этим вирусом. Это исследование дает представление об иммунных реакциях матери и плода, вызванных SARS-CoV-2, и еще раз подчеркивает редкость плацентарной инфекции.

Во второй главе диссертации **«Материалы, методы обследования беременных, перенесших COVID-19»** дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Работа выполнена в Республиканском перинатальном центре (директор - д.м.н. Уринбаева Н.А.). Для изучения частоты и исходов патологического течения беременности при COVID-19 проведен анализ 4966 историй родов беременных, госпитализированных на лечение в отделения патологии беременных и родивших в Республиканском перинатальном центре с различными диагнозами в период 2021-2022 годы.

Анализ историй родов женщин, поступавших в РПЦ на родоразрешение, показал, что 387 (7,8%) женщин были беременные перенесли коронавирусную инфекцию с различной степенью тяжести. Из них 92 беременные (23,8%) переболели в I-триместре, 193 беременных (49,9%) перенесли коронавирусную инфекцию во II-триместре, а остальные 102 беременных перенесли COVID-19 в III-триместре (26,3%). Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов:

На I-этапе исследования проводили сбор анамнеза с изучением исходов предыдущих беременностей, данные соматического, акушерского и гинекологического анамнеза, перенесённой коронавирусной инфекции, изучение особенностей течения данного заболевания, то есть в какой форме она болела. Все беременные консультировались терапевтом. Также проводился акушерский осмотр и комплекс лабораторных методов исследования - общий анализ крови и мочи, группа и резус крови матери, биохимия крови и коагулограмма. Данные анализы повторялись в течение всей беременности с целью динамического наблюдения.

На II-этапе исследования беременным с перенесенной коронавирусной инфекцией для определения прогностических критериев развития плода были проведены инструментально-функциональные исследования такие как

УЗИ-доплерометрия плода. Также после информационно письменного согласия пациентки некоторым беременным во II и в III-триместре проводили трансабдоминальный кордоцентез с целью забора крови из вены пуповины плода. На данном этапе учитывались и сроки появления заболевания, то есть в каком триместре беременная болела настоящей беременностью.

На III-этапе проведено лабораторно-иммунологическое исследование. Материалом исследования служила сыворотка крови плода, взятая путем трансабдоминального кордоцентеза у беременных женщин, перенесших COVID-19. Определение уровня основных иммуноглобулинов и цитокинов в биологических жидкостях проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Human», Германия 2020. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови и в биологических жидкостях. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США).

В зависимости от перенесенной тяжести коронавирусной инфекции беременные были разделены на 3 группы (рис.-1):



**Рис. 1. Степень тяжести перенесенного заболевания (%)**

- 1-группу составили 199 женщин (51,4%) с легким течением заболевания;
- 2-группу составили 167 женщин (43,2%) со средним течением;
- 3-группу составили 21 женщин (5,4%) с тяжёлым течением заболевания;

Критериями исключения из исследований явились наличие в анамнезе острых или тяжелых заболеваний и состояний, динамических нарушений мозгового кровообращения, пороки сердца, осложнившиеся недостаточностью кровообращения, сахарного диабета, обструктивных заболеваний легких, которые являлись показанием для прерывания

беременности по медицинским показаниям. Исключены из исследования также беременные с установленным диагнозом антенатальная гибель плода и многоплодной беременностью.

Беременным перенесших COVID-19 Допплерометрическое исследование плода проводилось на УЗИ аппарате фирмы VOLUSON E9 (США) экспертного класса с использованием конвексных датчиков 3,5 Гц для трансабдоминального исследования на сроке 22-36 недели беременности.

Трансабдоминальный кордоцентез проводили беременный в сроке от 22х до 34-недель гестации по одноигольной методике с помощью современного ультразвукового аппарата «VOLUSON-E9» экспертного класса проводился методом «свободной руки». Использовалась пункционная игла фирмы «B-Braun» «Spinocan» размером 22G, длиной 88мм. Перед процедурой производили стандартную обработку операционного поля. Забор крови плода осуществлялся из вены пуповины (1,0 мл). После чего в клинической лаборатории Республиканского Перинатального Центра проводили цетрофугирование 5000 тысяч оборот в минуту, сыворотку плода замораживали до минус-22С в морозильнике. Данная процедура выполнялась без обезболивания с заранее взятым информационном письменном согласием пациентки. При трансабдоминальном кордоцентезе осложнений (хориоамнионит, отслойка плаценты, гематома пуповины и тромбоз сосудов пуповины не отмечалось).

Все иммунологические исследования проводили в лаборатории иммуно-цитокинов Института иммунологии и геномики человека АН РУз. (директор института иммунологии и геномики человека акад. Т.У. Арипова).

Полученные данные обрабатывали методом математической статистики. В частности, методы частотного анализа (%), методы вариационной статистики (среднеарифметическое (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), стандартная ошибка (m) и т.д.), дисперсионный анализ (t-критерий), корреляционный анализ (коэффициент парной корреляции r). Достоверными различия принимались при  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ . Статистическая обработка клинического материала были произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», статистического программного приложения Epi Info 7.2.2.2 и Программного модуля «Расчет доверительного интервала частоты и доли фактора в медицинских исследованиях» (Stud%).

