

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

РУЗИМУРОДОВ НОДИРЖОН ФАЗЛИДДИНОВИЧ

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ВА LONG-COVID:
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ВА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ
ИММУНОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Рузимуродов Нодиржон Фазлиддинович

Қандли диабет ва Long-COVID: гипергликемия ва
инсулинорезистентликнинг иммунологик механизмлари 3

Рузимуродов Нодиржон Фазлиддинович

Сахарный диабет и Long-COVID: иммунологические механизмы
гипергликемии и инсулинорезистентности..... 27

Ruzimurodov Nodirjon Fazliddinovich

Diabetes mellitus and Long-COVID: immunological mechanisms of
hyperglycemia and insulin resistance 52

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 60

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

РУЗИМУРОДОВ НОДИРЖОН ФАЗЛИДДИНОВИЧ

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ВА LONG-COVID:
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ВА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ
ИММУНОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.DSc/Tib1100 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immuno.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Арипова Тамара Уктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик
Расмий оппонентлар:	Исмаилова Гули Амиджановна тиббиёт фанлари доктори, профессор Ахмедова Холида Юлдашевна тиббиёт фанлари доктори Халимова Замира Юсуповна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Самарқанд давлат тиббиёт университети.

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я.Ғулямов кўч, 74.Тел./факс (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

З.С.Камалов

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда қандли диабет (ҚД) гипергликемия ва инсулинорезистентлик билан тавсифланган энг кенг тарқалган сурункали касалликлардан бири бўлиб қолмоқда. COVID-19 пандемияси даврида коронавирус инфекциясига чалинган беморлар орасида ҚДнинг янги ҳолатлари сезиларли даражада ошди, бу COVID-19 ва метаболик касалликларнинг ривожланиши ўртасидаги муносабатни аниқлаш зарурлигини таъкидлайди. Мутахассислар маълумотига кўра, «... узоқ муддатли пост-совид синдроми айнан углевод алмашинувининг бузилиши, инсулинорезистентликиннг ёмонлашуви ва гипергликемия пайдо бўлиши билан кечадиган ҳолатдир»¹. Қандли диабет патогенезнинг мураккаблиги, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари ушбу касалликни эрта клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида Long-COVID билан касалланган беморларнинг ортиши, айниқса унинг асоратларини эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада COVID-19 дан кейинги қандли диабетда гормонал тадқиқотлар ўтказиш, биокимёвий кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш, SARS-CoV-2 инфекциясида яллиғланиш хос ва қарши цитокинлар миқдорини аниқлашга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда Long-COVIDли беморларда гипергликемия ва инсулинорезистентлик асосидаги иммунологик механизмларни аниқлаш, ташхислаш усулларини такомиллаштириш, даволаш ва олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларга эрта ташхис қўйиш, комплекс даволаш, улар асоратларини камайтириш ва олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, Long-COVID билан касалланган беморларнинг соғлиғини диққат билан кузатиб бориш ва коронавирус инфекциясининг метаболик жараёнларга таъсирини тўлиқ аниқлаш учун узоқ муддатли тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

¹<https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/rates-of-long-covid-in-the-u-s-have-declined-since-june-of-2022/>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 25-июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2020-йил 12-ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамасининг 2020-йил 22-июлдаги 449-сон «Коронавирус пандемияси даврида дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникалар муомаласини тартибга солишга доир чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 4-августдаги 461-сон «Коронавирус инфекциясини юқтирган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Ковиддан кейинги (Long-COVID) даврда қандли диабетда гипергликемия ва инсулинорезистентликнинг иммунологик механизмларини аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Harvard Medical School (АҚШ), University of Oxford (Буюк Британия), Karolinska Institute (Швеция), University of Melbourne (Австралия), National University of Singapore (Сингапур), University of Toronto (Канада), Charité – Universitätsmedizin Berlin (Германия), Kyoto University (Япония), Seoul National University (Жанубий Корея), Peking University (Хитой), University of São Paulo (Бразилия), Comenius University (Словакия), Казанский государственный медицинский университет (Россия), Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда COVID-19 пандемияси даврида ва кейин қандли диабетни ташхислаш ва даволаш бўйича бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: коронавирус инфекцияси қандли диабет ривожланишида биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришига олиб келиши исботланган (Harvard Medical School, АҚШ; University of Oxford, Буюк Британия; Karolinska Institute, Швеция); қандли диабет билан касалланган беморларда COVID-19дан кейин турли метаболик асоратлар келиб чиқиши

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалар.

аниқланган (University of Melbourne, Австралия; National University of Singapore, Сингапур); SARS-CoV-2 инфекцияси эндокрин дисфункция ҳолатларини келтириб чиқариши асосланган (University of Toronto, Канада; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Германия); яллиғланишга ҳос цитокинлар синтезидаги ўзгаришлар COVID-19 дан кейин даврда инсулинорезистентлик ва гипергликемияга олиб келиши исботланган (Kyoto University, Япония; Seoul National University, Жанубий Корея); SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин қандли диабет ривожланиши хавфининг ўзига ҳос иммуногенетик маркерлари аниқланган (Peking University, Хитой; University of São Paulo, Бразилия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида COVID-19 дан кейин қандли диабетни ташхислаш ва даволашга янги ёндашувлар ва иммунологик механизмларни аниқлаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, коронавирус инфекцияси бўлган беморларда қандли диабет пайдо бўлиши учун хавф омилларини аниқлаш; COVID-19дан кейин қандли диабет ривожланишига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; ковиддан кейинги даврида беморларда диабет ривожланишига таъсир қилувчи иммунологик ва гормонал омилларни аниқлаш; эрта ташхис қўйишга ёрдам берадиган биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш; COVID-19дан кейин қандли диабет билан касалланган беморларни даволаш ва бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиш, коронавирус инфекцияси билан боғлиқ қандли диабет касаллигини камайтириш бўйича профилактик тадбирларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, COVID-19 қандли диабетни келтириб чиқариши, ёки унинг кечишини оғирлаштириши мумкин, бу яллиғланиш ва аутоиммун реакциялар билан боғлиқ бўлган мураккаб жараёнлардир. Шу сабабли қандли диабет ва ва Long-COVID ўзаро боғлиқлиги ва мураккаб иммунологик механизмлари туфайли илмий жамоатчилик эътиборини тортмоқда. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, SARS-CoV-2 вируси ACE2 рецепторлари орқали ошқозон ости беши-ҳужайраларини ҳам шикастлаши оқидатида заралантиради ва инсулин ишлаб чиқаришнинг пасайишига олиб келиши мумкин (Yang L. et al., 2020). Натижада, баъзи беморларда инфекция билан боғлиқ янги диабетга ўхшаш ҳолат пайдо бўлади.

Long-COVID ва қандли диабетни боғлайдиган асосий механизмлардан бири сурункали яллиғланишдир. Яллиғланишга ҳос цитокинларнинг юқори даражада бўлиши инсулинга сигналларнинг ўтишини бузилишига, шунинг натижасида инсулинорезистентликнинг пайдо бўлишига олиб келади (Zhu L. et al., 2021). Long-COVID билан оғриган беморларда Т-ҳужайраларининг барқарор фаоллашиши ва инсулинга сезгирликнинг пасайиши туфайли IP-10 даражаси ҳам ошиши кузатилади (Montgomery A. et al., 2022). Ушбу ўзгаришлар беморларнинг метаболик профилини ёмонлашишига ва гипергликемияни кучайишига олиб келади.

Long-COVID сабабли пайдо бўлган гипергликемия иммунитет тизимига ҳам сезиларли таъсир қилади. Глюкозанинг юқори даражаси реактив

кислород турларини (ROS) ишлаб чиқаришни кучайтиради, бу оксидловчи стресс ва яллиғланишни даражасини оширади (Ceriello A., 2020). Шунинг натижасида нейтрофиллар ва макрофаглар функциясининг бузилади, оқибатда организмнинг инфекцияларга қарши ҳимоясини пасаяди ва иккиламчи асоратлар хавфи ошади (Prakash P. et al., 2022).

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, Long-COVID ва қандли диабет ўртасидаги муносабатлар, айниқса вируснинг метаболизм ва иммунитет тизимига узоқ муддатли таъсири билан боғлиқ ҳолда етарлича ўрганилмаган. Цитокинлар, ошқозон ости беши микро муҳити ва иммунологик механизмларнинг ролини ўрганишга қаратилган кейинги тадқиқотлар долзарблишгича қолмоқда ва ушбу йўналишда тадқиқотлар ўтказиш зарурати намоён бўлмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ «COVID-19 беморларида касалликнинг турли даражали кечишида иммун тизимнинг яллиғланишга хос ва қарши цитокинлари ҳолатини тадқиқ қилиш» (2020–2022 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ковиддан кейинги (Long-COVID) даврда қандли диабетда гипергликемия ва инсулинорезистентликнинг иммунологик механизмларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ковиддан кейинги даврда қандли диабет ривожланишига инсонлар ёши, жинси ва ёндош касалликлари мавжудлиги каби хавф омиллари таъсирини аниқлаш;

COVID-19 дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабетли беморларда иммунитетнинг ўсиш омиллари ва пептид гормонлари (лептин ва адипонектин) миқдорини аниқлаш;

қандли диабет билан касалланган беморларда аниқланган иммун тизим кўрсаткичларини ўзаро қиёсий таҳлилаш;

қандли диабет билан касалланган беморларда ковид ва ковиддан кейинги даврда аниқланган иммун тизим кўрсаткичларини касалликнинг клиник хусусиятларига боғлиқлигини корреляция таҳлилинини ўтказиш;

коронавирус инфекциясига қарши эмлашнинг иммунитетнинг ўсиш омиллари ва пептид гормонлари синтезига таъсирини аниқлаш;

қандли диабет билан касалланган беморларда асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш имконияти учун сунъий интеллект интеграциясини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2022-2023 йилларда Навоий вилоятида коронавирус инфекцияси билан касалланган 22024 нафар беморлар амбулатория карталари ретроспектив таҳлили ва улардан 242 нафар қандли диабет билан касалланганнинг проспектив таҳлили ҳамда 35 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида коронавирус билан касалланган ва амалий соғлом шахслар вена қони ва қон зардоби биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор COVID-19 дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабет билан касалланганлар организмида тизимли яллиғланиши ва ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли VEGF-A ва TGF- β миқдорларининг ишонарли даражада ортиши исботланган;

илк бор SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморлар организмида вирус репликацияси кучайиши ва касаллик кечишининг оғирлашуви сабабли метаболик жараён маркерлари IGF-1 ва IP-10 миқдорларининг кескин ортиши аниқланган;

илк бор COVID-19дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабетда иммун яллиғланиши жараёнининг кучайиши сабабли касалланганлар қон зардобида VCAM-1 ва ICAM-1 молекулалари миқдорларининг меъёрга нисбатан ишонарли ортиши исботланган;

илк бор SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморлар организмида вирус инвазияси ва метаболик жараён кучайиши сабабли ёғ хужайралари томонидан синтезланадиган гормонлар - лептин миқдорининг кескин ортиши фонида адипонектин миқдорининг ишонарли камайиши исботланган.

илк бор COVID-19 дан кейин қандли диабет билан касалланган, аммо эмланган беморларда вакцинациянинг иммуняллиғланиши ва метаболик жараёни сусайтириши сабабли эмланмаганларга нисбатан VEGF-A, TGF- β , IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин миқдорлари камайиши ва адипонектин миқдорининг эса ортиши аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ковиддан кейинги (Long-COVID) даврда қандли диабет билан касалланганларда касаллик кечиши даражасини баҳолаш учун ўсиш омиллари (VEGF-A, TGF- β) миқдорини аниқлаш исботланган;

COVID-19 дан кейин қандли диабет билан касалланганларда асоратларни эрта ташхислаш учун прогностик маркёр сифатида IGF-1 миқдорини аниқлаш асосланган;

COVID-19 дан кейин қандли диабет билан касалланганларда лептин миқдорининг ортиши ва адипонектин миқдорининг пасайиши ёмон прогностик мезон эканлиги исботланган;

қандли диабет билан касалланган беморларни ташхислаш, асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олишда сунъий интеллект усулларидан фойдаланиш самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик ва

статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти ковиддан кейинги (Long-COVID) даврда қандли диабетда гипергликемия ва инсулинорезистентликнинг иммунологик механизмларини аниқлаш натижасида COVID-19 дан олдин ва кейин қандли диабет билан касалланган беморларда иммунояллиғланиш ва метаболик жараён кучайишида VEGF-A, TGF- β , IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин миқдорлари ортиши ва адипонектин миқдорининг эса камайиши аниқланганлиги, эмланган беморларда вакцинациянинг иммунояллиғланиш ва метаболик жараёни сусайтириши исботланганлиги, касалланган беморлар организмида вирус инвазияси кучайиши ва касаллик кечишининг оғирлашуви сабабли метаболик жараён маркерлари инсулинга ўхшаш ўсиш омили (IGF-1) ва интерферон индукциялаган оксил (IP-10) миқдорларининг кескин ортиши аниқланганлиги, тизимли яллиғланиши ва ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли қон-томир эндотелиал омили (VEGF-A) ва β -трансформирланган ўсиш омили (TGF- β) миқдорларининг ишонарли даражада ортиши исботланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ковиддан кейинги (Long-COVID) даврда қандли диабет билан касалланганларда касаллик кечиши даражасини баҳолаш учун ўсиш омиллари (VEGF-A, TGF- β) миқдорини аниқлаш исботланганлиги, асоратларни эрта ташхислаш учун прогностик маркёр сифатида IGF-1 миқдорини аниқлаш асосланганлиги, COVID-19 дан кейин қандли диабет билан касалланганларда лептин миқдорининг ортиши ва адипонектин миқдорининг пасайиши ёмон прогностик мезон эканлиги исботланганлиги ҳамда қандли диабетни ташхислаш, асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олишда сунъий интеллект усулларида фойдаланиш самарадорлиги асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ковиддан кейинги (Long-COVID) даврда қандли диабетда гипергликемия ва инсулинорезистентликнинг иммунологик механизмларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалари асосида:

биринчи илмий янгиллиги: илк бор COVID-19 дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабет билан касалланганлар организмида тизимли яллиғланиши ва ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли қон-томир эндотелиал омили (VEGF-A) ва β -трансформирланган ўсиш омили (TGF- β) миқдорларининг ишонарли даражада ортиши исботланганлиги бўйича «Постковид даврида қандли диабетли ёши катта аҳолининг иммун тизим ҳолати хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/004-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур тақлиф Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 1908-5-79-DOP/2024-сон

буйруғи ҳамда Навоий вилоят эндокринология диспансерининг 17.09.2024 йилдаги 82-сон буйруғи билан амалиётган жорий этилган. «COVID-19 пандемияси шароитида қандли диабет кечишининг клиник хусусиятлари ва унинг оқибатлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/005-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмасининг 20.09.2024 йилдаги 4620-5-77-ТВ/2024-сон буйруғи ҳамда Канимех туман тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 2298-5-70-ТВ/2024 сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 22-октябрдаги 07/106-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: постковид даврда диабет билан оғриган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратлари камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш, касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий ва ижтимоий аҳамияти ортади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Навоий вилоят эндокринология диспансери, Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмаси, Канимех туман тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига жорий этилиши постковид даврда қандли диабетни эрта ташхислаш ва кечишини назоратини таъминлайди, бу эса даволаш ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 624 000 сўм, шунингдек касалхонада ётиш кунлари қисқариши ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 475 310 сўмни ташкил қилган. *хулоса*: COVID-19 дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабет билан касалланганлар организмида тизимли яллиғланиниш ва ангиоген жараёнининг кучайиши аниқлаш учун қон-томир эндотелиал омили (VEGF-A) ва β-трансформирланган ўсиш омили (TGF-β) миқдорларини аниқлаш исботланган.