В III главе **«Результаты клинического обследования беременных, перенесших COVID-19 в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания»** дана оценка частоте, структуре и перинатальным исходам у беременных перенесших коронавирусную инфекцию.

Для изучения частоты и структуры беременности при коронавирусной инфекции нами проведен анализ 387 историй родов беременных, госпитализированных в отделения патологии беременных и родивших в Республиканском перинатальном центре с различными диагнозами за 2021-2022 года.

Среди переболевших COVID-19, проживающих в городе, было 269 (69,5%), а проживающих в области - 118 (30,5%) беременных. Основная доля областных женщин пришлась на Ташкентскую область – 192 (71,3%), а остальные 77 женщин (28,7%) были из других регионов республики.

Данные возрастной характеристики показывают, что женщины сравниваемых групп находились преимущественно в возрастном интервале 20-34 лет (80,9%), характеризующемся как активный репродуктивный возраст. Юных женщин было минимальное количество всего 2 (0,51%), тогда как, женщин позднего репродуктивного возраста было достоверно больше, что составило 72 (18,6%).

Анализ паритета женщин перенесших коронавирусную инфекцию выявил, что основную долю составили 134 женщины (34,6%) с первой беременностью, по 99 женщин (25,5%) имели вторую и третью беременность одинаково, у 44 (11,3%) беременность была 4-й, у 11 (2,9%) женщин – 5-й по счёту.

Из соматической патологии часто у беременных, перенесших COVID-19, встречалась анемия 228 случаев (58,9%), заболевания сердца в виде хронического миокардита 88 случаев (22,7%) и ожирение 82 случая (21,1%).

Нами было проведено доплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии, спиралевидных артериях миометрия, артерии пуповины и средней мозговой артерии у 20 женщин с физиологическим течением беременности и у 80 женщин, перенесшие COVID-19 в различной форме. (таб. 1).

**Таблица 1.**

**Допплерометрия в маточной артерии у беременных, в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции**

Группы		S/D	PI	IR
Контроль	n=20	1,82±0,03	0,66 ±0,04	0,51±0,02
Легкое течение	n=30	1,87±0,04	0,70±0,02	0,53±0,05
Среднее течение	n=30	2,42±0,12	0,87±0,03*	0,70±0,04*
Тяжёлое течение	n=20	2,74±0,08*	1,03±0,09*	0,80±0,03*

Примечание: – p <0,05 при сравнении показателей с контрольной группой.

Определяли следующие углозависимые показатели кровотока: пульсационный индекс (PI), систоло-диастолическое отношение (S/D) и индекс резистентности (IR) в указанных сосудах. Оценку кровотока в сосудах проводилось согласно рекомендациям международного Фонда Медицины Плода (FMF).

В группе с тяжёлым течением S/D составило - 2,74±0,08, PI - 1,03±0,09 и IR - 0,80±0,03 соответственно и имело достоверные различия от показателей контрольной группы (p≤0,05). У женщин с лёгким течением заболевания показатели составили 1,87±0,04, 0,70±0,02 и 0,53±0,05

соответственно; а в группе беременных со средним течением COVID-19  $2,42\pm 0,12$ ;  $0,87\pm 0,03$  и  $0,70\pm 0,04$  соответственно ( $p\leq 0,05$ ) (Таб. 2.).

S/D, PI и IR в артерии пуповины у беременных, перенесших COVID-19, достоверно превышали таковые у здоровых беременных и увеличивались в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции с  $2,44\pm 0,02$ ,  $0,79\pm 0,01$  и  $0,57\pm 0,03$  среди женщин с лёгкой степенью соответственно, среди женщин со средним течением COVID-19 – до  $3,37\pm 0,16$ ,  $1,05\pm 0,08$  и  $0,88\pm 0,06$  соответственно, а среди женщин с тяжёлым течением были самые высокие показатели – до  $3,41\pm 0,16$ ,  $1,09\pm 0,05$  и  $0,99\pm 0,03$  соответственно ( $p\leq 0,05$ ).

**Таблица 2.**

**Допплерометрия в артерии пуповины плода у беременных, в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции**

Группы		S/D	PI	IR
Контроль	n=20	$2,40\pm 0,01$	$0,77\pm 0,03$	$0,55\pm 0,04$
Легкое течение	n=30	$2,44\pm 0,02$	$0,79\pm 0,01$	$0,57\pm 0,03$
Среднее течение	n=30	$3,37\pm 0,16^*$	$1,05\pm 0,08^*$	$0,88\pm 0,06^*$
Тяжёлое течение	n=20	$3,41\pm 0,01$	$1,09\pm 0,05^*$	$0,99\pm 0,03^*$

Примечание: –  $p < 0,05$  при сравнении показателей с контрольной группой.

Необходимо отметить, что у 5 женщин, перенесших тяжёло COVID-19, в различных сроках гестации отмечалось критическое состояние кровотока в сосудах пуповины, о чем свидетельствовало наличие нулевых или отрицательных значений конечного диастолического кровотока, в связи с чем, нами не проводились расчеты S/D, а определялись лишь IR ( $1,01\pm 0,07$ ) и PI ( $1,06\pm 0,03$ ) ( таб. 3).

**Таблица 3.**

**Допплерометрия в среднемозговой артерии плода беременных, в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции**

Группы		S/D	PI	IR
Контроль	n=20	$3,53\pm 0,03$	$1,33\pm 0,04$	$0,80\pm 0,05$
Легкое течение	n=30	$3,38\pm 0,04$	$1,42\pm 0,03$	$0,78\pm 0,04$
Среднее течение	n=30	$4,02\pm 0,02^*$	$1,66\pm 0,01^*$	$0,91\pm 0,01$
Тяжёлое течение	n=20	$2,81\pm 0,01^*$	$1,11\pm 0,05^*$	$0,62\pm 0,03^*$

Примечание: –  $p < 0,05$  при сравнении показателей с контрольной группой.

Несмотря на перенесенную COVID-19 в лёгкой форме у беременной в среднемозговой артерии плода не выявлены существенные изменения по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Все указывает на

компенсаторную централизацию кровообращения в организме плодов у женщин, перенесших COVID-19.

Динамика патологических изменений у женщин, перенесших данную инфекцию, имеет четкую закономерность. Так, при перенесенной COVID-19 в лёгкой форме страдает маточно-плацентарное кровообращение, а плодовой кровотоком практически не изменяется, имея лишь тенденцию к ухудшению.

При COVID-19 в средней форме снижается и плодово-плацентарное кровообращение с сохранением кровообеспечения жизненно важных органов плода (в том числе его головного мозга). У женщин, перенесших COVID-19 в тяжёлой форме, когда диастолическое сопротивление в терминальном сосудистом русле превышает диастолическое перфузионное давление, а периферический спазм сосудов плода достигает максимальных значений, компенсаторные возможности плода исчерпываются: состояние кровотока в артериях пуповины и среднемозговой артерии становится критическим, что создает условия для его антенатальной гибели.

Не зависимо от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции, у беременных наблюдается прогрессирующее уменьшение маточно-плацентарного кровообращения. Ухудшение плодово-плацентарного кровообращения происходит параллельно снижению маточно-плацентарной перфузии за исключением проявлений централизации кровообращения при легкой форме заболевания. Наиболее чувствительным показателем нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения является возрастание индекса резистентности в исследуемых сосудах.

Допплеровское исследование плодового кровотока позволяет несколько раньше диагностировать внутриутробное страдание плода, чем проведение кардиотокографии.

Госпитализация женщин вовремя гестации отмечалась у 177 беременных, что составило 45,7%. Следует отметить, что перинатальные потери в анамнезе у беременных, перенесших COVID-19, были выявлены в 19 (4,9%) случаев.

Среди осложнений первой половины беременности наиболее часто наблюдались неразвивающаяся беременность у 49 (12,6%) женщин, тогда как у 44 (11,3%) беременных, перенесших коронавирусную инфекцию в анамнезе, были самопроизвольные выкидыши, а у 39 (10,0%) беременных были медицинские аборт. Среди осложнений второй половины беременности наиболее частыми у женщин с перенесенным COVID-19 были преждевременные роды, которые составили 13,7%. Заслуживает особого внимания высокая частота тяжёлой преэклампсии, которая составила 18,3%. Тяжёлая преэклампсия встречалась у беременных с тяжёлым перенесенным COVID-19 в 1,67 раз чаще, чем в группе с легким течением. Частота оперативных родов во всех группах с различным течением коронавирусной инфекции достоверно не отличалась (таб. 4).

Всего родилось 387 детей, из них в первой группе - 199, во второй группе - 167 детей и в третьей группе у женщин с тяжёлым течением COVID-19 - 21 новорождённый. Наличие двоен или тройни во всех трёх

группах не было. Случаев перинатальной смертности в нашем стационаре не было.

В четвертой главе диссертации «Оценка изменений в системе врожденных адаптационных механизмов гуморального иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19» приводятся показатели основных иммуноглобулинов А, М, G плода у беременных, перенесших COVID-19 во II и III-триместре в среднетяжелой и тяжелой форме инфекционного процесса. Также проведена оценка изменений в системе врожденной цитокиновой системе плода беременных, перенесших COVID-19.

В исследование были включены 60 беременных со сроком гестации 24-34 недель беременности, которые находились на стационарном лечении в Республиканском перинатальном Центре в отделение патологии беременных. Всем беременным вовремя гестации проведена оценка иммунного статуса плода.