илкинчи илмий янгиллиги: илк бор SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморлар организмида вирус инвазияси кучайиши ва касаллик кечишининг оғирлашуви сабабли метаболик жараён маркерлари инсулинга ўхшаш ўсиш омили (IGF-1) ва интерферон индукциялаган оксил (IP-10) миқдорларининг кескин ортиши аниқланганлиги бўйича «Постковид даврида қандли диабетли ёши катта аҳолининг иммун тизим ҳолати хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/004-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 1908-5-79-DOP/2024-сон буйруғи ҳамда Навоий вилоят эндокринология диспансерининг 17.09.2024 йилдаги 82-сон буйруғи билан амалиётган жорий этилган. «COVID-19 пандемияси шароитида қандли диабет кечишининг клиник хусусиятлари ва унинг оқибатлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/005-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмасининг 20.09.2024 йилдаги 4620-5-77-ТВ/2024-сон буйруғи ҳамда Канимех туман тиббиёт бирлашмасининг

17.09.2024 йилдаги 2298-5-70-ТВ/2024 сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 22-октябрдаги 07/106-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: постковид даврда диабет билан оғриган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратлари камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш, касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий ва ижтимоий аҳамияти ортади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Навоий вилоят эндокринология диспансери, Хатирчин тумани тиббиёт бирлашмаси, Канимех туман тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига жорий этилиши постковид даврда қандли диабетни эрта ташхислаш ва кечишини назоратини таъминлайди, бу эса даволаш ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 624 000 сўм, шунингдек касалхонада ётиш кунлари қисқариши ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 475 310 сўмни ташкил қилган. *хулоса*: SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморлар организмида вирус инвазияси кучайиши ва касаллик кечишининг оғирлашувида метаболлик жараён маркерлари инсулинга ўхшаш ўсиш омили (IGF-1) ва интерферон индукциялаган оқсил (IP-10) миқдорлари аниқланган;

учинчи илмий янгилиги: илк бор COVID-19 дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабетда иммун яллиғланиши жараёнининг кучайиши сабабли касалланганлар қон зардобда қон-томир хужайра адгезияси молекуласи (VCAM-1), ҳамда хужайраларора адгезия молекуласи (ICAM-1) миқдорларининг меъёрга нисбатан ишонарли ортиши исботланганлиги бўйича «Постковид даврида қандли диабетли ёши катта аҳолининг иммун тизим ҳолати хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/004-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 1908-5-79-DOP/2024-сон буйруғи ҳамда Навоий вилоят эндокринология диспансерининг 17.09.2024 йилдаги 82-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган. «COVID-19 пандемияси шароитида қандли диабет кечишининг клиник хусусиятлари ва унинг оқибатлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/005-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмасининг 20.09.2024 йилдаги 4620-5-77-ТВ/2024-сон буйруғи ҳамда Канимех туман тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 2298-5-70-ТВ/2024 сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 22-октябрдаги 07/106-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: постковид даврда диабет билан оғриган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратлари камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш, касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий ва ижтимоий аҳамияти ортади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Навоий шаҳар

тиббиёт бирлашмаси, Навоий вилоят эндокринология диспансери, Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмаси, Канимех туман тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига жорий этилиши постковид даврда қандли диабетни эрта ташхислаш ва кечишини назоратини таъминлайди, бу эса даволаш ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 624 000 сўм, шунингдек касалхонада ётиш кунлари қисқариши ҳисобиги бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 475 310 сўмни ташкил қилган. *хулоса:* COVID-19 дан олдин ва кейин ривожланган қандли диабетда иммун яллиғланиниш жараёнининг кучайишида қон-томир ҳужайра адгезияси молекуласи (VCAM-1), ҳамда ҳужайраларора адгезия молекуласи (ICAM-1) миқдорларини аниқлаш исботланган;

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморлар организмида вирус инвазияси ва метаболит жараён кучайиши сабабли ёғ ҳужайралари томонидан синтезланадиган гормонлар - лептин миқдорининг кескин ортиши фонида адипонектин миқдорининг ишонарли камайиши исботланганлиги бўйича «Постковид даврида қандли диабетли ёши катта аҳолининг иммун тизим ҳолати хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/004-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 1908-5-79-DOP/2024-сон буйруғи ҳамда Навоий вилоят эндокринология диспансерининг 17.09.2024 йилдаги 82-сон буйруғи билан амалиётган жорий этилган. «COVID-19 пандемияси шароитида қандли диабет кечишининг клиник хусусиятлари ва унинг оқибатлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/005-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмасининг 20.09.2024 йилдаги 4620-5-77-ТВ/2024-сон буйруғи ҳамда Канимех туман тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 2298-5-70-ТВ/2024-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 22-октябрдаги 07/106-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* постковид даврда диабет билан оғриган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратлари камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш, касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий ва ижтимоий аҳамияти ортади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Навоий вилоят эндокринология диспансери, Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмаси, Канимех туман тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига жорий этилиши постковид даврда қандли диабетни эрта ташхислаш ва кечишини назоратини таъминлайди, бу эса даволаш ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 624 000 сўм, шунингдек касалхонада ётиш кунлари қисқариши ҳисобиги бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 475 310 сўмни ташкил қилган. *хулоса:* SARS-CoV-2 инфекциясидан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморлар организмида вирус

инвазияси ва метаболик жараён кучайиши сабабли ёғ хужайралари томонидан синтезланадиган гормонлар - лептин ва адипонектин миқдорини аниқлаш исботланган.

бешинчи илмий янгилиги: илк бор COVID-19 дан кейин қандли диабет билан касалланган, аммо эмланган беморларда вакцинациянинг иммуняллиғланиш ва метаболик жараёни сусайтириши сабабли эмланмаганларга нисбатан VEGF-A, TGF-β, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин миқдорлари камайиши ва адипонектин миқдорининг эса ортиши аниқланганлиги бўйича «Постковид даврида қандли диабетли ёши катта аҳолининг иммун тизим ҳолати хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/004-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 1908-5-79-DOP/2024-сон буйруғи ҳамда Навоий вилоят эндокринология диспансерининг 17.09.2024 йилдаги 82-сон буйруғи билан амалиётган жорий этилган. «COVID-19 пандемияси шароитида қандли диабет кечишининг клиник хусусиятлари ва унинг оқибатлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашида 2024-йил 5-апрелида DSc3u-t/005-сон хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмасининг 20.09.2024 йилдаги 4620-5-77-ТВ/2024-сон буйруғи ҳамда Канимех туман тиббиёт бирлашмасининг 17.09.2024 йилдаги 2298-5-70-ТВ/2024 сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 22-октябрдаги 07/106-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* постковид даврда диабет билан оғриган беморларда клиник ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усулидан фойдаланиш касаллик асоратлари камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш, касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий ва ижтимоий аҳамияти ортади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Навоий шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Навоий вилоят эндокринология диспансери, Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмаси, Канимех туман тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига жорий этилиши постковид даврда қандли диабетни эрта ташхислаш ва кечишини назоратини таъминлайди, бу эса даволаш ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 624 000 сўм, шунингдек касалхонада ётиш кунлари қисқариши ҳисобига бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 475 310 сўмни ташкил қилган. *хулоса:* COVID-19 дан кейин қандли диабет билан касалланган ва эмланган беморларда вакцинациянинг иммуняллиғланиш ва метаболик жараёни VEGF-A, TGF-β, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин ва адипонектин миқдорларига боҳлиқлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий

аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 9 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 188 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Ковиддан кейинги даврда қандли диабет ҳақида замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида COVID-19 билан касалланиш ва тарқалиши, шунингдек, унинг қандли диабет билан оғриган беморларнинг соғлиғига таъсири ҳақидаги жорий маълумотларни очиб берадиган адабиётлар шарҳи тақдим этилган. Патогенезнинг юқумли, иммунологик ва молекуляр генетик механизмлари, шу жумладан цитокинларнинг иммунорегуляциядаги роли ва постковид даврида қандли диабетнинг ривожланиш механизми кўриб чиқилган. COVID-19 билан оғриган беморларда диабет ривожланишига ҳисса қўшадиган хавф омиллари, шу жумладан гиперяллиғланиш реакциялар ва вируснинг глюкоза метаболизмига таъсири таҳлил қилинган. Даволашнинг замонавий ёндашувлари, шу жумладан гликемик назоратни яхшилаш ва касаллик таъсирини юмшатишга қаратилган даволовчи дориларни қўллаш муҳокама қилинган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморларнинг хусусиятлари ва ишлатилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида Иммунология ва инсон геномикаси институти ва Ибн Сино номидаги Хатирчи тумани тиббиёт бирлашмаси (Навой вилояти) ўртасидаги илмий шартнома доирасида олинган маълумотларни тақдим этади. Тадқиқотга 2022-2023 йиллар давомида 22 024 беморлар киритилган, улардан 11 253 нафари қонда глюкоза даражасининг ошиши туфайли кузатув остида бўлган. Ретроспектив таҳлил шуни кўрсатдики, 497 нафар беморларда эрта тонгда глюкоза даражаси 6 ммол/лдан бўлган хавф ости гуруҳига киритилган.

Иккинчи босқичда проспектив когорт тадқиқоти ўтказилган бўлиб, унда 242 нафар қандли диабет (ҚД2) 2-тур ташхиси қўйилган бемор иштирок этишган.

Беморлар вакцинация ва COVID-19 мавжудлигига қараб уч гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳга COVID-19 билан касалланишдан аввал ҚД2 ташхиси қўйилган 87 бемор киритилган. COVID-19 кейин диабет ривожланган

ва эмланган (Moderna ёки AstraZeneca вакциналари билан) 53 нафар бемор иккинчи гуруҳга кирган. Учинчи гуруҳга COVID-19 билан оғриганидан кейин ҚД2 ни ривожлантирган аммо вакцинаяи олмаган 102 нафар бемор кирганди. Назорат гуруҳига 35 нафар COVID-19 билан касалланган, аммо ҚД2 белгилари бўлмаган ва гликирланган гемоглобин кўрсаткичлари меъёр даражасини (HbA1c 6,5%дан паст) кўрсатган 35 нафар амалий соғлом инсонлардан иборат булган.

Барча беморлар клиник, лаборатория ва инструментал текширувдан ўтдилар, улар ёндош касалликларга қараб терапевт ва бошқа ихтисослашган мутахассислар (кардиолог, гастроэнтеролог, невролог) томонидан текширилди. Текширув доирасида органларнинг ҳолатини баҳолаш учун рентгенография, ултратовуш (УТТ), электрокардиограмма (ЭКГ) ўтказилди. Лаборатория синовларига умумий қон ва сийдик текшируви, биокимёвий қон таҳлиллари, коагулограмма ва сўнгги 2-3 ой ичида қондаги глюкоза даражасини акс еттирувчи гликирланган гемоглобин (HbA1c) даражасини ўрганишлар кирган. Очлик ва овқатдан кейин қондаги глюкоза даражаси Accu-Chek Active глюкоза ўлчагичлари ва Cobas с 111 автоматик анализаторлари ёрдамида ўлчанди.

Иммунологик тадқиқотлар Иммунофермент анализ (ИФА) томонидан асосий биомаркерлар: VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин ва адипонектин концентрациясини баҳолаш учун ўтказилди. Бўлимга қабул қилингандан сўнг таҳлил қилиш учун қон олинди, шундан сўнг таҳлил намуналари -20°C да музлатилди. Ўлчовлар цитокинлар даражасини аниқлаш учун уч босқичли “сендвич” техникасидан фойдаланган ҳолда «Вектор-Бест» ва «БиоХимМак» (Россия) синов тизимлари ёрдамида амалга оширилди.

Натижалар SPSS v16.0 ва Microsoft Excel дастурий таъминотлардан фойдаланган ҳолда вариацион статистика усуллари ёрдамида қайта ишланди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент мезони ёрдамида баҳоланди ва Pearson ва Spearman коэффициентлари ёрдамида ўзгарувчилар ўртасидаги муносабатларни аниқлаш учун корреляцион таҳлил ўтказилди. Олинган маълумотлар SPSS и R дастурий таъминотида қурилган графикалар ёрдамида визуализация қилинди, бу еса тадқиқот натижаларини яхшироқ таҳлил қилиш ва талқин қилиш имконини берди.

Диссертациянинг «Текширилган беморларнинг клиник хусусиятлари» деб номланган учинчи боби шуни кўрсатадики, COVID - 19 пандемияси қандли диабетнинг клиник кечишига сезиларли таъсир кўрсатган. Пандемия даврида, айниқса, COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ҚД2нинг янги ҳолатлари сонининг кўпайиши қайд этилди. Бу SARS-CoV-2 вируси ошқозон ости безига зарар етказиши, бета-хужайра функциясининг бузилишига ва диабетнинг ривожланишига олиб келиши билан боғлиқ. 2022 йилдан 2023 йилгача бўлган илмий келишув доирасида Хатирчи туман тиббиёт бирлашмасининг эндокринология бўлимида проспектив когорт усули бўйича 242 бемор танлаб олинди (ўртача ёши $64,3 \pm 2,7$ ёш). Биринчи гуруҳга 87 нафар бемор киритилди (61 эркак ва 26 аёл), ўртача ёш – $65,3 \pm 3,2$ йил.

Иккинчи гуруҳга 53 нафар бемор (34 эркак ва 19 аёл), уларда 2-тур қанд касаллиги вакцинациядан сўнг ривожланган; ўртача ёш – 60,8±3,1 йил. Учинчи гуруҳга 102 нафар бемор (43 эркак ва 59 аёл), ўртача ёш – 67,1±1,9 йил.

Аниқланишича, ёш (OR = 2,5), жинс (OR = 1,5) ва бирга кечадиган касалликлар (OR = 3,2) Long-COVID даврида 2-тур қанд касаллиги ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади. Ёш муҳим омил бўлиб, қанд касаллиги ривожланиш хавфини 2,5 бараварга оширади, бу эса ёшга боғлиқ метаболик ўзгаришлар, стрессга чидамлилиқнинг пасайиши ва иммун тизими регуляциясининг бузилиши билан боғлиқ.

Постковид даврида 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларнинг шикоятлари таҳлили турли гуруҳлар орасида симптомларнинг частотаси ва интенсивлигида сезиларли фарқларни аниқлади (1-жадвал).

Жадвал 1

Ўрганилаётган гуруҳларнинг асосий шикоятлари

Гуруҳлар	Асосий шикоятлар	COVID-19 таъсири
1 гуруҳ	Сурункали чарчоқ, тез-тез чанқоқлик, полиурия, бекарор кон шакар даражаси ,асоратлар (нейропатия, ретинопатия), декомпенсация эпизодлари, умумий заифлик, фаровонликнинг ёмонлашиши	COVID-19 сабаб бўлган сурункали аломатларнинг ёмонлашиши
2 гуруҳ	Кучли заифлик, чарчоқ, чанқоқлик, полиурия, курук оғиз, вазн йўқотиш, умумий ҳолатнинг ёмонлашиши	Ўткир таъсир иммунитет ҳимояси етишмаслиги билан кучаяди
3 гуруҳ	Заифлик, чарчоқ, чанқоқлик, полиурия, камроқ вазн йўқотиш ва курук оғиз	Эмлаш орқали симптомларни юмшатиш

1-гуруҳдаги COVID-19дан олдин мавжуд бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларнинг анамнезини таҳлил қилиш натижалари узоқ муддатли касаллик жараёни ва асоратлар билан боғлиқ кўплаб шикоятларни аниқлади. Беморларнинг 80%ида сурункали чарчоқ, 60%ида чанқоқлик, шунингдек, гипергликемия ва гипогликемия эпизодлари қайд этилган. 55% беморларда катаболизм билан боғлиқ бўлган вазн йўқотиш кузатилган.

Қандли диабетнинг асоратлари, жумладан, невропатия ва ретинопатия, COVID-19 инфекциясидан кейин кучайиб, диабетнинг декомпенсациясига олиб келган ва тиббий ёрдамга мурожаат қилиш ҳолатлари кўпайган.

80% беморларда кучсизлик, 75%ида ортиқча чарчоқ, 50%ида эмоционал лабиллик қайд этилган. Бу белгилар умумий ҳолатнинг ёмонлашуви ва жисмоний фаолиятнинг пасайиши билан бирга келиб чиққан бўлиб, беморларнинг ҳолати оғирлигини кўрсатади (жадвал 2).

Сурункали чарчоқ, доимий чарчоқ ҳисси билан бирга, беморларнинг 40 фоизига хос эди. Гипергликемик ва гипогликемик эпизодларга олиб келадиган қон шакар даражасининг беқарорлиги беморларнинг 35 фоизида кузатилган. Беморларнинг 30 фоизида нейропатия ва ретинопатия каби асоратлар қайд этилган, бу диабетнинг ривожланишини кўрсатади. Декомпенсация эпизодлари, қон шакар даражаси назорақиз бўлганда, беморларнинг 25 фоизида кузатилган. Тизимли бузилишлар натижасида юзага келадиган умумий заифлик беморларнинг 70 фоизига хос эди.

Жадвал 2

Тадқиқот гуруҳларида беморларнинг шикоятлари

Шикоятлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ
Сезиларли ҳолсизлик	80% (70 беморлар)	70% (37 беморлар)	90% (92 беморлар)
Чарчаокнинг ортиши	75% (65 беморлар)	65% (34 беморлар)	85% (87 беморлар)
Полидипсия	70% (61 беморлар)	60% (32 беморлар)	75% (77 беморлар)
Полиурия	65% (57 беморлар)	55% (29 беморлар)	70% (71 беморлар)
Оғиз қуриши	55% (48 беморлар)	45% (24 беморлар)	60% (61 беморлар)
Тана вазнини йўқотиш	45% (39 беморлар)	40% (21 беморлар)	55% (56 беморлар)
Умумий ҳолатнинг ёмонлашиши	60% (52 беморлар)	50% (26 беморлар)	80% (82 беморлар)
Эмоционал лабиллик	35% (30 беморлар)	30% (16 беморлар)	50% (51 беморлар)
Сурункали чарчоқ	50% (43 беморлар)	25% (13 беморлар)	40% (41 беморлар)
Қонда қанд миқдорининг турғунмаслиги	45% (39 беморлар)	20% (11 беморлар)	35% (36 беморлар)
Асоратлар (невропатия, ретинопатия)	40% (35 беморлар)	15% (8 беморлар)	30% (31 беморлар)
Декомпенсация белгилари	35% (30 беморлар)	10% (5 беморлар)	25% (26 беморлар)
Умумий ҳолсизлик	75% (65 беморлар)	60% (32 беморлар)	70% (71 беморлар)

Анамнез маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, иккинчи гуруҳдаги беморларнинг шикоятлари учинчи гуруҳга нисбатан камроқ ифодаланган. Гипергликемия аломатлари, жумладан, полидипсия (60%) ва полиурия (55%) камроқ ва унчалик кучли бўлмаган, бу вакцинациянинг энгиллатувчи таъсирини кўрсатади. Вазн йўқотиш 45% беморларда, оғизда қуриш эса 55% беморларда кузатилган.