**Таблица 4.**

**Акушерская исходы у беременных, перенесших COVID-19**

	Легкое течение COVID-19 (n=199)		Среднетяжелое течение COVID-19 (n=167)		Тяжёлое течение COVID-19 (n=21)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Преждевременные роды 22-28 недель	0	0	1	0,59	1	4,77
Преждевременные роды 28-36 недель	30	15,0	18	10,7	3	14,2
Срочные роды	169	84,9	158	94,6	17	80,9
Кесарево сечение	71	35,6	62	37,1	10	47,6
Родовозбуждение	14	7,03	10	5,98	0	0
Родостимуляция	4	2,01	2	1,19	0	0
Тяжёлая преэклампсия	34	17,0	31	18,5	6	28,5
Рубец на матке	46	39,7	31	18,5	2	9,52

Пациентки были разделены на следующие основные группы:

I группа (контрольная) – беременные с физиологической беременностью и без отягощенного акушерского и соматического анамнеза во II-триместре гестации (n=10),

II- группа (основная) – беременные, перенесшие COVID-19, в сроке от 22 до 28 недель гестации (n=30).

III- группа (основная) – беременные, перенесшие COVID-19, в сроке от 29 до 36 недель гестации (n=30).

В целях сопоставления результатов исследования в III-триместре беременности, нами использованы данные литературы, потому что они достаточно хорошо представлены в международной литературе.

Среднее содержание IgG в сыворотке крови плода в основной группе составила  $10,52 \pm 1,41$  г/л и было достоверно повышено в 1,3 раза, что свидетельствует о повышении данного маркера гуморального иммунитета на фоне перенесенной беременной женщиной COVID-19. Средняя концентрация IgG в группе контроля соответствует  $8,04 \pm 0,11$  г/л.

Важно отметить, что максимальное значение IgG в основной группе составило 26,98 г/л, а минимальное – 2,51 г/л. Виден, достаточно большой размах значений в группе, что очевидно связано с индивидуальными иммунореактивными особенностями иммунной системы плода. Скорее всего младенец родиться с повышенным материнским IgG (таб. 5).

**Таблица 5.**  
**Основные общие сывороточные иммуноглобулины у плода ( $M \pm m$ )**

Значения г/л	Основная группа, (n=60)	Группа контроля (n=10)	Достоверность различий
IgG	$10,52 \pm 1,41$	$8,04 \pm 0,11$	$p < 0,05^*$
IgA	$1,25 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,16$	$p > 0,05$
IgM	$1,61 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,11$	$p < 0,05^*$

Примечание: \* - достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

По данным наших исследований IgA в основной группе достоверно не различался по отношению плодов группой контроля.

Среднее содержание IgM в основной группе составило  $1,61 \pm 0,2$  г/л, а в группе контроля –  $1,02 \pm 0,11$  г/л. Важно отметить, что максимальное значение IgM в основной группе составило 4,35 г/л, а минимальное – 1,84 г/л. Увеличение концентрации в крови IgM в 1,6 раза по отношению данной контрольной группы свидетельствует об активности гуморального раннего собственного иммунитета плода.

Далее исследованы содержания основных сывороточных иммуноглобулинов у плода в разных триместрах развития и в зависимости от тяжести инфекционного процесса (таб. 6).

**Таблица 6.**  
**Основные сывороточные иммуноглобулины плода матери, перенесшей COVID-19 во II-триместре беременности ( $M \pm m$ )**

Значения $M \pm m$ , г/л	Среднетяжелое течение COVID-19	Тяжелое течение COVID-19	Контрольные данные
IgG	$4,85 \pm 1,53^*$	$7,26 \pm 1,32^{*\wedge}$	$3,17 \pm 0,23$
IgA	$0,88 \pm 0,16$	$1,21 \pm 0,11^{*\wedge}$	$0,82 \pm 0,14$
IgM	$1,74 \pm 0,14^*$	$1,92 \pm 0,33^*$	$0,95 \pm 0,42$

Примечание: \* - достоверность различий с группой контроля

^ - между изучаемыми группами ( $p < 0,05$ ).

Среднее содержание IgG у плода в группе с перенесенным с тяжелым течением COVID-19 у матерей был достоверно повышен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,5 раза, а с нормативными данными

в 2,3 раза. Это свидетельствует о повышении гуморального неспецифического фактора, отвечающего за инфекционный процесс на фоне перенесенной беременной женщиной COVID-19 во время II-триместра. Показатель IgA у плода увеличен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,4 раза, а с контрольными данными в 1,5 раза. Средняя концентрация IgA в группе с тяжёлым течением во время II-триместра составила  $1,21 \pm 0,11$  г/л.

Содержание IgM у плодов в контрольной группе равно  $0,95 \pm 0,42$  г/л, а у плодов от беременных перенесших COVID-19 увеличен в 2 раза. Средняя концентрация IgM в группе с тяжёлым течением во II-триместре составила  $1,92 \pm 0,33$  г/л.

Далее исследованы содержания основных сывороточных иммуноглобулинов у плода в III-триместре беременности в зависимости от тяжести инфекционного процесса. Данные представлены в таблице 7.

**Таблица 7.**  
**Основные сывороточные иммуноглобулины плода матери, перенесших COVID-19 в III триместре беременности, (M±m)**

Значения M±m, г/л	Среднетяжелое течение COVID-19	Тяжелое течение COVID-19	Нормативные данные
Иммуноглобулин G	$9,74 \pm 1,23^{*\wedge}$	$11,68 \pm 1,21^{*\wedge}$	$8,57 \pm 1,32$
Иммуноглобулин A	$1,34 \pm 0,23$	$1,52 \pm 0,12$	$1,30 \pm 0,33$
Иммуноглобулин M	$1,68 \pm 0,23^*$	$1,79 \pm 0,15^*$	$1,45 \pm 0,24$

Примечание: \* - достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Содержание IgG у плода на фоне тяжелого COVID-19 был достоверно повышен по сравнению с нормативными данными и недостоверно с данными среднетяжелым течением. Причем, при тяжелом течении данный маркер увеличен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,2 раза, а с нормативными данными в 1,4 раза. Это опять же является отражением перенесенной инфекции матерью и формированием материнского специфического иммунитета у матери с циркуляцией иммуноглобулинов G в кровотоке плода, так как IgG проникает через плацентарный барьер.

Изучение среднего содержания IgA у плода на фоне тяжелого течения COVID-19 у матерей показало, что он не был достоверно повышен по сравнению как данными нормы и со среднетяжелым течением.

IgM у плодов у беременных, перенесших COVID-19 в тяжёлой форме увеличен по сравнению с нормативными данными достоверно, в 1,3 раза, средняя концентрация IgM в данной группе составила  $1,79 \pm 0,15$  г/л, что является отражением перенесенной инфекции может быть и матерью, и самим плодом.

Нами также проведены исследования в сыворотке периферической крови плода, концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы врожденного неспецифического клеточного иммунитета плода во II-триместре срока гестации (таб. 8).

Среднее содержание IL-1 $\beta$  у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 9 раз по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого течения COVID-19 и контрольных выявлено достоверное повышение IL-1 $\beta$  в 4 раза. Повышенные значения провоспалительного многофункционального IL-1 $\beta$  плода во II-триместре свидетельствуют об первой защитной ответной реакции иммунной системы плода на патогенные факторы матери.

**Таблица 8.**  
**Основные цитокины плода во II-триместре, (M $\pm$ m)**

Показатель M $\pm$ m, г/л	Среднетяжелое течение COVID-19	Тяжелое течение COVID-19	Контрольные данные
Интерлейкин-1 $\beta$	24,33 $\pm$ 1,44*	54,61 $\pm$ 2,42* <sup>^</sup>	5,81 $\pm$ 1,47
Интерлейкин-18	42,5 $\pm$ 11,45*	131,5 $\pm$ 22,1* <sup>^</sup>	12,5 $\pm$ 1,83
Интерлейкин-4	13,1 $\pm$ 1,51*	25,1 $\pm$ 2,91* <sup>^</sup>	6,21 $\pm$ 1,33
Интерлейкин-6	12,64 $\pm$ 2,15*	19,4 $\pm$ 1,27* <sup>^</sup>	7,32 $\pm$ 1,39

Примечание: \* - достоверность различий с группой контроля,  
^ - между изучаемыми группами (p < 0,05).

Содержание IL-18 у плода на фоне перенесенной коронавирусной инфекции с тяжелым течением было достоверно повышено в 11 раз по сравнению с контрольными данными. А при сравнении данных среднетяжелого течения инфекции и контрольных выявлено достоверное повышение IL-18 в 3,4 раза.

Концентрация IL-4 у плода с тяжелым течением инфекции было достоверно повышено в 4 раза по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное повышение IL-4 в 2 раза. Гиперпродукция противовоспалительного IL-4 тучными клетками плода является скорее всего его аллергической реакцией на чужеродный антиген.

Показатель IL-6 у плода с тяжелым течением COVID-19 был достоверно повышен в 2,65 раз по сравнению с данными контроля, а при сравнении данных среднетяжелого течения и контрольной группы выявлено достоверное повышение IL-6 в 1,7 раза. Избыток важнейшего медиатора острой фазы воспаления IL-6 плода могут вызывать повреждения тканей вследствие его аутоиммунной реакции.

**Таблица 9.**  
**Основные цитокины плода в III триместре, (M $\pm$ m)**

Показатель	Среднетяжелое	Тяжелое течение	Нормативные
------------	---------------	-----------------	-------------

М±m, г/л	течение COVID-19	COVID-19	данные
Интерлейкин-1β	4,62 ± 1,26	5,12 ± 1,33	3,53 ± 1,92
Интерлейкин-18	3,45 ± 1,05	7,75 ± 1,44*^	5,13 ± 1,21
Интерлейкин-4	3,72 ± 1,57	8,22 ± 1,31*^	5,11 ± 1,04
Интерлейкин-6	2,44 ± 1,65	7,42 ± 1,33*^	3,70 ± 1,15

Примечание: \* - достоверность различий с группой контроля,  
^ - между изучаемыми группами (p < 0,05).