Ҳолсизлик 70% беморларда, чарчоқ эса 65% беморларда қайд этилган, бу учинчи гуруҳга нисбатан пастроқ кўрсаткич бўлиб, метаболик бузилишларнинг камроқ ифодаланганини билдиради. Иккинчи гуруҳдаги беморлар ўртача жисмоний фаоллик даражасини сақлаб, қон шакар даражасини назорат қилиш ва асоратлар хавфини камайтиришга эришган. Аксинча, учинчи гуруҳдаги беморлар, одатда, камфаъол турмуш тарзи олиб бориб, касалликнинг кечишини оғирлаштирган ва инсулинга резистентлик хавфини оширган (жадвал 3).

Жадвал 3

Беморларнинг турмуш тарзи ва ёмон одатларини таҳлил қилиш

Омил	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ
Жисмоний фаоллик	Паст	Нисбатан паст	Паст
Овқатланиш	Юқори калорияли, углевод ва ёғларга бой	Балансланган, мева ва сабзавотларга бой	Юқори калорияли, углевод ва ёғларга бой
Чекиш	Юқори тарқалган	Паст тарқалган	Юқори тарқалган
Алкоголь	Кўп истеъмол қилади	Оз миқдорда истеъмол қилади	Кўп истеъмол қилади

Биринчи гуруҳдаги 87 нафар беморда ТВИни аниқлаш натижалари унинг қандли диабетнинг узок давом этиши ва асоратлари билан боғлиқ равишда юқори кўрсаткичларга эгаллигини кўрсатди. 60% беморда (52 нафар) ТВИ 30 кг/м²дан юқори, 25% беморда (22 нафар) ТВИ 25–29,9 кг/м² оралиғида ва 15% беморда (13 нафар) ТВИ 25 кг/м²дан паст бўлган. Ўртача ТВИ 31,9 кг/м²ни ташкил этди. Иккинчи гуруҳдаги 53 нафар беморда ҳам юқори ТВИ қайд этилган, бироқ учинчи гуруҳга нисбатан паст даражада. 50% беморда (26 нафар) ТВИ 25–29,9 кг/м² оралиғида, 30% беморда (16 нафар) 30 кг/м²дан юқори ва 20% беморда (11 нафар) ТВИ 25 кг/м²дан паст бўлган. Бу гуруҳнинг ўртача ТВИ кўрсаткичи 28,7 кг/м²ни ташкил этган. Учинчи гуруҳда, 102 нафар бемор орасида, 70% беморда (71 нафар) ТВИ 30 кг/м²дан юқори бўлиб, бу семизликка мос келади. 20% беморда (20 нафар) ТВИ 25–29,9 кг/м², 10% беморда (10 нафар) эса ТВИ 25 кг/м²дан паст бўлган. Ўртача кўрсаткич 32,5 кг/м²ни ташкил этган.

ТВИни ўрганиш билан бир қаторда СРО, инсулин даражаси ва НОМА-IR индекси ҳам баҳоланган. Биринчи гуруҳ беморларининг 58%ида СРО юқори бўлиб, ўртача кўрсаткич 15,7 мг/л ни ташкил этган. Инсулин даражаси 21,3 мкЕД/млга етган, НОМА-IR индекси эса 5,7 ни ташкил этиб, аниқ инсулинорезистентлик мавжудлигини кўрсатган. Иккинчи гуруҳдаги беморларда СРО 45% ҳолатда юқори бўлиб, ўртача 12,2 мг/л ни ташкил этган. Инсулин даражаси 18,7 мкЕД/млга тенг бўлиб, НОМА-IR индекси 4,5 га етган. Бу кўрсаткичлар биринчи гуруҳга нисбатан яхшиланган. Учинчи гуруҳдаги беморлар орасида 68%ида СРО юқори бўлиб, ўртача 18,5 мг/л ни ташкил этган.

Инсулин даражаси ўртача 24,6 мкЕД/мл бўлган, НОМА-IR индекси эса 6,4 ни ташкил этган, бу кучли метаболик бузилишларни кўрсатади.

Липид профилининг бузилишлари гуруҳлар орасида сезиларли фарқларга эга бўлган. Биринчи гуруҳда умумий холестерин даражаси 6,1 ммоль/л, ЗПЛП 3,8 ммоль/л, триглицеридлар эса 2,5 ммоль/л ни ташкил этган. Иккинчи гуруҳда бу кўрсаткичлар яхшиланган: умумий холестерин 5,8 ммоль/л га, ЗПЛП 3,2 ммоль/л га ва триглицеридлар 2,0 ммоль/л га тушган. Учинчи гуруҳда липид профили кўпроқ бузилган бўлиб, умумий холестерин 6,7 ммоль/л га, ЗПЛП 4,1 ммоль/л га ва триглицеридлар 2,8 ммоль/л га етган.

Учинчи гуруҳда, бундан ташқари, HbA1c кўрсаткичлари ўртача 9,2% ни ташкил этган бўлиб, бу сўнгги 2–3 ойда гликемияни етарли даражада назорат қилиш мумкин бўлмаганини кўрсатади. Беморлардаги қондаги глюкоза даражаси оч қоринда ўртача 11,8 ммоль/л, овқатдан кейинги глюкоза даражаси эса 15,2 ммоль/л дан юқори бўлиб, тез-тез гипергликемик эпизодлар мавжудлигини кўрсатади.

УЗИ натижалари ички органларда патологик ўзгаришларни тасдиқлади. Биринчи гуруҳ беморларининг 35%ида жигарнинг катталашгани, 25%ида ёғли инфильтрация, 30%ида ошқозон ости безининг катталашгани, 20%ида сурункали панкреатит белгилари ва 12%ида ўпканинг катталашгани аниқланган. Иккинчи гуруҳда ўзгаришлар камроқ бўлиб, жигарнинг катталашгани 25%, ёғли инфильтрация 20%, ошқозон ости безининг катталашгани 20%, панкреатит белгилари 15%, ўпканинг катталашгани 10% беморларда кузатилган. Учинчи гуруҳда ўзгаришлар энг кучли бўлиб, жигарнинг катталашгани 40%, ёғли инфильтрация 30% беморларда аниқланган.

Гипертония касалликнинг кечишини оғирлаштирган. Биринчи гуруҳда гипертония 68% беморда қайд этилган бўлиб, бу қандли диабетнинг узоқ давом этиши ва унинг асоратлари билан боғлиқ. Иккинчи гуруҳда гипертония 60% беморда кузатилган, учинчи гуруҳда эса, вакцина қилинмаган беморлар орасида, бу кўрсаткич 72%ни ташкил этган бўлиб, кучли яллиғланиш ва метаболик бузилишларни акс эттиради.

Диссертациянинг «**Қандли диабет билан оғриган катта ёшли аҳолининг иммунологик ҳолати COVID-19 ва постковид даврида**» деб номланган тўртинчи бобида цитокин статуси натижалари тасвирланган. Бизнинг тадқиқотларимизда COVID-19 беморларида касалликнинг оғирлигига қараб цитокин ва хемокинлар даражасини ўрганиш келгуси босқич бўлди. Бизнинг тадқиқотимизда коронавирус инфекциясини бошдан кечирган ва COVID-19 га қарши вакцина олган СД беморларида иммунологик параметрлар ўрганилди. Чегараланган ресурслар ва турли беморлар гуруҳлари ўртасида клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг ўхшашлиги сабабли, биз репрезентатив танловларга эътибор қаратадик.

Имунологик тадқиқотлар учта асосий беморлар гуруҳида ва деярли соғлом шахслар назорат гуруҳида ўтказилди. Биринчи гуруҳда пандемия бошланишидан олдин аниқланган 33 та СД бемори мавжуд эди. Иккинчи гуруҳда пандемия бошланишидан кейин СД ташхиси қўйилган ва COVID-19

га қарши вакцинация олган 21 та бемор бор эди. Учинчи гуруҳда COVID-19 ни бошдан кечирганидан сўнг ривожланган СД билан 42 та бемор жойлашган бўлиб, улар коронавирусуга қарши вакцинация олмади. Назорат гуруҳига эса ёш, жинс ва сурункали касалликларнинг йўқлиги бўйича таққосланадиган 35 та деярли соғлом инсон киритилди, бу эса тадқиқот натижаларини ушбу омилларнинг таъсирини минималлаштиришга ёрдам берди.

Жадвал 4

Пандемиядан олдин СД аниқланган беморлардаги иммунологик кўрсаткичлар:

Параметр	Назорат гуруҳи, n=35	1-гуруҳ, n=33
VEGF A (пг/мл)	80,21±2,87	340,09±8,28*
TGF β (пг/мл)	46,39±1,53	400,27±6,3***
IGF-1 (нг/мл)	106,33±3,57	613,37±17,50*
IP-10 (пг/мл)	208,98±6,91	541,11±15,18**
VCAM-1 (нг/мл)	357,79±28,40	1865,05±46,22**
ICAM-1 (нг/мл)	129,01±4,97	518,21±13,84**
Лептин (нг/мл)	7,41±0,34	51,44±1,55*
Адипонектин (мкг/мл)	11,86±0,62	5,06±0,22*

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда ишончли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$). Me – медиана, Q1 (процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Ушбу жараёнда VEGF-A (томир ички қаватини ўстирувчи омил A) ва TGF-β (трансформациявий ўсиш омил бета) каби оксилар муҳим рол ўйнайди (жадвал 4).

Бизнинг тадқиқотимизда назорат гуруҳида VEGF-Анинг ўртача қиймати 80,21±2,87 пг/мл ни ташкил этди. COVID-19 пандемияси бошланишидан олдин ривожланган 2-тоифа қандли диабет бўлган беморларда VEGF-A даражасининг сезиларли ошиши кузатилди: ўртача қиймат 340,09±8,28 пг/мл га етди, бу назорат гуруҳига нисбатан 4 мартадан кўпроқ, медианаси эса – 339,11 пг/мл.

Назорат гуруҳида TGF-β даражаларига ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу маркернинг ўртача қиймати 46,39±1,53 пг/мл ни ташкил этди. Биринчи гуруҳда ўртача қиймат 400,27±6,3 пг/мл га етди.

Биринчи гуруҳда IGF-1 даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори эди. Биринчи гуруҳда IGF-1нинг ўртача қиймати 613,37±17,50 нг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳида ўртача IGF-1 даражаси 106,33±3,57 нг/мл бўлган кўрсаткичдан деярли 6 баробар юқоридир.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи назорат гуруҳида ва қандли диабет бўлган беморларда IP-10 даражасини ўлчашдан иборат бўлди. Диабет беморларининг биринчи гуруҳидаги IP-10 даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган. Диабет беморларида ўртача IP-10 даражаси 541,11±15,18 пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги ўртача кўрсаткичдан 2,6 баробар юқори бўлиб, у 208,98±6,91 пг/мл га тенг.

Ўтказилган тадқиқот давомида назорат гуруҳида VCAM-1 нинг ўртача даражаси 357,79±28,40 ng/ml ни ташкил этди. Вакцинатсия олмаган қандли

диабети беморларининг гуруҳида VCAM-1 даражаси сезиларли даражада ошган. Ушбу гуруҳдаги VCAM-1 нинг ўртача даражаси $1865,05 \pm 46,22$ ng/ml га етди, бу эса назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан 5 мартадан кўпроқ.

Назорат гуруҳида ICAM-1 даражаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу маркернинг ўртача қиймати $129,01 \pm 4,97$ нг/мл ни ташкил этди. Биринчи гуруҳда ICAM-1 даражаси сезиларли даражада ошган. ICAM-1 нинг ўртача қиймати $518,21 \pm 13,84$ нг/мл бўлиб, бу назорат гуруҳига нисбатан 4 мартадан юқори.

Бизнинг тадқиқотларимизда назорат гуруҳида лептин даражасининг ўртача қиймати $7,41 \pm 0,34$ ng/ml ни ташкил этди, бу эса соғлом инсонларда ушбу гормоннинг барқарор даражасини кўрсатади. Шакар диабети бўлган беморлар гуруҳида лептин даражаси сезиларли даражада юқори бўлиб, ўртача қиймати $51,44 \pm 1,55$ ng/ml га етди, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан 7 мартадан кўпроқдир.

Назорат гуруҳида адипонектиннинг ўртача даражаси $11,86 \pm 0,62$ мкг/ml ни ташкил этди, шунингдек, диабет билан боғлиқ беморларда ушбу қиймат сезиларли даражада паст бўлиб, $5,06 \pm 0,22$ мкг/ml ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан 2 мартадан кўпроқ пастдир.

Тадқиқотнинг кейинги босқичига ўтиш орқали биз коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан сўнг қандли диабет ривожланган беморларда иммунологик ва метаболик кўрсаткичларни таҳлил қилишга эътибор қаратамиз. COVID-19 га қарши вакцинация постковид асоратлари, жумладан, 2-тур қандли диабетнинг ривожланиши ёки унинг кечиши ва Long-COVID синдроми оғирлигини камайтиришда муҳим роль ўйнайди. Эпидемиологик тадқиқотлар, вакцина қилинганлар орасида диабетнинг оғир шакллари хавфи 10% га камайганини (OR=0,9) кўрсатиб, метаболик бузилишларнинг олдини олишда унинг самарадорлигини тасдиқлайди.

Вакцинация тизимли яллиғланишни, инсулинорезистентлик ва гипергликемиянинг асосий сабабини камайтиради, шунингдек, Long-COVID синдроми хавфини 10% га туширади (OR=1,1). Бу, айниқса, 2-тур қандли диабет билан оғирган беморлар учун муҳим, чунки Long-COVID гликемия назоратини ёмонлаштиради, қон томир асоратларини кучайтиради ва ҳаёт сифатини пасайтиради.

Иккинчи гуруҳда VEGF-A даражаси назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли даражада юқори бўлган. VEGF-A нинг ўртача қиймати $125,71 \pm 8,78$ пг/мл ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳидаги ўртача қийматдан 1,5 мартадан кўпроқ, яъни $80,21 \pm 2,87$ пг/мл га тенг. Учинчи гуруҳда ўртача қиймати $257,98 \pm 15,55$ пг/мл га етди, бу эса назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан 3 мартадан кўпроқ.

Иккинчи гуруҳда ҳам TGF- β даражаси назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлган, гарчи учинчи гуруҳга нисбатан биров пастроқ бўлса-да. TGF- β нинг ўртача қиймати $88,56 \pm 3,57$ пг/мл ни ташкил этган, бу назорат гуруҳидаги ўртача қийматдан ($46,39 \pm 1,53$ пг/мл) 1,9 мартадан ортиқ эканлигини кўрсатади. Учинчи гуруҳда TGF- β даражаси назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлган. Бу гуруҳда TGF- β нинг ўртача қиймати $102,51 \pm 3,06$ пг/мл ни

ташқил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги ўртача қийматдан (46,39±1,53 пг/мл) 2 мартадан ортиқ эканлигини кўрсатади (жадвал 5).

Жадвал 5

COVID-19 дан кейин ривожланган қандли диабет билан касалланган беморларда иммунологик кўрсаткичлар

	Назорат группа, n=35	2 гуруҳ, n=21	3 гуруҳ, n=42
VEGF A (пг/мл)	80,21±2,87	125,71±8,78**	257,98±15,55*
TGF β (пг/мл)	46,39±1,53	88,56±3,57***	102,51±3,06***
IGF-1 (нг/мл)	106,33±3,57	223,17±10,81***	464,69±22,10*
IP-10 (пг/мл)	208,98±6,91	300,21±14,01*	398,48±25,54**
VCAM-1 (нг/мл)	357,79±28,40	1174,02±33,77**	1485,41±42,72**
ICAM-1 (нг/мл)	129,01±4,97	338,27±16,01*	434,34±28,52**
Лептин (нг/мл)	7,41±0,34	26,77±1,34**	32,75±1,32*
Адипонектин (мкг/мл)	11,86±0,62	7,35±0,30**	5,57±0,40*

Изох: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда ишончли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$). Me – медиана, Q1 (процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

IGF-1 концентрацияси иккинчи гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган, лекин учинчи гуруҳга қараганда пастроқ. Иккинчи гуруҳда IGF-1 нинг ўртача қиймати 223,17±10,81 нг/мл ни ташқил этди, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан тахминан 2 мартадан кўп, яъни 106,33±3,57 нг/мл га тенг. Учинчи гуруҳда IGF-1 нинг ўртача қиймати 464,69±22,10 нг/мл га етаган, бу назорат гуруҳидаги ўртача қийматдан 4 мартадан кўпроқ.