Результаты исследования основных про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы врожденного клеточного иммунитета плода в III-триместре срока гестации показаны в таблице 9. Среднее содержание IL-18 у плодов на фоне перенесенного тяжелого течения COVID-19 матери было достоверно повышено в 2,25 раза по сравнению с данными со среднетяжелым течением и в 1,5 раз по сравнению с нормативными данными. А при сравнении данных IL-18 у плодов со среднетяжелым течением и нормативных данных выявлено достоверное повышение в 1,5 раза. IL-18 относится к провоспалительным цитокинам и к семейству IL-1. Его увеличение способствует продукции интерферона гамма. Показатель IL-4 у плода на фоне перенесенной тяжелой коронавирусной инфекции был достоверно повышен в 2,2 раза по сравнению с данными со среднетяжелым течением и в 1,6 раза по сравнению с нормативными данными. Концентрация IL-6 у плода с тяжелым течением заболевания было достоверно повышено в 3 раза по сравнению с данными со среднетяжелым течением и в 2 раза по сравнению с нормативными данными.

В связи с вышеизложенным, изучение изменения адаптационных гуморальных механизмов плода на данных сроках имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Полученные результаты вызывают большой научный интерес, который заключается в изучении влияния системы цитокинов в патологии перинатального периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из 387 беременных, перенесших COVID-19 и поступивших в стационар, 23,8% переболели в I-триместре, 49,9% беременных во II-триместре, а остальные 26,3% беременных в III-триместре. По степени тяжести у 51,4% женщины была легкая форма, у 43,2% была среднетяжёлая форма и у 5,4% была с тяжёлая форма заболевания. Из экстрагенитальных заболеваний наиболее часто у встречалась анемия беременных (58,9%), заболевания сердца в виде хронического миокардита (22,7%) и ожирение (21,1%). Из акушерских исходов у беременных с перенесенным COVID-19 наиболее частыми были преждевременные роды, которые составили 13,7% и высокая частота тяжёлой преэклампсии, которая составила 18,3%. Частота развития преждевременных родов у беременных с тяжёлым течением COVID-19 в сроке 22-28 недель было достоверно больше 8 раз, чем у беременных с перенесенным лёгким COVID-19.

2. По данным доплерометрии, при лёгкой форме перенесенной COVID-19 страдает маточно-плацентарное кровообращение, а плодовой кровоток практически не изменяется. При среднетяжёлой форме перенесенной COVID-19 у беременных снижается плодово-плацентарное кровообращение с сохранением кровотока головном мозге плода. У женщин, перенесших COVID-19 в тяжёлой форме, когда диастолическое сопротивление в терминальном сосудистом русле превышает диастолическое перфузионное давление, а периферический спазм сосудов плода достигает максимальных значений, состояние кровотока в артериях пуповины и среднемозговой артерии становится критическим.

3. IgG плода на фоне тяжелого COVID-19 матери во II-триместре был повышен в 2,3 раза по сравнению с контрольными данными. Это повышение за счет материнских IgG так как он проникает через плаценту. У беременных с тяжелой формой COVID-19 во II-триместре IgM плода повышен по сравнению с контрольными данными в 2 раза, тогда как в III-триместре он повышен по сравнению нормативными данными в 1,3 раза. IgM плода продуцирован плазматическими клетками иммунитета самого плода для нейтрализации антигена. IgA у плода при тяжелом течении COVID-19 матери во II-триместре достоверно повышен по сравнению с контрольными данными 1,5 раза. Повышение IgA у плода во II-триместре обусловлено первой линией защиты плода для нейтрализации вируса и является отражением перенесенной инфекции матерью.

4. Во II-триместре плодовые IL-1 $\beta$  и IL-18 на фоне перенесенного тяжелого COVID-19 матери был повышен в 9 и в 11 раз, точно также содержание IL-4 и IL-6 у плода были повышены в 4 и в 2,65 раз по сравнению с данными контрольной группы. В III-триместре показатели IL-18, IL-4 и IL-6 у плода на фоне перенесенного тяжелого COVID-19 были повышены в 1,5, 1,6 и в 2 раза по сравнению с нормативными данными. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плода от матерей с перенесенным COVID-19 во II-триместре был выше, чем в III-триместре срока гестации. Повышенные значения провоспалительного многофункционального IL-бета плода во II-триместре свидетельствуют об первой защитной ответной реакции иммунной системы плода на патогенные факторы матери. Гиперпродукция противовоспалительного IL-4 тучными клетками плода является скорее всего его аллергической реакцией на чужеродный антиген. Избыток важнейшего медиатора острой фазы воспаления IL-6 плода могут вызывать повреждения тканей вследствие его аутоиммунной реакции. IL-18 относится к провоспалительным цитокинам и к семейству IL-1. Его увеличение способствует продукции интерферона гамма.