Келгуси тадқиқот босқичи IP-10 бўлди. Иккинчи гуруҳда IP-10 нинг ўртача қиймати 300,21±14,01 пг/мл ни ташқил этди. Учинчи гуруҳда, COVID-19 дан кейин вакцинация қилинмаган диабетли беморлар орасида IP-10 даражаси сезиларли даражада юқори бўлиб, бу кўпроқ яллиғланиш жараёнларини кўрсатади. Ушбу гуруҳда IP-10 нинг ўртача қиймати 398,48±25,54 пг/мл ни ташқил этди, бу назорат кўрсаткичларидан тахминан 2 мартадан кўпроқ.

Иккинчи гуруҳда VCAM-1 даражаси назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли даражада юқори бўлиб, $M \pm m$ - 357,79±28,40 нг/мл ни ташқил этди, аммо учинчи гуруҳдан пастроқ. Иккинчи гуруҳдаги ўртача қиймат 1174,02±33,77 нг/мл бўлиб, бу тахминан 3 марта назорат кўрсаткичларидан юқори. Учинчи гуруҳда VCAM-1 даражаси 1485,41±42,72 нг/мл га етди, бу назорат гуруҳи билан солиштирганда 4 мартадан кўпроқ.

Назорат гуруҳида ICAM-1 концентрацияси нисбатан паст бўлиб, ўртача қиймати 129,01±4,97 нг/мл ни ташқил этди. Иккинчи гуруҳда ICAM-1 нинг ўртача даражаси 338,27±16,01 нг/мл бўлиб, бу назорат гуруҳи билан солиштирганда 2,5 мартадан кўпроқ. ICAM-1 нинг ўртача концентрацияси учинчи гуруҳга 434,34±28,52 нг/мл булиб, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 3 мартадан кўпроқ.

Иккинчи гуруҳда лептиннинг ўртача қиймати $26,77 \pm 1,34$ нг/мл бўлиб, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли даражада юқори. Учинчи гуруҳда лептин даражаси янада юқори бўлиб, ўртача қиймати $32,75 \pm 1,32$ нг/мл, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 4 мартадан кўпроқ.

Иккинчи гуруҳда адипонектин даражаси учинчи гуруҳга нисбатан юқори бўлди, аммо назорат гуруҳи билан солиштирганда ҳали ҳам паст ($11,86 \pm 0,62$ мкг/мл). Иккинчи гуруҳда адипонектиннинг ўртача қиймати $7,14 \pm 0,35$ мкг/мл ни ташкил этди. Учинчи гуруҳда адипонектин даражаси янада паст бўлиб. Ушбу гуруҳда адипонектиннинг ўртача қиймати $5,57 \pm 0,40$ мкг/мл бўлиб, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан 2 мартадан кўпроқ пастдир.

Учта асосий гуруҳ беморларини таҳлил қилиш натижалари VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин ва адипонектин даражаларида сезиларли фарқлар борлигини кўрсатди, бу эса ушбу беморларда ҳолатнинг ёмонлашишига асос бўлган патогенетик механизмларни чуқурроқ тушуниш имконини беради.

Диссертациянинг «**Корреляцион анализ ўрганилган иммун тизими параметрлари билан коронавирус инфекцияси даврида ва постковид даврда қандли диабетли беморларнинг клиник хусусиятлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик**» деб номланган бешинчи бобда иммун тизими параметрларининг корреляцион анализи натижалари муҳокама қилинган.

Тадқиқотимизда 13 та асосий клиник-иммунологик кўрсаткичлар, жумладан, VEGF A, TGF β , IGF-1, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин, адипонектин, HbA1c, оч қоринга глюкоза, Тана вазни индекси (ТВИ), артериал босим ва С-реактив оксил (СРО) таҳлил қилинди.

Корреляцион алоқалар 1-группадаги беморлар орасида, лептин ва оч қоринга глюкоза ўртасидаги ($r = 0,86$) кучли алоқани ўз ичига олган. HbA1c ва лептин ($r = 0,83$) ҳам кучли корреляцияни намоён қилади. Оч қоринга глюкоза ва HbA1c ($r = 0,76$) катта корреляция кўрсатади. Оч қоринга глюкоза ва VCAM-1 ($r = 0,73$) ҳам кучли корреляцияни кўрсатади.

Ўртача корреляциялар ($0,4 < r < 0,7$) орасида VEGF A ва лептин ($r = 0,72$), HbA1c ва VCAM-1 ($r = 0,65$), оч қоринга глюкоза ва ICAM-1 ($r = 0,79$) ўртасида катта алоқалар мавжуд. Заиф корреляциялар ($r < 0,4$) орасида VEGF A ва IGF-1 ($r = 0,59$), TGF β ва IGF-1 ($r = 0,32$), СРБ ва тромбоцитлар ($r = 0,19$) мавжуд.

2-гурӯҳда ўрганилган кўрсаткичлар ўртасида 120 та корреляцион боғлиқлик аниқланди, шулардан 48 таси юқори даражада, 72 таси ўрта даражада ва 9 таси тескари корреляцион боғлиқликларга эга бўлди. 2-гуруҳда қуйидаши кучли корреляцион боғланишлар мавжуд бўлди: 1) VEGF A ва IP-10 ($r = 0,86$), 2) TGF β ва IP-10 ($r = 0,80$); 3) Глюкоза ва IGF-1 ($r = 0,90$); 4) Глюкоза ва HbA1c ($r = 0,79$); 5) ICAM-1 ва VCAM-1 ($r = 0,85$); 6) Адипонектин ва Лептин ($r = 0,80$); 7) HbA1c ва TGF β ($r = 0,86$); 8) Глюкоза ва VEGF A ($r = 0,86$); 9) Глюкоза ва ICAM-1 ($r = 0,78$); 10) HbA1c ва ICAM-1 ($r = 0,74$); 11) IGF-1 ва Глюкоза ($r = 0,90$); 12) IGF-1 ва Лептин ($r = 0,79$); 13) Лептин ва Глюкоза ($r = 0,72$); 14) Адипонектин ва ICAM-1 ($r = 0,76$); 15) СРБ и IP-10 ($r = 0,79$).

2-гурухда турли биомаркерлар ўртасида сезиларли ўртача корреляциялар ҳам кузатилган. Масалан, TGF- β IGF-1 билан ўртача корреляция кўрсатган ($r = 0,57$), бу эса TGF- β нинг метаболик жараёнлар ва инсулинга ўхшаш ўсиш омилига таъсирини акс эттириши мумкин.

Тадқиқотнинг учинчи гуруҳида кўрсаткичлар ўртасида 91 та корреляцион боғлиқлик аниқланди, шулардан 29 таси кучли, 55 таси ўртача ва 7 таси тескари боғлиқликларга эга бўлди.

Кучли ижобий корреляцион боғлиқлик қуйидаги жуфтликларда аниқланди: VEGF-A ва IP-10 ($r=0,83$); TGF- β ва VEGF-A ($r=0,89$); IGF-1 ва лептин ($r=0,90$); IP-10 ва VEGF-A ($r=0,83$); VCAM-1 ва ICAM-1 ($r=0,87$); лептин ва адипонектин ($r=0,86$); HbA1c ва оч қорин ҳолатидаги глюкоза ($r=0,87$); ИМТ ва оч қорин ҳолатидаги глюкоза ($r=0,88$).

Тескари корреляцион боғлиқликлар қуйидаги жуфтликларда аниқланди: тромбоцитлар ва TGF- β ($r=-0,39$); тромбоцитлар ва IGF-1 ($r=-0,29$); тромбоцитлар ва IP-10 ($r=-0,14$); тромбоцитлар ва ICAM-1 ($r=-0,05$); тромбоцитлар ва лептин ($r=-0,16$); тромбоцитлар ва адипонектин ($r=-0,29$); тромбоцитлар ва HbA1c ($r=-0,38$); тромбоцитлар ва оч қорин ҳолатидаги глюкоза ($r=-0,29$).

Олинган натижалар COVID-19, вакцинация ва 2 турдаги қандли диабет ўртасидаги ўзаро боғлиқлик механизмларини янада чуқурроқ ўрганиш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг «Сунъий интеллект ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларни бошқариш интеграцияси: истиқболлари ва муаммолари» деб номланган олтинчи бобида беморларнинг соғлиғини башорат қилишда сунъий интеллект (СИ)дан фойдаланиш муҳокама қилинади. СИдан фойдаланиш ташхиснинг аниқлигини оширишга, терапевтик стратегияларни оптималлаштиришга ва диабетик ретинопатия, нефропатия ва юрак-қон томир касалликлари каби оғир асоратлар хавфини камайтиришга ёрдам беради.

Турли маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш учун ROC-таҳлил ўтказилди, у HbA1c, CPO, IGF-1 ва ICAM-1 каби кўрсаткичларнинг юқори диагностик аҳамиятини намойиш этди. ROC-таҳлил натижалари HbA1c, CPO, IGF-1 ва ICAM-1 каби биомаркерларнинг юқори прогностик аҳамиятини кўрсатди, AUC > 0.90 бўлиб, бу юқори диагностик аниқликни англатади. HbA1c (AUC=0.89) ва глюкоза (AUC=0.89) яхши натижаларни кўрсатган, VEGF-A (AUC=0.83) ва IP-10 (AUC=0.86) ўртача аниқликка эга бўлган, ICAM-1 (AUC=0.92) эса яллиғланиш жараёнлари маркери сифатида ўз аҳамиятини тасдиқлаган. Лептин (AUC=0.86) ва адипонектин (AUC=0.89) яхши, лекин мутлоқ эмас, диагностик аҳамиятни кўрсатган.

ИИ (инсоний интеллект) клиник-лаборатор маълумотлар ва вақт қаторларини таҳлил қилиш учун қўлланилган бўлиб, бу гликемияни назорат қилишнинг эрта босқичларда ёмонлашувини аниқлаш ва ўз вақтида даволашни тўғрилаш имконини берган. «Постковид даврида клиник-иммунологик маълумотлар асосида 2-тур қандли диабет ривожланишини прогноз қилиш» (DGU41902) дастурий маҳсулоти ишлаб чиқилган бўлиб,

муваффақиятли синовдан ўтган ва шифокорларга асоратлар хавфини прогноз қилиш учун восита тақдим этади.

ХУЛОСА

1. Тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, ёш ($OR=2,5$), жинс ($OR=1,5$) ва ёндош касалликлар мавжудлиги ($OR=3,2$) каби хавф омиллари Long-COVID даврида 2-турдаги қандли диабет ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади.

2. Тадқиқотлар шундай кўрсатдики, лептин ва адипонектин каби адипокинлар дисбаланси на фақат глюкоза тартибга солинишига таъсир кўрсатади, балки 2-турдаги қандли диабетнинг оғир кечишига ҳам таъсир қилиб, Long-COVID симптомларининг ривожланиши ва кучайишига ёрдам беради.

3. Тадқиқотлар 2-турдаги қандли диабет ва Long-COVID даврида иммунорегуляция бузилиши, COVID-19дан кейин диабет ривожланган беморларда IGF-1 даражасининг 43% га пасайиши, шунингдек, VEGF-A, TGF- β , VCAM-1, ICAM-1, IP-10 даражаларида сезиларли ортиши билан характерланишини кўрсатди ҳамда бу кўрсаткичларнинг ушбу ҳолатлар патогенезидаги муҳим ўрнини таъкидлайди.

4. 2-турдаги қандли диабет ва Long-COVID даврида иммунологик кўрсаткичлар ва клиник хусусиятлар ўртасидаги корреляцион таҳлил оч қорин ҳолатидаги глюкоза ва IGF-1 ($r=0,90$), HbA1c ва TGF- β ($r=0,86$), оч қорин ҳолатидаги глюкоза ва VEGF-A ($r=0,86$), оч қорин ҳолатидаги глюкоза ва ICAM-1 ($r=0,78$), HbA1c ва ICAM-1 ($r=0,74$), IGF-1 ва оч қорин ҳолатидаги глюкоза ($r=0,90$), СРБ ва IP-10 ($r=0,79$) ўртасида ижобий боғлиқлик, тромбоцитлар ва TGF- β ($r=-0,28$), IGF-1 ($r=-0,18$), IP-10 ($r=-0,31$), ICAM-1 ($r=-0,27$), VEGF-A ($r=0,19$) ўртасида тескари боғлиқлик мавжудлигини аниқлади. Бу эса иммунологик яллиғланишнинг инсулинорезистентлик патофизиологиясидаги ўрнини кўрсатади.

5. Тадқиқотларимизга кўра, COVID-19га қарши вакцинация 2-турдаги қандли диабетнинг оғир шакллари ($OR=0,9$) ва Long-COVID синдроми ($OR=1,1$) ривожланиш хавфини камайтиради.

6. Клиник маълумотларни, шу жумладан иммун ва метаболик кўрсаткичларни таҳлил қилишда сунъий интеллектни интеграция қилиш диагностика аниқлигини сезиларли даражада оширди ва 2-турдаги қандли диабет ҳамда Long-COVID учун персоналлаштирилган ва самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш имконини берди.

7. 2-турдаги қандли диабет ва Long-COVID иммунологик ва метаболик жиҳатларини комплекс ўрганиш кўп омилли бошқарув ва янги терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

РУЗИМУРОДОВ НОДИРЖОН ФАЗЛИДДИНОВИЧ

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И LONG-COVID:
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ
И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2024.2.DSc/Tib1100

Докторская диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.immuno.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Арипова Тамара Уктамовна доктор медицинских наук, профессор, академик
Официальные оппоненты:	Исмаилова Гули Аминджановна доктор медицинских наук, профессор Ахмедова Холида Юлдашевна доктор медицинских наук Халимова Замира Юсуповна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» час. на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №___), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс: (+99871) 207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2024 года).

З.С.Камалов

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

Х.М.Хатамов

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

А.А. Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы сахарный диабет (СД), характеризующийся гипергликемией и инсулинорезистентностью, остается одним из самых распространенных хронических заболеваний. В период пандемии COVID-19 среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, значительно увеличилось количество новых случаев СД, что подчеркивает необходимость изучения взаимосвязи между COVID-19 и развитием метаболических заболеваний. Согласно мнению специалистов, «...длительный постковидный синдром проявляется нарушением углеводного обмена, ухудшением инсулинорезистентности и развитием гипергликемии»¹. Сложность патогенеза сахарного диабета, а также его социально-экономические последствия требуют разработки мер по ранней клинико-иммунологической диагностике, лечению данного заболевания и внедрению этих мер в практическую медицину.

В мире растет число пациентов с Long-COVID, что особенно акцентирует внимание на необходимости совершенствования научных исследований, направленных на раннюю диагностику, профилактику и лечение его осложнений. В этом направлении приоритетными остаются исследования, посвященные изучению гормональных изменений при сахарном диабете, развившемся после COVID-19, анализу биохимических показателей, проведению молекулярно-генетических исследований, а также определению уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при инфекции SARS-CoV-2. Наряду с этим одной из актуальных задач для специалистов остается выявление иммунологических механизмов гипергликемии и инсулинорезистентности у пациентов с Long-COVID, совершенствование методов диагностики, разработки подходов к лечению и профилактике.

В нашей стране среди широкомасштабных мер по совершенствованию системы здравоохранения особое внимание уделяется ранней диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний, их комплексному лечению, снижению осложнений и профилактике. В этом в соответствии с семьей приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы, поставлены задачи, направленные на повышение уровня медицинского обслуживания населения, такие как «...улучшение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этого, необходимость вывода качества медицинского обслуживания на новый уровень, создания здоровой среды, а также тщательного наблюдения за состоянием здоровья пациентов с Long-COVID и проведения долгосрочных исследований для полного

¹<https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/rates-of-long-covid-in-the-u-s-have-declined-since-june-of-2022/>

²УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

изучения влияния коронавирусной инфекции на метаболические процессы становится особенно актуальной.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указами Президента Республики Узбекистан № ПФ-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению последствий коронавирусной пандемии, коренному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия населения и охраны здоровья» и № ПФ-6610 от 12 ноября 2020 года «О введении совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшем повышении эффективности проводимых реформ в системе здравоохранения», а также способствует реализации положений Постановлений Кабинета Министров Республики Узбекистан № 449 от 22 июля 2020 года «О мерах по регулированию обращения лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники в период пандемии коронавируса» и № 461 от 4 августа 2020 года «О мерах по повышению эффективности оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией», наряду с другими нормативно-правовыми актами, регулирующими данное направление.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования, направленные на выявление иммунологических механизмов и особенностей патогенеза сахарного диабета, развившегося после перенесенной коронавирусной инфекции, а также влияния COVID-19 на пациентов с уже существующим сахарным диабетом, проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений по всему миру, в том числе в: Harvard Medical School (США), University of Oxford (Великобритания), Karolinska Institute (Швеция), University of Melbourne (Австралия), National University of Singapore (Сингапур), University of Toronto (Канада), Charité – Universitätsmedizin Berlin (Германия), Kyoto University (Япония), Seoul National University (Южная Корея), Peking University (Китай), University of São Paulo (Бразилия), Comenius University (Словакия), Казанский государственный медицинский университет (Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова и Институт иммунологии и геномики человека (Узбекистан).

В мире был получен ряд научных результатов о подходах к диагностике и лечению сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19, в том числе:

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и другие источники.

обнаружено, что коронавирусная инфекция вызывает иммунные изменения, провоцирующие нарушение углеводного обмена и развитие диабета (Harvard Medical School, США; University of Oxford, Великобритания; Karolinska Institute, Швеция); выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19, наблюдаются осложнения, вызванные провоспалительными изменениями в организме (University of Melbourne, Австралия; National University of Singapore, Сингапур); обнаружено, что дисфункция эндокринной системы, вызванная COVID-19, повышает риск развития диабета у ранее здоровых пациентов (University of Toronto, Канада; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Германия); показано, что изменения в синтезе провоспалительных цитокинов играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии у пациентов после COVID-19 (Kyoto University, Япония; Seoul National University, Южная Корея); идентифицированы специфические иммунологические и биохимические маркеры, связанные с развитием диабета после коронавирусной инфекции (Peking University, Китай; University of São Paulo, Бразилия).

Сегодня в глобальном масштабе ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям диагностики и лечения сахарного диабета после COVID-19, включая определение факторов риска развития диабета у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию; выявление наследственной предрасположенности к развитию сахарного диабета после COVID-19; изучение иммунологических и гормональных факторов, влияющих на развитие диабета у пациентов в постковидный период; выявление биохимических и иммунологических маркеров, способствующих ранней диагностике; разработка алгоритмов лечения и ведения пациентов с диабетом после COVID-19; совершенствование профилактических мер для снижения частоты случаев сахарного диабета, связанного с коронавирусной инфекцией.

Степень изученности проблемы. Известно, что COVID-19 может вызывать развитие сахарного диабета или утяжелять его течение, что связано со сложными процессами воспаления и аутоиммунных реакций. По этой причине взаимосвязь между сахарным диабетом и Long-COVID, а также их сложные иммунологические механизмы привлекают внимание научного сообщества. Исследования показывают, что вирус SARS-CoV-2, воздействуя через ACE2-рецепторы, может повреждать β -клетки поджелудочной железы, что приводит к снижению выработки инсулина (Yang L. et al., 2020). В результате у некоторых пациентов развивается состояние, похожее на новый диабет, связанный с инфекцией.

Одним из основных механизмов, связывающих Long-COVID и сахарный диабет, является хроническое воспаление. Высокий уровень провоспалительных цитокинов нарушает передачу сигналов инсулина, что приводит к развитию инсулинорезистентности (Zhu L. et al., 2021). У пациентов с Long-COVID также наблюдается повышение уровня IP-10, что связано с устойчивой активацией Т-клеток и снижением

чувствительности к инсулину (Montgomery A. et al., 2022). Эти изменения ухудшают метаболический профиль пациентов и усиливают гипергликемию.

Гипергликемия, возникающая вследствие Long-COVID, оказывает значительное влияние на иммунную систему. Повышенный уровень глюкозы усиливает выработку реактивных форм кислорода (ROS), что приводит к увеличению уровня окислительного стресса и воспаления (Ceriello A., 2020). В результате нарушаются функции нейтрофилов и макрофагов, что ослабляет защиту организма от инфекций и повышает риск развития вторичных осложнений (Prakash P. et al., 2022).

Анализ литературы показывает, что взаимосвязь между Long-COVID и сахарным диабетом, особенно в контексте долгосрочного влияния вируса на метаболизм и иммунную систему, изучена недостаточно. Остаётся актуальной необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение роли цитокинов, микросреды поджелудочной железы и иммунологических механизмов, что подчеркивает важность проведения научных работ в этом направлении.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научных исследований Института иммунологии и геномики человека в рамках проекта «Исследование состояния провоспалительных и противовоспалительных цитокинов иммунной системы на различных этапах заболевания у больных COVID-19» (2020-2022 гг.).

Цель исследования состоит в выявлении иммунологических механизмов гипергликемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете в постковидный (Long-COVID) период.

Задачи исследования:

определить влияние факторов риска, таких как возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний, на развитие сахарного диабета в постковидный период;

изучить уровни факторов роста и пептидных гормонов (лептина и адипонектина) у пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19;

сравнить показатели иммунной системы, выявленные у пациентов с сахарным диабетом;

провести корреляционный анализ иммунологических показателей в зависимости от клинических особенностей заболевания у пациентов с сахарным диабетом в период COVID-19 и в постковидный период;

оценить влияние вакцинации против коронавирусной инфекции на синтез факторов роста и пептидных гормонов;

разработать интеграцию искусственного интеллекта для раннего выявления и профилактики осложнений у пациентов с сахарным

диабетом.определить влияния факторов риска, таких как возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний, на развитие сахарного диабета в постковидный период;

Объектом исследования являлись амбулаторные карты 22 024 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в 2022–2023 годах в Навоийской области, которые были подвергнуты ретроспективному анализу, а также 242 пациента с сахарным диабетом, включенные в проспективный анализ, и 35 практически здоровых лиц.

Предмет исследования служили образцы венозной крови и сыворотки крови пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, и практически здоровых лиц, предназначенные для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований. В диссертации использовались общие клинические, инструментальные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19, вследствие усиления системного воспаления и ангиогенных процессов наблюдается достоверное увеличение уровня VEGF-A и TGF-β.

впервые выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после инфекции SARS-CoV-2, из-за усиления вирусной инвазии и утяжеления течения заболевания происходит значительное увеличение маркеров метаболических процессов, таких как IGF-1 и IP-10.

впервые установлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19, вследствие усиления процессов иммунного воспаления уровни молекул VCAM-1 и ICAM-1 в сыворотке крови достоверно превышают нормативные показатели.

впервые доказано, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после инфекции SARS-CoV-2, вследствие усиления вирусной инвазии и метаболических процессов, на фоне значительного увеличения уровня лептина, синтезируемого жировыми клетками, наблюдается достоверное снижение уровня адипонектина.

впервые выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после COVID-19, которые прошли вакцинацию, вследствие снижения иммунного воспаления и метаболических процессов под влиянием вакцинации, наблюдается уменьшение уровней VEGF-A, TGF-β, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептина и увеличение уровня адипонектина по сравнению с невакцинированными пациентами.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

доказана необходимость определения уровней факторов роста (VEGF-A, TGF-β) для оценки степени тяжести течения заболевания у пациентов с сахарным диабетом в постковидный (Long-COVID) период;

обосновано использование уровня IGF-1 в качестве прогностического маркера для ранней диагностики осложнений у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после COVID-19;

доказано, что повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина у пациентов с сахарным диабетом после COVID-19 являются неблагоприятными прогностическими критериями;

обоснована эффективность применения методов искусственного интеллекта для диагностики, раннего выявления и профилактики осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

Достоверность результатов исследования обоснована применёнными подходами и методами, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведённых исследований, достаточным количеством пациентов, а также обработкой данных с использованием клинико-лабораторных, иммунологических и статистических методов. Кроме того, выводы и полученные результаты подтверждены авторитетными структурами и сопоставлены с международными и локальными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в ходе изучения иммунологических механизмов гипергликемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете в постковидный (Long-COVID) период установлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19, усиление процессов иммунного воспаления и метаболических изменений сопровождается повышением уровней VEGF-A, TGF- β , IP-10, VCAM-1, ICAM-1 и лептина, а также снижением уровня адипонектина, при этом доказано, что у вакцинированных пациентов наблюдается подавляющее влияние вакцинации на процессы иммунного воспаления и метаболические изменения, также выявлено значительное повышение уровней метаболических маркеров, таких как инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и интерферон-индуцированный белок (IP-10), что связано с усилением вирусной инвазии и утяжелением течения заболевания, кроме того, вследствие усиления системного воспаления и ангиогенных процессов наблюдается достоверное повышение уровней сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) и β -трансформирующего фактора роста (TGF- β), что позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что доказана необходимость определения уровней факторов роста (VEGF-A, TGF- β) для оценки степени тяжести течения заболевания у пациентов с сахарным диабетом в постковидный (Long-COVID) период, обоснована роль уровня IGF-1 в качестве прогностического маркера для ранней диагностики осложнений, установлено, что повышение уровня лептина и снижение уровня

адипонектина у пациентов с сахарным диабетом после COVID-19 являются неблагоприятными прогностическими критериями, а также подтверждена эффективность использования методов искусственного интеллекта для диагностики, раннего выявления и профилактики осложнений при сахарном диабете.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, выявляющих иммунологические механизмы гипергликемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете в постковидный (Long-COVID) период:

первая научная новизна: впервые доказано, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19, вследствие усиления системного воспаления и ангиогенных процессов наблюдается достоверное увеличение уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) и β -трансформирующего фактора роста (TGF- β), включено в содержание методической рекомендации «Особенности состояния иммунного статуса при сахарном диабете у взрослого населения в постковидный период» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/004 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Навоийскому городскому медицинскому объединению № 1908-5-79-DOP/2024 от 17.09.2024 и Навоийскому областному эндокринологическому диспансеру № 82 от 17.09.2024. «Клинические особенности течения сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 и его последствия» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/005 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Хатырчинскому районному медицинскому объединению № 4620-5-77-ТВ/2024 от 20.09.2024 и Канимехскому районному медицинскому объединению № 2298-5-70-ТВ/2024 от 17.09.2024 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 02/106 от 22 октября 2024 года); *социальная эффективность:* использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с диабетом в постковидный период повышает экономическую и социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского городского медицинского объединения, Навоийского областного эндокринологического диспансера, Хатырчинского районного медицинского объединения и Канимехского районного медицинского объединения обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения сахарного диабета в постковидный период, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624 000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 475 310 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение:* доказано, что определение уровней сосудисто-

эндотелиального фактора роста (VEGF-A) и β -трансформирующего фактора роста (TGF- β) позволяет выявить усиление системного воспаления и ангиогенных процессов в организме пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19.

вторая научная новизна: впервые выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после инфекции SARS-CoV-2, из-за усиления вирусной инвазии и утяжеления течения заболевания происходит значительное увеличение маркеров метаболических процессов, таких как инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и интерферон-индуцированный белок (IP-10), включено в содержание методической рекомендации «Особенности состояния иммунного статуса при сахарном диабете у взрослого населения в постковидный период» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/004 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Навоийскому городскому медицинскому объединению № 1908-5-79-DOP/2024 от 17.09.2024 и Навоийскому областному эндокринологическому диспансеру № 82 от 17.09.2024. «Клинические особенности течения сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 и его последствия» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/005 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Хатырчинскому районному медицинскому объединению № 4620-5-77-ТВ/2024 от 20.09.2024 и Канимехскому районному медицинскому объединению № 2298-5-70-ТВ/2024 от 17.09.2024 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 02/106 от 22 октября 2024 года); *социальная эффективность:* использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с диабетом в постковидный период повышает экономическую и социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского городского медицинского объединения, Навоийского областного эндокринологического диспансера, Хатырчинского районного медицинского объединения и Канимехского районного медицинского объединения обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения сахарного диабета в постковидный период, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624 000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 475 310 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение:* установлено, что в организме пациентов с сахарным диабетом, развившимся после инфекции SARS-CoV-2, усиление вирусной инвазии и утяжеление течения заболевания сопровождаются изменением

уровней метаболических маркеров, таких как инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и интерферон-индуцированный белок (IP-10).

третья научная новизна: впервые установлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся до и после COVID-19, вследствие усиления процессов иммунного воспаления уровни молекул сосудистой клеточной адгезии (VCAM-1) и межклеточной адгезии (ICAM-1) в сыворотке крови достоверно превышают нормативные показатели, включено в содержание методической рекомендации «Особенности состояния иммунного статуса при сахарном диабете у взрослого населения в постковидный период» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/004 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Навоийскому городскому медицинскому объединению № 1908-5-79-DOP/2024 от 17.09.2024 и Навоийскому областному эндокринологическому диспансеру № 82 от 17.09.2024. «Клинические особенности течения сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 и его последствия» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/005 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Хатырчинскому районному медицинскому объединению № 4620-5-77-ТВ/2024 от 20.09.2024 и Канимехскому районному медицинскому объединению № 2298-5-70-ТВ/2024 от 17.09.2024 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 02/106 от 22 октября 2024 года); *социальная эффективность:* использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с диабетом в постковидный период повышает экономическую и социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского городского медицинского объединения, Навоийского областного эндокринологического диспансера, Хатырчинского районного медицинского объединения и Канимехского районного медицинского объединения обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения сахарного диабета в постковидный период, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624 000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 475 310 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение:* доказано, что определение уровней молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и межклеточной адгезии (ICAM-1) позволяет выявить усиление процессов иммунного воспаления при сахарном диабете, развившемся до и после COVID-19.

четвертая научная новизна: впервые доказано, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после инфекции SARS-CoV-2, вследствие усиления вирусной инвазии и метаболических процессов, на фоне значительного увеличения уровня лептина, синтезируемого жировыми

клетками, наблюдается достоверное снижение уровня адипонектина, включено в содержание методической рекомендации «Особенности состояния иммунного статуса при сахарном диабете у взрослого населения в постковидный период» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/004 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Навоийскому городскому медицинскому объединению № 1908-5-79-DOP/2024 от 17.09.2024 и Навоийскому областному эндокринологическому диспансеру № 82 от 17.09.2024. «Клинические особенности течения сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 и его последствия» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/005 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Хатырчинскому районному медицинскому объединению № 4620-5-77-ТВ/2024 от 20.09.2024 и Канимехскому районному медицинскому объединению № 2298-5-70-ТВ/2024 от 17.09.2024 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 02/106 от 22 октября 2024 года); *социальная эффективность*: использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с диабетом в постковидный период повышает экономическую и социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского городского медицинского объединения, Навоийского областного эндокринологического диспансера, Хатырчинского районного медицинского объединения и Канимехского районного медицинского объединения обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения сахарного диабета в постковидный период, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624 000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 475 310 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение*: доказано, что в организме пациентов с сахарным диабетом, развившимся после инфекции SARS-CoV-2, усиление вирусной инвазии и метаболических процессов сопровождается изменением уровней гормонов, синтезируемых жировыми клетками, таких как лептин и адипонектин.

пятая научная новизна: впервые выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после COVID-19, которые прошли вакцинацию, вследствие снижения иммунного воспаления и метаболических процессов под влиянием вакцинации, наблюдается уменьшение уровней VEGF-A, TGF-β, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептина и увеличение уровня адипонектина по сравнению с невакцинированными пациентами, включено в содержание методической рекомендации «Особенности состояния иммунного статуса при

сахарном диабете у взрослого населения в постковидный период» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/004 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Навоийскому городскому медицинскому объединению № 1908-5-79-DOP/2024 от 17.09.2024 и Навоийскому областному эндокринологическому диспансеру № 82 от 17.09.2024. «Клинические особенности течения сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 и его последствия» (утверждено на Экспертном совете Института иммунологии и геномики человека АН РУз, протокол № DSc3u-t/005 от 5 апреля 2024 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность приказами по Хатырчинскому районному медицинскому объединению № 4620-5-77-ТВ/2024 от 20.09.2024 и Канимехскому районному медицинскому объединению № 2298-5-70-ТВ/2024 от 17.09.2024 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения, протокол № 02/106 от 22 октября 2024 года); *социальная эффективность*: использование метода выявления клинических и иммунологических изменений у пациентов с диабетом в постковидный период повышает экономическую и социальную значимость за счёт снижения числа осложнений заболевания, повышения эффективности лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского городского медицинского объединения, Навоийского областного эндокринологического диспансера, Хатырчинского районного медицинского объединения и Канимехского районного медицинского объединения обеспечивает раннюю диагностику и контроль течения сахарного диабета в постковидный период, это позволяет достичь экономической эффективности в размере 624 000 сум на одного пациента за счёт лечения, а также экономической выгоды в размере 475 310 сум на одного пациента благодаря сокращению дней пребывания в стационаре. *Заключение*: установлено, что у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после COVID-19, прошедших вакцинацию, влияние вакцинации на процессы иммунного воспаления и метаболизма связано с изменением уровней VEGF-A, TGF-β, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептина и адипонектина.