**SCIENCE COUNCIL DSC.04/30.04.2024.Tib.93.02.FOR THE AWARD OF  
ACADEMIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL  
INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI  
IBN SINO**

**SOBIROV FURKAT NIGMATULLAYEVICH**

**ADAPTATION MECHANISMS OF FETAL CONGENITAL IMMUNITY IN  
PREGNANT WOMEN WHO HAVE COVID-19**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

**ABSTRACT**

**dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences**

**Bukhara – 2024**

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.1.PhD/Tib3265

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the scientific council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific adviser:**

**Jabborov Ulugbek Uzokovich**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:**

**Karimova Nilufar Nabidzhanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Zufarova Shakhnoza Olimjonovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Lead organization:**

**Tajik State Medical University named  
after Abuali ibni Sino**

The defense of the dissertation will take place "5<sup>th</sup> of march" 2024 at 13<sup>30</sup> hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.04.2024.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute. (Address: 200118, Bukhara, Gijduvaniy, No. 23. Tel./fax:(+99865) 223-00-50, website:[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail:[buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. 25). (Address: 200118, Bukhara, Gijduvaniy, No. 23. Tel./fax:(+99865) 223-00-50, website:[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), e-mail:[buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

The abstract of the dissertation was sent out "12<sup>th</sup> of February" 2024  
(Distribution protocol No. \_\_\_\_\_ dated "\_\_\_\_\_" 2024)



**D.T. Khodzhieva**

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.Sh. Akhmedova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**G.A. Ikhtiyarova**

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## **INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))**

**The aim of the study** to study the indicators of innate immunity of the fetus in pregnant women who have had COVID-19 using high fetal technologies, depending on the clinical course of the disease.

**The object of the study** The paper presents an analysis of the results of a study of 60 pregnant women with COVID-19 with moderate and severe course of this disease in the second and third trimester of gestation, who were hospitalized at the Republican Perinatal Center in 2021 and 2022. The control group consisted of 10 healthy pregnant women also in the second trimester of gestation.

**Subject of research:** - blood from the fetal umbilical vein taken by transabdominal cordocentesis in pregnant women who underwent COVID-19 in the second and third trimesters of gestation.

**Research methods:** Clinical, instrumental (Dopplerometry and transabdominal cordocentesis), immunologic (study of immunoglobulins and cytokines from the fetal umbilical vein) and statistical methods of research were used in the work, taking into account the principles and foundations of evidence-based medicine.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

For the first time, indicators of innate humoral immunity of the fetus were determined depending on the severity of the disease in pregnant women infected with COVID-19;

In women with COVID-19, the main indicators of fetal immunoglobulin were determined at different stages of pregnancy;

the cytokine map of the fetus in pregnant women who have suffered a severe degree of coronavirus infection has been substantiated;

It has been proven that in severe cases of COVID-19, there is a sharp increase in the level of IL-18, IL-1  $\beta$ , IL-11, IL-4 and 6 in the fetus in the II and III trimesters of pregnancy, 9 times higher than in the control group, tissue damage caused by autoimmune processes in the fetus, and premature birth.

**The practical results of the study:**

in the second trimester of gestation, the synthesis of immunoglobulins by the fetus increases due to IgG and IgM, which are the result of the immunological response of the fetus. An increase in IgG in the fetus is a reflection of the infection suffered by the mother, the formation of maternal specific immunity in her, since IgG penetrates the placental barrier;

the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators of inflammation in fetuses from mothers with a history of COVID-19 significantly exceeds those of the fetus. Moreover, the increase in cytokines related to different phases of the dynamics of the pathological process makes it possible to judge the antigenic stimulation of the fetal body even in the womb;

prognostic immunological criteria for the development of innate immunity of the fetus and pregnancy complications based on immunological markers of the fetus in pregnant women who have had COVID-19 have been developed and

introduced into practical healthcare.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained to improve perinatal outcomes in pregnant women who have had coronavirus infection using high-tech fetal operations such as transabdominal cordocentesis, the following have been developed and implemented:

methodological recommendations “Indicators of fetal humoral immunity in pregnant women who have had COVID-19” (Ministry of Health conclusion No. 8n-r/47 dated January 09, 2023). These guidelines made it possible to study the indicators of fetal humoral immunity in pregnant women who have had COVID-19 and determine management tactics and reduce pregnancy complications associated with high risk factors.