Апробация научных результатов. Результаты исследований обсуждались на 7, в том числе 4 международных и 3 национальных научно-практических конференциях.

Публикации научных результатов. По теме диссертации всего опубликовано 22 научных работ, из них 11 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Композиция диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе «**Современные представления о сахарном диабете в постковидном периоде**» диссертации представлен обзор литературы, в котором раскрываются современные данные о частоте встречаемости и распространении COVID-19, а также его влияние на здоровье людей, страдающих сахарным диабетом. Рассмотрены инфекционные, иммунологические и молекулярно-генетические механизмы патогенеза, включая роль цитокинов в иммунорегуляции и механизм развития сахарного диабета в постковидный период. Проанализированы факторы риска, способствующие развитию диабета у переболевших COVID-19, в том числе гипервоспалительные реакции и влияние вируса на метаболизм глюкозы. Обсуждены современные подходы к лечению, включая применение корригирующих препаратов, направленных на улучшение гликемического контроля и смягчение последствий заболевания.

Во второй главе «**Характеристика обследованных больных и использованные методы исследования**» диссертации представлены данные, полученные в рамках научного договора между Институтом иммунологии и геномики человека АН РУз и Хатырчинским районным медицинским объединением им. Ибн Сино (Навоийская область). Исследование охватило 22 024 пациентов, из которых 11 253 человека находились под наблюдением из-за повышенного уровня глюкозы в крови в период 2022-2023 годы. Ретроспективный анализ позволил выявить 497 человек с уровнем глюкозы натощак выше 6 ммоль/л, которые были отнесены к группе риска.

На втором этапе было проведено проспективное когортное исследование, включившее 242 пациента с диагнозом сахарного диабета 2 типа (СД₂). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от вакцинации и наличия COVID-19. Первая группа включала 87 пациентов с ранее диагностированным СД₂, перенесших COVID-19. Вторая группа состояла из 53 вакцинированных пациентов (препаратами Moderna или AstraZeneca), у которых диабет также развился после COVID-19. Третья группа включала 102 пациента, у которых СД₂ развился после перенесенного COVID-19 и которые не были вакцинированы. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц, которые перенесли COVID-19, но не имели признаков СД₂ и демонстрировали нормальный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c} ниже 6,5%).

Все пациенты прошли клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее осмотр терапевта и других профильных специалистов

(кардиолога, гастроэнтеролога, невропатолога) в зависимости от сопутствующих заболеваний. В рамках обследования проводились рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), электрокардиограмма (ЭКГ) для оценки состояния других органов. Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови, коагулограмму и исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), который отражает уровень глюкозы в крови за последние 2-3 месяца. Измерение уровня глюкозы в крови натощак и после приема пищи проводилось с использованием глюкометров Assu-Chek Active и автоматических анализаторов Cobas c 111.

Иммунологические исследования проводились методом иммуноферментного анализа (ИФА) для оценки концентрации ключевых биомаркеров: VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептина и адипонектина. Забор крови для анализа производился при поступлении в отделение, после чего образцы сыворотки замораживались при температуре -20°C . Измерения проводились с помощью тест-систем «Вектор-Бест» и «БиоХимМак» (Россия), использовавших методику трехстадийного «сэндвича» для определения уровня цитокинов.

Результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием программных пакетов SPSS v16.0 и Microsoft Excel. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия Стьюдента, а корреляционный анализ проводился для определения взаимосвязей между переменными с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена. Полученные данные визуализировались с помощью графиков, построенных в программном обеспечении SPSS и R, что позволило лучше проанализировать и интерпретировать результаты исследования.

В третьей главе «**Клиническая характеристика обследованных больных**» диссертации показано, пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на клиническое течение сахарного диабета. Во время пандемии было зафиксировано увеличение числа новых случаев СД, особенно среди пациентов, перенесших COVID-19. Это связано с тем, что вирус SARS-CoV-2 может повреждать поджелудочную железу, приводя к нарушению функции бета-клеток и развитию диабета. В рамках научного договора с 2022 по 2023 год по проспективному когортному методу в эндокринологическом отделении Хатырчинского медицинского районного объединения выбрана 242 пациента (средний возраст $64,3 \pm 2,7$ лет). В первую группу вошли 87 пациентов (61 мужчина, 26 женщин), средний возраст – $65,3 \pm 3,2$ года. Во вторую группу включены 53 пациента (34 мужчины, 19 женщин), у которых СД 2 типа развился после вакцинации; средний возраст – $60,8 \pm 3,1$ года. В третью группу вошли 102 пациента (43 мужчины, 59 женщин), средний возраст – $67,1 \pm 1,9$ года.

Установлено, что возраст (OR = 2,5), пол (OR = 1,5) и сопутствующие заболевания (OR = 3,2) значительно повышают риск развития СД 2 типа в период Long-COVID. Возраст является ключевым фактором, увеличивающим

риск в 2,5 раза, что связано с возрастными изменениями метаболизма, снижением стрессоустойчивости и нарушением иммунной регуляции.

Анализ жалоб пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидный период выявил значительные различия в частоте и интенсивности симптомов среди различных групп (табл.1).

Таблица 1

Основные жалобы у исследуемых групп

Группа	Основные жалобы	Влияние COVID-19
Группа 1	Хроническая усталость, частая жажда, полиурия, неустойчивость уровня сахара в крови, осложнения (невропатия, ретинопатия), эпизоды декомпенсации, общая слабость, ухудшение самочувствия	Ухудшение хронических симптомов, вызванное перенесенным COVID-19
Группа 1	Выраженная слабость, повышенная утомляемость, жажда, полиурия, сухость во рту, потеря массы тела, ухудшение общего состояния	Острое воздействие, усугубленное отсутствием иммунной защиты
Группа 3	Слабость, утомляемость, жажда, полиурия, реже потеря массы тела и сухость во рту	Смягчение симптомов за счет вакцинации

Анализ анамнестических данных первой группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа, существовавшим до COVID-19, выявил значительное количество жалоб, связанных с длительным течением заболевания и осложнениями. Часто отмечались хроническая усталость (80%), жажда (60%), эпизоды гипергликемии и гипогликемии. У 55% пациентов наблюдалась потеря массы тела, связанная с катаболизмом. Осложнения диабета, такие как невропатия и ретинопатия, усугублялись перенесенным COVID-19, вызывая декомпенсацию диабета и учащенные обращения за медицинской помощью.

Выраженная слабость была характерна для 80% пациентов, повышенная утомляемость – для 75%, эмоциональная лабильность – для 50%. Эти симптомы сопровождалась ухудшением общего состояния и снижением физической активности, что подчеркивает тяжесть состояния пациентов (табл. 2).

Хроническая усталость, сопровождающаяся постоянным чувством истощения, была характерна для 40% пациентов. Неустойчивость уровня сахара в крови, приводящая к гипергликемическим и гипогликемическим эпизодам, наблюдалась у 35% пациентов. Осложнения, такие как невропатия и ретинопатия, были зарегистрированы у 30% пациентов, что указывает на прогрессирование диабета. Эпизоды декомпенсации, когда уровень сахара в крови становится неконтролируемым, отмечались у 25% пациентов. Общая

слабость, являющаяся результатом системных нарушений, была характерна для 70% пациентов (табл.2).

Таблица 2

Жалобы пациентов по исследуемым группам

Жалобы	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Выраженная слабость	80% (70 пациентов)	70% (37 пациентов)	90% (92 пациента)
Повышенная утомляемость	75% (65 пациентов)	65% (34 пациента)	85% (87 пациентов)
Полидипсия	70% (61 пациент)	60% (32 пациента)	75% (77 пациентов)
Полиурия	65% (57 пациентов)	55% (29 пациентов)	70% (71 пациент)
Сухость во рту	55% (48 пациентов)	45% (24 пациента)	60% (61 пациент)
Потеря массы тела	45% (39 пациентов)	40% (21 пациент)	55% (56 пациентов)
Ухудшение общего состояния	60% (52 пациента)	50% (26 пациентов)	80% (82 пациента)
Эмоциональная лабильность	35% (30 пациентов)	30% (16 пациентов)	50% (51 пациент)
Хроническая усталость	50% (43 пациента)	25% (13 пациентов)	40% (41 пациент)
Неустойчивость уровня сахара	45% (39 пациентов)	20% (11 пациентов)	35% (36 пациентов)
Осложнения (невропатия, ретинопатия)	40% (35 пациентов)	15% (8 пациентов)	30% (31 пациент)
Эпизоды декомпенсации	35% (30 пациентов)	10% (5 пациентов)	25% (26 пациентов)
Общая слабость	75% (65 пациентов)	60% (32 пациента)	70% (71 пациент)

Анализ анамнестических данных показал, что во второй группе жалобы были менее выраженными по сравнению с третьей группой. Симптомы гипергликемии, такие как полидипсия (60%) и полиурия (55%), встречались реже и с меньшей интенсивностью, что указывает на смягчающий эффект вакцинации. Потеря массы тела отмечалась у 45% пациентов, сухость во рту – у 55%.

Выраженная слабость наблюдалась у 70% пациентов, утомляемость – у 65%, что было ниже, чем в третьей группе, свидетельствуя о меньшей выраженности метаболических нарушений. Пациенты второй группы демонстрировали более стабильное общее состояние благодаря умеренному уровню физической активности, что помогало контролировать уровень глюкозы и снижать риск осложнений. Напротив, пациенты третьей группы,

как правило, вели малоподвижный образ жизни, что усугубляло течение заболевания и увеличивало риск инсулинорезистентности (табл. 3).

Таблица 3

Анализ образа жизни и вредных привычек пациентов

Фактор	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Физическая активность	Низкая	Умеренная	Низкая
Питание	Высококалорийное, богатое углеводами и жирами	Сбалансированное, богатое овощами и белками	Высококалорийное, богатое углеводами и жирами
Курение	Высокая распространенность	Низкая распространенность	Высокая распространенность
Алкоголь	Злоупотребление	Умеренное потребление	Злоупотребление

В первой группе пациентов, включавшей 87 человек, определение ИМТ показало его значительное повышение, связанное с длительным течением диабета и осложнениями. У 60% пациентов (52 человека) ИМТ превышал 30 кг/м², у 25% (22 человека) находился в диапазоне 25–29,9 кг/м², а у 15% (13 человек) был ниже 25 кг/м². Средний ИМТ составил 31,9 кг/м². Во второй группе из 53 пациентов также наблюдались повышенные показатели, но в меньшей степени по сравнению с третьей группой. У 50% (26 человек) ИМТ находился в диапазоне 25–29,9 кг/м², у 30% (16 человек) превышал 30 кг/м², а у 20% (11 человек) был ниже 25 кг/м². Средний ИМТ в этой группе составил 28,7 кг/м². В третьей группе, включавшей 102 пациента, у 70% (71 человек) ИМТ превышал 30 кг/м², что соответствует ожирению, у 20% (20 человек) находился в диапазоне 25–29,9 кг/м², а у 10% (10 человек) был ниже 25 кг/м². Средний показатель составил 32,5 кг/м².

Параллельно изучению ИМТ оценивались СРБ, уровень инсулина и индекс НОМА-IR. У пациентов первой группы у 58% СРБ был повышен и в среднем составлял 15,7 мг/л. Уровень инсулина достигал 21,3 мкЕД/мл, а индекс НОМА-IR равнялся 5,7, что подтверждает наличие выраженной инсулинорезистентности. Во второй группе СРБ был повышен у 45% пациентов со средним значением 12,2 мг/л, уровень инсулина составил 18,7 мкЕД/мл, а индекс НОМА-IR — 4,5, что свидетельствует об улучшении показателей по сравнению с первой группой. В третьей группе у 68% пациентов СРБ был повышен в среднем до 18,5 мг/л, уровень инсулина достигал 24,6 мкЕД/мл, а индекс НОМА-IR равнялся 6,4, что указывает на более выраженные метаболические нарушения.

Нарушения липидного профиля также имели значительные различия между группами. В первой группе уровень общего холестерина составлял 6,1 ммоль/л, ЛПНП — 3,8 ммоль/л, триглицериды — 2,5 ммоль/л. Во второй группе показатели улучшились: общий холестерин снизился до 5,8 ммоль/л, ЛПНП — до 3,2 ммоль/л, триглицериды — до 2,0 ммоль/л. В третьей группе липидный профиль был нарушен сильнее, общий холестерин достигал 6,7 ммоль/л, ЛПНП — 4,1 ммоль/л, триглицериды — 2,8 ммоль/л.

В третьей группе, помимо этого, показатели HbA1c в среднем составляли 9,2%, что свидетельствует о недостаточном контроле гликемии за последние 2–3 месяца. Уровень глюкозы натощак достигал 11,8 ммоль/л, а постпрандиальная глюкоза превышала 15,2 ммоль/л, что указывает на частые гипергликемические эпизоды.

Данные УЗИ подтверждали наличие патологических изменений внутренних органов. У пациентов первой группы увеличение размеров печени наблюдалось у 35%, жировая инфильтрация — у 25%, увеличение поджелудочной железы — у 30%, признаки хронического панкреатита — у 20%, увеличение селезенки — у 12%. Во второй группе патологические изменения были менее выражены: увеличение печени отмечалось у 25%, жировая инфильтрация — у 20%, увеличение поджелудочной железы — у 20%, признаки хронического панкреатита — у 15%, увеличение селезенки — у 10%. В третьей группе изменения были наиболее выражены, увеличение печени наблюдалось у 40% пациентов, жировая инфильтрация — у 30%.

Гипертония также усугубляла течение заболевания. В первой группе она была диагностирована у 68% пациентов, что связано с длительным течением диабета и его осложнениями. Во второй группе гипертония наблюдалась у 60% пациентов, а в третьей группе, где пациенты не были вакцинированы, этот показатель достиг 72%, что отражает более выраженные воспалительные и метаболические нарушения.

В четвертой главе «**Иммунологический статус при сахарном диабете у взрослого населения во время и в постковидный период**» диссертации описаны результаты цитокинового статуса. Следующим этапом наших исследований явилось изучение уровня цитокинов и хемокинов у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. В нашем исследовании были изучены иммунологические параметры у пациентов с СД в перенесенной коронавирусной инфекции и вакцинации против COVID-19. В связи с ограниченными ресурсами и схожестью клинико-лабораторных показателей у различных групп пациентов, мы сосредоточились на репрезентативных выборках. Иммунологические исследования проводились в рамках трех основных групп пациентов и контрольной группы практически здоровых лиц. Первая группа включала 33 пациента с СД, выявленным до начала пандемии. Вторая группа состояла из 21 пациента с СД, который был диагностирован после начала пандемии и получил вакцинацию против COVID-19. Третья группа включала 42 пациента с СД, развитие которого произошло после перенесенного COVID-19, но не получивших вакцинацию

против коронавируса. Контрольная группа включала 35 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту, полу и отсутствию хронических заболеваний, что позволило минимизировать влияние этих факторов на результаты исследования.

Таблица 4

Иммунологические показатели у пациентов с СД, выявленным до начала пандемии

	Контрольная группа, n=35	1 группа, n=33
VEGF A (пг/мл)	80,21±2,87	340,09±8,28*
TGF β (пг/мл)	46,39±1,53	400,27±6,3***
IGF-1 (нг/мл)	106,33±3,57	613,37±17,50*
IP-10 (пг/мл)	208,98±6,91	541,11±15,18**
VCAM-1 (нг/мл)	357,79±28,40	1865,05±46,22**
ICAM-1 (нг/мл)	129,01±4,97	518,21±13,84**
Лептин (нг/мл)	7,41±0,34	51,44±1,55*
Адипонектин (мкг/мл)	11,86±0,62	5,06±0,22*

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$). Me – медиана, Q1 (перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.*

В этом важную роль играют такие белки, как VEGF-A и TGF-β (табл.4). В нашем исследовании контрольной группе среднее значение VEGF-A составило 80,21±2,87 пг/мл. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа СД, развитие которого произошло до начала пандемии COVID-19, наблюдалось значительное повышение уровня VEGF-A: среднее значение составило 340,09±8,28 пг/мл, это более 4 раза больше чем контрольной группы.

Исследование уровней TGF-β в контрольной группе показало, что среднее значение этого маркера составило 46,39±1,53 пг/мл. В первой группе уровень TGF β был значительно выше: среднее значение составило 400,27±6,3 пг/мл.

В первой группе уровень IGF-1 был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Среднее значение IGF-1 в первой группе составило 613,37±17,50 нг/мл, что почти в 6 раз превышает аналогичный показатель в контрольной группе, где средний уровень IGF-1 был равен 106,33±3,57 нг/мл.

Следующим шагом исследования стало измерение уровня IP-10. Уровень IP-10 в первой группе пациентов с диабетом оказался значительно повышенным по сравнению с контрольной группой. Средний уровень IP-10 у пациентов с диабетом составил 541,11±15,18 пг/мл, что более чем в 2,6 раза превышает средний показатель контрольной группы, равный 208,98±6,91 пг/мл.

В ходе проведенного исследования в контрольной группе средний уровень VCAM-1 составил 357,79±28,40 нг/мл, В первой группе пациентов наблюдалось значительное повышение уровней VCAM-1. Средний уровень

VCAM-1 в этой группе достиг $1865,05 \pm 46,22$ нг/мл, что более чем в 5 раз превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

Исследование уровней ICAM-1 в контрольной группе продемонстрировало, что среднее значение данного маркера составило $129,01 \pm 4,97$ нг/мл. В группе 1 уровень ICAM-1 был значительно повышен. Среднее значение ICAM-1 составило $518,21 \pm 13,84$ нг/мл, что в 4 раза выше, чем в контрольной группе.

В наших исследованиях среднее значение уровня лептина в контрольной группе составило $7,41 \pm 0,34$ нг/мл, что свидетельствует о стабильном уровне этого гормона у здоровых людей. В первой группе пациентов с сахарным диабетом уровень лептина был значительно выше, со средним значением $51,44 \pm 1,55$ нг/мл, что более чем в 7 раз превышает показатели контрольной группы.

В контрольной группе средний уровень адипонектина составил $11,86 \pm 0,62$ мкг/мл, тогда как у пациентов с диабетом это значение было значительно ниже — $5,06 \pm 0,22$ мкг/мл, что более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе.

Переходя к следующему этапу исследования, мы сосредоточимся на анализе иммунологических и метаболических параметров у пациентов, у которых сахарный диабет развился после перенесенной коронавирусной инфекции. Вакцинация против COVID-19 играет ключевую роль в снижении тяжести постковидных осложнений, включая развитие или ухудшение течения сахарного диабета 2-го типа и синдрома Long-COVID. Эпидемиологические исследования показывают снижение риска тяжелых форм диабета на 10% ($OR=0,9$) среди вакцинированных, что подтверждает её эффективность в профилактике метаболических нарушений.

Вакцинация уменьшает системное воспаление, основную причину инсулинорезистентности и гипергликемии, а также снижает риск синдрома Long-COVID на 10% ($OR=1,1$). Это особенно важно для пациентов с диабетом 2-го типа, так как Long-COVID ухудшает гликемический контроль, усиливает сосудистые осложнения и снижает качество жизни.

Во второй группе уровень VEGF-A был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Среднее значение VEGF-A составило $125,71 \pm 8,78$ пг/мл, что более чем в 1,5 раза превышает среднее значение в контрольной группе, которое составило $80,21 \pm 2,87$ пг/мл. В третьей группе, включающей невакцинированных пациентов с диабетом, развившимся после COVID-19, уровень VEGF-A был еще выше. Среднее значение VEGF-A составило $257,98 \pm 15,55$ пг/мл, что более чем в 3 раза превышает показатель контрольной группы.

Во второй группе уровень TGF- β также был значительно повышен по сравнению с контрольной группой, хотя и несколько ниже, чем в третьей группе. Среднее значение TGF- β составило $88,56 \pm 3,57$ пг/мл, что более чем в 1,9 раза превышает показатель в контрольной группе, где среднее значение составило $46,39 \pm 1,53$ пг/мл. В третьей группе уровень TGF- β был значительно

выше по сравнению с контрольной группой. Среднее значение TGF-β в этой группе составило 102,51±3,06 пг/мл, что более чем в 2 раза превышает среднее значение в контрольной группе, которое составило 46,39±1,53 пг/мл (табл.5).

Таблица 5

Иммунологические параметры у пациентов с диабетом, развившимся после COVID-19

	Контрольная группа, n=35	2 группа, n=21	3 группа, n=42
VEGF A (пг/мл)	80,21±2,87	125,71±8,78**	257,98±15,55*
TGF β (пг/мл)	46,39±1,53	88,56±3,57***	102,51±3,06***
IGF-1 (нг/мл)	106,33±3,57	223,17±10,81***	464,69±22,10*
IP-10 (пг/мл)	208,98±6,91	300,21±14,01*	398,48±25,54**
VCAM-1 (нг/мл)	357,79±28,40	1174,02±33,77**	1485,41±42,72**
ICAM-1 (нг/мл)	129,01±4,97	338,27±16,01*	434,34±28,52**
Лептин (нг/мл)	7,41±0,34	26,77±1,34**	32,75±1,32*
Адипонектин (мкг/мл)	11,86±0,62	7,35±0,30**	5,57±0,40*

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) –25%, Q3 (процентиль) – 75%.*

Концентрация IGF-1 во второй группе, была значительно выше по сравнению с контрольной группой, но ниже, чем в третьей группе. Среднее значение IGF-1 во второй группе составило 223,17±10,81 нг/мл, что примерно в 2 раза превышает показатели контрольной группы, где среднее значение составило 106,33±3,57 нг/мл. Среднее значение IGF-1 в третьей группе составило 464,69±22,10 нг/мл, что более чем в 4 раза превышает среднее значение в контрольной группе.

Следующий этап исследования было IP-10. Среднее значение IP-10 во второй группе составило 300,21±14,01 пг/мл, а в третьей группе уровень IP-10 был значительно выше, что свидетельствует о более выраженных воспалительных процессах. Среднее значение IP-10 в этой группе составило 398,48±25,54 пг/мл, что почти в 2 раза выше контрольных значений.

Уровень VCAM-1 во второй группе был значительно выше по сравнению с контрольной группой - 357,79±28,40 нг/мл, но ниже, чем в третьей группе. Среднее значение во второй группе составило 1174,02±33,77 нг/мл, что примерно в 3 раза превышает контрольные значения. В третьей группе уровень VCAM-1 достигло 1485,41±42,72 нг/мл, что более чем в 4 раза выше, чем в контрольной группе.

Во второй группе средний уровень ICAM-1 составил 338,27±16,01 нг/мл, что более чем в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. Средняя концентрация ICAM-1 у третьей группы составила 434,34±28,52 нг/мл, что более чем в 3 раза превышает показатели контрольной группы.

Среднее значение лептина во второй группе составило 26,77±1,34 нг/мл, что значительно превышает показатели контрольной группы. В третьей группе

уровень лептина был еще выше, среднее значение лептина в этой группе составило $32,75 \pm 1,32$ нг/мл, что более чем в 4 раза выше, чем в контрольной группе.

Во второй группе уровень адипонектина оказался выше, чем в третьей группе, но все же ниже по сравнению с контрольной группой ($11,86 \pm 0,62$ мкг/мл). Среднее значение адипонектина во второй группе составило $7,14 \pm 0,35$ мкг/мл. В третьей группе, уровень адипонектина был еще ниже. Среднее значение адипонектина в этой группе составило $5,57 \pm 0,40$ мкг/мл, что более чем в 2 раза ниже контрольных значений.

Анализ трех основных групп пациентов показал существенные различия в уровнях VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептина и адипонектина, что позволяет глубже понять патогенетические механизмы, лежащие в основе ухудшения состояния этих пациентов.

В пятой главе **«Корреляционный анализ изученных параметров иммунной системы во взаимосвязи с клиническими особенностями больных сахарным диабетом во время коронавирусной инфекции и в постковидный период»** диссертации обсуждены результаты корреляционного анализа параметров иммунной системы.

В нашем исследовании были проанализированы 13 основных клинико-иммунологических показателей, включая VEGF A, TGF β , IGF-1, IP-10, VCAM-1, ICAM-1, лептин, адипонектин, HbA1c, глюкоза натощак, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление и С-реактивный белок (СРБ).

Корреляционные связи между различными биомаркерами и клиническими показателями у пациентов 1-группы включили сильные корреляции ($r > 0,7$) связь между лептином и глюкозой натощак ($r = 0,86$). HbA1c и лептин ($r = 0,83$) также демонстрируют сильную корреляцию. Глюкоза натощак и HbA1c ($r = 0,76$) показывают значительную корреляцию. Глюкоза натощак и VCAM-1 ($r = 0,73$) также демонстрируют сильную корреляцию.

Умеренные корреляции ($0,4 < r < 0,7$) включают связь между VEGF A и лептином ($r = 0,72$), HbA1c и VCAM-1 ($r = 0,65$), Глюкоза натощак и ICAM-1 ($r = 0,79$) также демонстрируют значительную корреляцию.

Слабые корреляции ($r < 0,4$) включают VEGF A и IGF-1 ($r = 0,59$), TGF β и IGF-1 ($r = 0,32$), СРБ и тромбоциты ($r = 0,19$).

Во 2 группе было выявлено 120 корреляционных взаимосвязей, из которых 48 имели высокую степень и 72 – среднюю степень, а также 9 обратных корреляционных связей между изученными показателями. Сильные положительные корреляционные связи были выявлены в следующих парах показателей: 1) VEGF A и IP-10 ($r = 0,86$); 2) TGF β и IP-10 ($r = 0,80$); 3) Глюкоза натощак и IGF-1 ($r = 0,90$); 4) Глюкоза натощак и HbA1c ($r = 0,79$); 5) ICAM-1 и VCAM-1 ($r = 0,85$); 6) Адипонектин и Лептин ($r = 0,80$); 7) HbA1c и TGF β ($r = 0,86$); 8) Глюкоза натощак и VEGF A ($r = 0,86$); 9) Глюкоза натощак и ICAM-1 ($r = 0,78$); 10) HbA1c и ICAM-1 ($r = 0,74$); 11) IGF-1 и Глюкоза натощак ($r =$

0,90); 12) IGF-1 и Лептин ($r = 0,79$); 13) Лептин и Глюкоза натощак ($r = 0,72$); 14) Адипонектин и ICAM-1 ($r = 0,76$); 15) СРБ и IP-10 ($r = 0,79$).

Во 2 группе также наблюдались значительные умеренные корреляции между различными биомаркерами. Например, TGF β показал умеренные корреляции с IGF-1 ($r = 0,57$), что может отражать влияние TGF β на метаболические процессы и инсулиноподобный фактор роста.

В ходе изучения корреляционных взаимосвязей между показателями у третьей группы было выявлено 91 взаимосвязь, из которых 29 – сильных, 55 – со средней взаимосвязью и 7 – с обратной связью.

Сильная положительная корреляционная связь была выявлена в следующих парах: VEGF A и IP-10 ($r=0,83$); TGF β и VEGF A ($r=0,89$); IGF-1 и лептин ($r=0,90$); IP-10 и VEGF A ($r=0,83$); VCAM-1 и ICAM-1 ($r=0,87$); лептин и адипонектин ($r=0,86$); HbA1c и глюкоза натощак ($r=0,87$); ИМТ и глюкоза натощак ($r=0,88$).

Обратные корреляционные связи были выявлены в следующих парах: тромбоциты и TGF β ($r=-0,39$); тромбоциты и IGF-1 ($r=-0,29$); тромбоциты и IP-10 ($r=-0,14$); тромбоциты и ICAM-1 ($r=-0,05$); тромбоциты и лептин ($r=-0,16$); тромбоциты и адипонектин ($r=-0,29$); тромбоциты и HbA1c ($r=-0,38$); тромбоциты и глюкоза натощак ($r=-0,29$).

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов взаимодействия между COVID-19, вакцинацией и диабетом 2 типа.

В шестой главе **«Интеграция искусственного интеллекта в ведение пациентов с постковидным сахарным диабетом 2 типа: перспективы и вызовы»** диссертации обсуждено применение ИИ в прогнозирование состояния здоровья пациентов. Использование ИИ способствует повышению точности диагностики, оптимизации терапевтических стратегий и снижению риска развития тяжелых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и сердечно-сосудистые заболевания.

Для оценки прогностической ценности различных маркеров был проведен ROC-анализ, который показал высокую диагностическую значимость ряда показателей, таких как HbA1c, СРБ, IGF-1, и ICAM-1. Проведенный ROC-анализ показал высокую прогностическую ценность ряда биомаркеров, таких как HbA1c, СРБ, IGF-1 и ICAM-1, с AUC > 0.90, что свидетельствует о высокой диагностической точности. Уровень HbA1c (AUC=0.89) и глюкозы (AUC=0.89) продемонстрировали хорошие результаты, VEGF-A (AUC=0.83) и IP-10 (AUC=0.86) указали на умеренную точность, а ICAM-1 (AUC=0.92) подтвердил свою значимость как маркер воспалительных процессов. Лептин (AUC=0.86) и адипонектин (AUC=0.89) продемонстрировали хорошую, но не абсолютную диагностическую ценность.

ИИ был использован для анализа клинико-лабораторных данных и временных рядов, что позволило выявить ухудшение гликемического контроля на ранних стадиях и своевременно корректировать терапию.

Разработанный программный продукт «Прогнозирование развития СД 2 типа в постковидный период на основании клиничко-иммунологических данных» (DГУ41902) успешно прошел тестирование и предоставляет врачам инструмент для прогнозирования риска осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты нашего исследования ясно указывают на то, что факторы риска, такие как возраст (OR=2,5), пол (OR=1,5) и наличие сопутствующих заболеваний (OR=3,2) значительно увеличивают риск развития сахарного диабета 2-го типа в период Long-COVID

2. Проведённые исследования показали, что дисбаланс адипокинов, таких как лептин и адипонектин, не только нарушает регуляцию глюкозы, но и оказывает влияние на тяжесть течения сахарного диабета 2-го типа, а также способствует развитию и прогрессированию симптомов Long-COVID.

3. Исследование показало, что нарушение иммунорегуляции при сахарном диабете 2-го типа и Long-COVID, характеризуется снижением IGF-1 на 43% у пациентов, у которых диабет развился после COVID-19 и значительным увеличением продукции VEGF-A, TGF- β , VCAM-1, ICAM-1, IP-10 и подчеркивает их важную роль в патогенезе этих состояний.

4. Корреляционный анализ между иммунологическими показателями и клиническими особенностями сахарного диабета 2-го типа и Long-COVID выявил положительную зависимость между уровнем глюкозы натощак и IGF-1 ($r=0,90$); HbA1c и TGF β ($r=0,86$), глюкозы натощак и VEGF A ($r=0,86$), глюкозы натощак и ICAM-1 ($r=0,78$), HbA1c и ICAM-1 ($r=0,74$), IGF-1 и глюкозы натощак ($r=0,90$), СРБ и IP-10 ($r=0,79$), отрицательную зависимость между тромбоцитами и TGF β ($r=-0,28$), IGF-1 ($r=-0,18$), IP-10 ($r=-0,31$), ICAM-1 ($r=-0,27$), VEGF A ($r=0,19$), что подчеркивает роль иммунологического воспаления в патофизиологии резистентности к инсулину

5. Согласно нашим исследованиям, вакцинация против COVID-19 снижает риск развития тяжелых форм сахарного диабета 2-го типа (OR=0,9) и Long-COVID синдрома (OR=1,1)

6. Интеграция искусственного интеллекта в анализ клинических данных, включая иммунные и метаболические показатели, значительно улучшила точность диагностики и позволила разработать более персонализированные и эффективные методы лечения и вмешательства при сахарном диабете 2-го типа и Long-COVID

7. Комплексный подход изучения иммунологических и метаболических аспектов сахарного диабета 2-го типа и Long-COVID способствует многофакторному управлению и разработки новых терапевтических подходов

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

RUZIMURODOV NODIRJON FAZLIDDINOVICH

**DIABETES MELLITUS AND LONG-COVID:
IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF HYPERGLYCEMIA AND
INSULIN RESISTANCE**

14.00.36 –Allergology and Immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF
THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT – 2024

The theme of the Doctor of Science (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2.DSc/Tib1100.

Dissertation has been done at Institute of immunology and human genomics.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) was posted on the website of Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information–Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Aripova Tamara Uktamovna**
Doctor of Medicine, Professor, Academician

Official opponents: **Ismailova Guli Aminjanovna**
Doctor of Medicine, Professor

Akhnedova Kholida Yuldashevna
Doctor of Medicine, Professor

Khalimova Zamira Yusupovna
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will be held on " ____ " _____ 2024 at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

The dissertation can be looked though in the Information Resource at the Institute of Immunology and Human Genomics (registered under No ____). Address: 74, Y.Gulyamov str., 100060, Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30.

Abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2024 y.
(Mailing report number ____ on « ____ » _____ 2024 y).

Z.S. Kamalov

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

H.M.Hatamov

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

A.A. Ismailova

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

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study is to identify the immunological mechanisms of hyperglycemia and insulin resistance in diabetes during the post-COVID (Long-COVID) period.