The results of the study, aimed at improving perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19, were introduced into practical healthcare, including the practice of the department of pathology of pregnant women of the Republican Perinatal Center, Tashkent City and Bukhara Regional Perinatal Center (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d/27 dated January 10, 2023). The implementation of the research results made it possible to introduce fetal technologies for the first time, as well as to study the adaptive mechanisms of the fetus in pregnant women who have had COVID-19.

for the first time, the indicators of congenital humoral and cellular immunity of the fetus were studied in pregnant women who had COVID-19, depending on the severity of the disease and, by order of the Republican Perinatal Center (No. 22 and/1 of 02/01/2023), it was introduced into the clinical practice of the Russian Orthodox Church, Tashkent city and Bukhara regional perinatal center. The social effectiveness of scientific novelty is as follows:

indicators of humoral innate and cellular immunity, indicators of IgG and Ig M in the blood of the fetus in pregnant women who have had COVID-19 serve to predict and prevent perinatal complications.

In addition, in the second trimester, the content of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the fetus against the background of a severe course of COVID-19 was significantly increased by 9 and 11 times, and the content of IL-4 and IL-6 in the fetus was also increased in 4 and 2.65 times compared to the control group data

The economic efficiency of scientific novelty is as follows: the cost of studying the indicators of innate immunity of the fetus in pregnant women who had COVID-19 on an outpatient basis and saved money on hospitalization: the amount of payment for 1 day of hospital stay is 223,500 soums; (total economic efficiency amounted to 447,000 soums per patient). Conclusion: using a laboratory study of the indicators of innate cellular immunity of the fetus in pregnant women who have had COVID-19, it allowed saving budget funds by 447,000 soums and extra-budgetary funds by 269,000 soums per patient.

**Approbation of the research results.** The results of the study were reported at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 republican scientific and practical conferences.

**Publication of research results.** On the topic of the dissertation, 13 scientific papers were published, of which 6 in republican and 2 in foreign publications

recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations. Also published 3 abstracts (3 of them abroad).

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation is outlined on 119 pages of computer text and consists of an introduction, four chapters, conclusion, conclusions and practical recommendations, list of used literature, which contains 151 sources (including 32 Russian-language sources and 119 sources from non-CIS countries). The work is illustrated with 12 tables and 6 figures.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### LIST OF PUBLICATION

#### I часть (I бўлим, I part)

1. Жабборов У.У., Собиров Ф.Н., Исмаилова А.А. Иммуноглобулины плода у беременных, перенесших COVID-19 в III –триместре гестации // Журнал Тиббиетда янги кун. – Бухоро, - 2023. -№1(51). - С184-188 (14.00.00; №22).

2. Собиров Ф.Н., Жабборов У.У., Исмаилова А.А. Цитокины плода у беременных, перенесших COVID-19 В III триместре гестации // Журнал Тиббиетда янги кун. Бухоро, - 2023. -№1 (51). - С.189-193 (14.00.00; №22).

3. Жабборов У.У., Собиров Ф.Н., Уринбаева Н.А. Цитокины плода у беременных, перенесших COVID-19 во II триместре гестации // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, - 2023. -№1. - С 61-67. (14.00.00; №15).

4. Собиров Ф.Н., Жабборов У.У., Уринбаева Н.А. Иммуноглобулины плода у беременных, перенесших COVID-19 во II триместре гестации // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, - 2023. -№1. - С 221-227. (14.00.00; №15).

5. Жабборов У.У., Собиров Ф.Н. Цитокиновый статус плода у беременных, перенесших COVID-19 в различные сроки гестации // Журнал медицина и инновации. Ташкент, - 2023. - № 1(9) март, - С 325-334.

6. Jabborov U.U., Sobirov F.N. Cytokine Status of the Fetus in pregnant Women who underwent COVID-19 at various gestation periods. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. - 13(3). – P. 219-223 (14.00.00; №2).

7. Jabborov U.U., Sobirov F.N. Humoral immunity of the fetus pregnant women who have undergone COVID-19 in various forms // Journal European Chemical Bulletin. Portugal, - 2023. - 12 (special issue 1). – P.1360-1366 (14.00.00; №20).

8. Собиров Ф.Н., Жабборов У.У., Исмаилова А.А. Гуморальный иммунитет плода у беременных, перенесших COVID-19 в различной форме // Журнал теоритической и клинической медицины. Ташкент, - 2023. - № 2. – С.102-105 (14.00.00; №3).

9. Жабборов У.У., Собиров Ф.Н. COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда ҳомила иммун танқислигини ташхислаш усули. Ихтиро патенти IAP 7579 05.09.2023-йил.

#### II часть (II бўлим, II part)

10. Sobirov F.N., Jabborov U.U. Fetal cytokines in pregnant women following Covid-19 infection. // 20<sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine -2023. Valencia, Spain. ID-4304.

11. Sabirov F.N. Fetal cytokines in pregnant who have COVID-19 in the second trimester of gestation. // World Bulletin of Public Health. Vol-28, Nov-2023 P.98-101.

12. Sabirov F.N. Doppler data in pregnant who have COVID-19. // World Bulletin of Public Health. Vol-28, Nov-2023 P.102-104.

13. Жабборов У.У., Собиров Ф.Н. Показатели гуморального иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 // Методические рекомендации. – Бухара, 2023. – С. 22.

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

1715



Босишга рухсат этилди: 08.02.2024 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда ракамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 024

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