The object of the study included outpatient records of 22,024 patients who had contracted coronavirus infection in 2022–2023 in the Navoi region, which were subjected to retrospective analysis, as well as 242 patients with diabetes who were included in a prospective analysis, and 35 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, it has been proven that in patients with diabetes mellitus that developed before and after COVID-19, a significant increase in the levels of VEGF-A and TGF- β is observed due to enhanced systemic inflammation and angiogenic processes;

for the first time, it has been identified that in patients with diabetes mellitus that developed after SARS-CoV-2 infection, there is a significant increase in markers of metabolic processes, such as IGF-1 and IP-10, caused by intensified viral invasion and worsening of the disease course;

for the first time, it has been established that in patients with diabetes mellitus that developed before and after COVID-19, levels of VCAM-1 and ICAM-1 in blood serum significantly exceed normal values due to enhanced immune inflammation;

for the first time, it has been proven that in patients with diabetes mellitus that developed after SARS-CoV-2 infection, the intensification of viral invasion and metabolic processes leads to a significant decrease in adiponectin levels against the background of a pronounced increase in leptin levels synthesized by adipocytes;

for the first time, it has been revealed that in patients with diabetes mellitus that developed after COVID-19 who underwent vaccination, a reduction in immune inflammation and metabolic processes under the influence of vaccination is associated with decreased levels of VEGF-A, TGF- β , IP-10, VCAM-1, ICAM-1, and leptin, as well as an increase in adiponectin levels compared to unvaccinated patients.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results identifying the immunological mechanisms of hyperglycemia and insulin resistance in diabetes during the post-COVID (Long-COVID) period:

first scientific novelty: it has been proven for the first time that in patients with diabetes mellitus that developed before and after COVID-19, a significant increase in the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and β -transforming growth factor (TGF- β) is observed as a result of enhanced systemic inflammation and angiogenic processes. This finding has been included in the methodological recommendation “Features of the immune status in diabetes mellitus among the adult population in the post-COVID period” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/004 dated April 5, 2024). This

proposal has been implemented into practical activities by orders of the Navoi City Medical Association (Order No. 1908-5-79-DOP/2024 dated September 17, 2024) and the Navoi Regional Endocrinology Dispensary (Order No. 82 dated September 17, 2024). It has also been included in the methodological recommendation “Clinical Features of Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic and Its Consequences” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/005 dated April 5, 2024). This recommendation has been implemented into practical activities by orders of the Khatyrchi District Medical Association (Order No. 4620-5-77-TB/2024 dated September 20, 2024) and the Kanimekh District Medical Association (Order No. 2298-5-70-TB/2024 dated September 17, 2024), with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (protocol No. 02/106 dated October 22, 2024); *social effectiveness*: the use of the method for identifying clinical and immunological changes in patients with diabetes in the post-COVID period enhances economic and social significance by reducing the number of complications, improving treatment efficiency, and shortening hospital stays; *economic effectiveness*: The implementation of scientific results in the practical activities of the Navoi City Medical Association, the Navoi Regional Endocrinology Dispensary, the Khatyrchi District Medical Association, and the Kanimekh District Medical Association ensures early diagnosis and control of diabetes progression in the post-COVID period, allowing economic efficiency of 624,000 UZS per patient through treatment and additional savings of 475,310 UZS per patient by reducing hospital stays. *Conclusion*: it has been proven that determining the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and β -transforming growth factor (TGF- β) allows for the identification of enhanced systemic inflammation and angiogenic processes in the bodies of patients with diabetes mellitus that developed before and after COVID-19.

second scientific novelty: it has been identified for the first time that in patients with diabetes mellitus developed after SARS-CoV-2 infection, significant increases in metabolic process markers, such as insulin-like growth factor (IGF-1) and interferon-induced protein (IP-10), occur due to enhanced viral invasion and worsening of the disease progression. This finding has been included in the methodological recommendation “Features of the immune status in diabetes mellitus among the adult population in the post-COVID period” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/004 dated April 5, 2024). This proposal has been implemented into practical activities by orders of the Navoi City Medical Association (Order No. 1908-5-79-DOP/2024 dated September 17, 2024) and the Navoi Regional Endocrinology Dispensary (Order No. 82 dated September 17, 2024). It has also been included in the methodological recommendation “Clinical Features of Diabetes Mellitus During the COVID-19

Pandemic and Its Consequences” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/005 dated April 5, 2024). This recommendation has been implemented into practical activities by orders of the Khatyrchi District Medical Association (Order No. 4620-5-77-TB/2024 dated September 20, 2024) and the Kanimekh District Medical Association (Order No. 2298-5-70-TB/2024 dated September 17, 2024), with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (protocol No. 02/106 dated October 22, 2024); *social effectiveness*: the use of the method for identifying clinical and immunological changes in patients with diabetes in the post-COVID period enhances economic and social significance by reducing the number of complications, improving treatment efficiency, and shortening hospital stays; *economic effectiveness*: The implementation of scientific results in the practical activities of the Navoi City Medical Association, the Navoi Regional Endocrinology Dispensary, the Khatyrchi District Medical Association, and the Kanimekh District Medical Association ensures early diagnosis and control of diabetes progression in the post-COVID period, allowing economic efficiency of 624,000 UZS per patient through treatment and additional savings of 475,310 UZS per patient by reducing hospital stays. *Conclusion*: it has been established that in the bodies of patients with diabetes mellitus developed after SARS-CoV-2 infection, enhanced viral invasion and worsening disease progression are accompanied by changes in the levels of metabolic markers such as insulin-like growth factor (IGF-1) and interferon-induced protein (IP-10).

third scientific novelty: It has been established for the first time that in patients with diabetes mellitus developed before and after COVID-19, the levels of vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in blood serum significantly exceed normal values due to the intensification of immune inflammation processes. This finding has been included in the methodological recommendation “Features of the immune status in diabetes mellitus among the adult population in the post-COVID period” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/004 dated April 5, 2024). This proposal has been implemented into practical activities by orders of the Navoi City Medical Association (Order No. 1908-5-79-DOP/2024 dated September 17, 2024) and the Navoi Regional Endocrinology Dispensary (Order No. 82 dated September 17, 2024). It has also been included in the methodological recommendation “Clinical Features of Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic and Its Consequences” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/005 dated April 5, 2024). This recommendation

has been implemented into practical activities by orders of the Khatyrchi District Medical Association (Order No. 4620-5-77-TB/2024 dated September 20, 2024) and the Kanimekh District Medical Association (Order No. 2298-5-70-TB/2024 dated September 17, 2024), with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (protocol No. 02/106 dated October 22, 2024); *social effectiveness*: the use of the method for identifying clinical and immunological changes in patients with diabetes in the post-COVID period enhances economic and social significance by reducing the number of complications, improving treatment efficiency, and shortening hospital stays; *economic effectiveness*: The implementation of scientific results in the practical activities of the Navoi City Medical Association, the Navoi Regional Endocrinology Dispensary, the Khatyrchi District Medical Association, and the Kanimekh District Medical Association ensures early diagnosis and control of diabetes progression in the post-COVID period, allowing economic efficiency of 624,000 UZS per patient through treatment and additional savings of 475,310 UZS per patient by reducing hospital stays. *Conclusion*: it has been proven that determining the levels of vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1) allows for the identification of intensified immune inflammation processes in diabetes mellitus developed before and after COVID-19.

fourth scientific novelty: it has been proven for the first time that in patients with diabetes mellitus developed after SARS-CoV-2 infection, due to enhanced viral invasion and metabolic processes, a significant increase in leptin levels synthesized by adipose cells is accompanied by a marked decrease in adiponectin levels. This finding has been included in the methodological recommendation “Features of the immune status in diabetes mellitus among the adult population in the post-COVID period” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/004 dated April 5, 2024). This proposal has been implemented into practical activities by orders of the Navoi City Medical Association (Order No. 1908-5-79-DOP/2024 dated September 17, 2024) and the Navoi Regional Endocrinology Dispensary (Order No. 82 dated September 17, 2024). It has also been included in the methodological recommendation “Clinical Features of Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic and Its Consequences” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/005 dated April 5, 2024). This recommendation has been implemented into practical activities by orders of the Khatyrchi District Medical Association (Order No. 4620-5-77-TB/2024 dated September 20, 2024) and the Kanimekh District Medical Association (Order No. 2298-5-70-TB/2024 dated September 17, 2024), with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (protocol No. 02/106 dated October 22, 2024); *social effectiveness*: the use of the method for identifying

clinical and immunological changes in patients with diabetes in the post-COVID period enhances economic and social significance by reducing the number of complications, improving treatment efficiency, and shortening hospital stays; *economic effectiveness*: The implementation of scientific results in the practical activities of the Navoi City Medical Association, the Navoi Regional Endocrinology Dispensary, the Khatyrchi District Medical Association, and the Kanimekh District Medical Association ensures early diagnosis and control of diabetes progression in the post-COVID period, allowing economic efficiency of 624,000 UZS per patient through treatment and additional savings of 475,310 UZS per patient by reducing hospital stays. *Conclusion*: it has been proven that in the bodies of patients with diabetes mellitus developed after SARS-CoV-2 infection, enhanced viral invasion and metabolic processes are accompanied by changes in the levels of hormones synthesized by adipose cells, such as leptin and adiponectin.

fifth scientific novelty: it has been identified for the first time that in patients with diabetes mellitus developed after COVID-19 who received vaccination, a reduction in immune inflammation and metabolic processes due to the effects of vaccination is associated with decreased levels of VEGF-A, TGF- β , IP-10, VCAM-1, ICAM-1, and leptin, as well as increased levels of adiponectin compared to unvaccinated patients. This finding has been included in the methodological recommendation “Features of the immune status in diabetes mellitus among the adult population in the post-COVID period” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/004 dated April 5, 2024). This proposal has been implemented into practical activities by orders of the Navoi City Medical Association (Order No. 1908-5-79-DOP/2024 dated September 17, 2024) and the Navoi Regional Endocrinology Dispensary (Order No. 82 dated September 17, 2024). It has also been included in the methodological recommendation “Clinical Features of Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic and Its Consequences” (approved by the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, protocol No. DSc3u-t/005 dated April 5, 2024). This recommendation has been implemented into practical activities by orders of the Khatyrchi District Medical Association (Order No. 4620-5-77-TB/2024 dated September 20, 2024) and the Kanimekh District Medical Association (Order No. 2298-5-70-TB/2024 dated September 17, 2024), with approval from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (protocol No. 02/106 dated October 22, 2024); *social effectiveness*: the use of the method for identifying clinical and immunological changes in patients with diabetes in the post-COVID period enhances economic and social significance by reducing the number of complications, improving treatment efficiency, and shortening hospital stays; *economic effectiveness*: The implementation of scientific

results in the practical activities of the Navoi City Medical Association, the Navoi Regional Endocrinology Dispensary, the Khatyrchi District Medical Association, and the Kanimekh District Medical Association ensures early diagnosis and control of diabetes progression in the post-COVID period, allowing economic efficiency of 624,000 UZS per patient through treatment and additional savings of 475,310 UZS per patient by reducing hospital stays. *Conclusion:* it has been established that in patients with diabetes mellitus developed after COVID-19 who received vaccination, the effects of vaccination on immune inflammation and metabolic processes are associated with changes in the levels of VEGF-A, TGF- β , IP-10, VCAM-1, ICAM-1, leptin, and adiponectin.

The structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 188 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Арипова Т.У., Рuzимуродов Н.Ф., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш. Постковидные осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) // Журнал теоретической и клинической медицины, –Ташкент, Узбекистан – 2024. – №4. – С.82-85 (14.00.00; №3).
2. Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodjayeva D.A., Askarov T.A., Azizova Z.Sh. Clinical Characteristics of Diabetes Mellitus During and After the Pandemic or How does Long-Covid Affect the Course of Diabetes? // African journal of Biological Science, – 2024. – Vol.6, Issue 9, -P.5355-5360 (3).
3. Рuzимуродов Н.Ф., Арипова Т.У., Мусаходжаева, Д.А., Азизова З.Ш. Клинические особенности течения сахарного диабета во время и после пандемии // Web of Semantics : Journal of Interdisciplinary Science, -2024, Vol. 2 No.6, P-723-730 (25).
4. Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodjayeva D.A., Azizova Z.Sh. Priority risk factors for the development of diabetes mellitus during a pandemic // Journal of Healthcare and Life-Science Research, -2024, Vol. 3 No. 7, P.19-24 (14).
5. Рuzимуродов Н.Ф., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б. Влияние гипергликемии на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Журнал теоретической и клинической медицины, –Ташкент, Узбекистан – 2024. – №4. – С.86-90 (14.00.00; №3).
6. Ruzimurodov N., Aripova T., Musakhodjayeva D., Azizova Z., Jangavarov A., Ramziddinov J. Impact of Comorbid Conditions on Mortality Risk in Patients with Diabetes Mellitus During the Covid-19 Pandemic // Research Journal of Trauma and Disability Studies, -2024, Vol. 3 No. 9, P.125-129 (14).
7. Ruzimurodov N.F. Priority risk factors for the development of diabetes mellitus during the pandemic // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali, -2024 yil, Jild:03, Nashr:09, 70-74-betlar (12).
8. Ruzimurodov N.F., Aripova T.U. Changes in the Immune Status in Adult Patients with Diabetes Mellitus in the Postcovid Period // International Journal of Integrative and Modern Medicine, -2024, Vol.2, No.9, P.118-124 (23).
9. Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodjayeva D.A., Azizova Z.Sh. Features of the state of the immune status in diabetes mellitus in the adult population in the postcovid period // Oriental Journal of Medicine and Pharmacology, -2024, Vol.04, Issue 05, P.1-11 (23).
10. Рuzимуродов Н.Ф., Иммунологический статус при сахарном диабете у взрослого населения в постковидный период // Журнал теоретической и клинической медицины, –Ташкент, Узбекистан – 2024. – №5. – С.129-133 (14.00.00; №3).
11. Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodjayeva D.A., Askarov T.A., Azizova Z. Immunological Status in Diabetes Mellitus in the Adult Population in

the Postcovid Period // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(10), P. 2659-2662. (14.00.00; 2).

12. Ruzimurodov Nodir, Aripova Tamara, Suyarov Akram Artificial Intelligence in Predicting Clinical and Laboratory Dynamics in Post-Covid-19 Patients with Diabetes Mellitus // Excellencia: International Multi-disciplinary Journal of Education, 2024, Vol 2, No.10, P.883-888 (12).

II бўлим (II часть; II part)

13. N.F.Ruzimurodov Critical Risk Factors For The Emergence Of Diabetes Mellitus During The Covid-19 Pandemic // International Scientific and Current Research Conferences: Bridging Disciplines: Historical Perspectives, Educational Practices and Social Change 2024, Florida, USA, 30th August, 2024, P.68-70.

14. Рuzимуродов Нодиржон Фазлиддинович COVID-19 пандемияси даврида қаддли диабет ривожланиши учун критик хавф омиллари // Konferensiya: Ta'lim jarayonida innovatsion yondashuvlar, muammolar va yechimlar, Toshkent, 16.09.2024, 33-34-betlar.

15. Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodjayeva D.A., Azizova Z.Sh. The Role of Comorbid Conditions in Exacerbating Mortality Risk Among Patients with Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic // Konferensiya: Ta'lim jarayonida innovatsion yondashuvlar, muammolar va yechimlar, Toshkent, 16.09.2024, 30-32-betlar.

16. Ruzimurodov Nodir, Aripova Tamara Priority Risk Factors Contributing to the Onset of Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic: A Clinical Evaluation // Ta'lim fidoiylari Respublika ilmiy-uslubiy jurnali, Toshkent, 9-son, 1-jild, sentabr, 2024-yil, 23-25-betlar.

17. Ruzimurodov Nodir, Aripova Tamara Priority Risk Factors for The Development of Diabetes Mellitus During the Covid-19 Pandemic: A Clinical Assessment // Models and Methods in Modern Science International Scientific-online Conference, Paris, France, September 24, 2024, Version V.1, P.109-111.

18. Ruzimurodov Nodir, Aripova Tamara, Musakhodjayeva Diloram, Azizova Zuhra Critical Risk Factors for The Development of Diabetes Mellitus During the Covid-19 Pandemic // VI International Scientific and Theoretical Conference Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements, September 27, 2024, Stockholm, Kingdom of Sweden, P.155-157.

19. Ruzimurodov Nodir A new approach to the treatment of diabetes mellitus with pancreatic cells at an experimental level // The liver week 2023, May 18-20, 2023, Incheon, Korea, Annals of Hepatobiliary Pancreat Surg 2023; 27, Suppl 1: S262.

20. DGU41902 Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodjayeva D.A., Azizova Z.Sh., Askarov T.A. SI yordamida klinik va immunologik ma'lumotlar asosida Postkovid davrdagi 2-tip Qandli diabet rivojlanishi prognozlash //, 13.08.2024.

21. Рuzимуродов Н.Ф., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Зиядуллаев Ш.Х. Особенности состояния иммунного статуса при сахарном

диабете у взрослого населения в постковидном периоде // Методические рекомендации. – Ташкент, Узбекистан, –2024, –30 стр.

22. Рузимуродов Н.Ф., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Аскарлов Т.А. Клинические особенности течения сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 и его последствия // Методические рекомендации. – Ташкент, Узбекистан, –2024, –26 стр.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журналі тахририятида тахриридан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Босишга рухсат этилди: 11.11.2024
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда 14 рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № 49
100060, Тошкент, Я. Фуломов кўчаси, 74.
Тел.: +998 90 9722279, www.tiraj.uz
«TOP IMAGE MEDIA»
босмахонасида чоп этилди.