

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

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮКУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ
ТАДКИКОТ ИНСТИТУТИ**

ТУРАБОВА НОЗИМАХОН РАХМАТУЛЛАХОДЖАЕВНА

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА SARS-CoV-2
ВИРУСИ АНТИТАНА ПРОФИЛЛАРИНИНГ ТАШХИСЛАШ
АҲАМИЯТИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ - 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

| | |
|---|----|
| Турабова Нозимахон Рахматуллаходжаевна COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 вируси антитана профилларининг таъхислаш аҳамияти..... | 3 |
| Турабова Нозимахон Рахматуллаходжаевна Диагностическая значимость профилей антител к вирусу SARS-CoV-2 у больных COVID-19..... | 23 |
| Turabova Nozimakhon Rakhmatullakhodjaevna Diagnostic significance of antibody profile to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients..... | 44 |
| Эълон қилинган нашрлар рўйхати Список опубликованных работ Lists of published works | 48 |

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

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮКУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ
ТАДКИКОТ ИНСТИТУТИ**

ТУРАБОВА НОЗИМАХОН РАХМАТУЛЛАХОДЖАЕВНА

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА SARS-CoV-2
ВИРУСИ АНТИТАНА ПРОФИЛЛАРИНИНГ ТАШХИСЛАШ
АҲАМИЯТИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ - 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.4.PhD/Tib2956 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертация Тошкент тиббиёт академияси ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Вирусология илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Шамсутдинова Максуда Илясовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Исмаилова Адолат Абдурахимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Касимов Илхамджан Асамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

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@academy.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.

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

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда COVID-19 (SARS-CoV-2) коронавирусга қарши олиб борилаётган кураш чора-тадбирлари мажмуасига қарамасдан касаллик ривожланиб бормоқда. Айниқса, вирус геномидаги мутацияларнинг иммунитетга таъсири, вакцина самарадорлиги ва қайта юктириш эҳтимолини аниқлаш долзарб бўлмоқда. Мутахассислар маълумотига кўра, «... COVID-19 касаллигини келтириб чиқарувчи SARS-CoV-2 бетакоронавируслар гуруҳига кириши, SARS-CoV ва MERS-CoV. коронавируслари билан яқин генетик алоқага бўлиши билан ўз навбатида, уларнинг мутациялари иммунитетни заиф одамларда турли респиратор инфекцияларни келтириб чиқаришда иштирок этади»¹. COVID-19 патогенезининг мураккаблиги, унинг ўзига хос профилактика (эмлаш) воситаларининг етишмаслиги касалликларга қарши курашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш ва доимий иммунитетни таъминлашга қаратилган даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида COVID-19 билан касалланган беморларда эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада коронавирус инфекциясини келтириб чиқарган вируслар хусусиятларини аниқлаш, COVID-19 да серологик ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, касалликда SARS-CoV-2 вирусга қарши ўзига хос антитаналар ишлаб чиқарилишини аниқлаш, касалликни олдини олиш ва даволаш, клиник кечиши беморлар туғма ва адаптив иммунитетига боғлиқлигини аниқлашга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда беморларда вирусга қарши антитана профилларини аниқлаш, COVID-19 ни клиник кечишини прогнозлаш, даволаш ва профилактикасига тизимли ёндашиш, аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида юқумли касалликлар, жумладан COVID-19 коронавирус инфекцияси бўлган беморларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...касалликларнинг олдини олиш ва уларни профилактика қилиш, эрта аниқлаш, тўғри ташхис қилиш ва даволашда санитария-эпидемиология хизмати билан бирламчи тиббий-санитария муассасалари ўртасида тузилмавий боғлиқлик ва ўзаро ҳамжиҳатликдаги фаолиятни йўлга қўйиш»² каби вазифалари

¹ Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021 Mar 6;19(3):141–54.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-6035-сон фармони

белгиланган. Бундан келиб чиққан холда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, COVID-19 юқтирган шахсларни барвақт аниқлаш, самарали профилактика ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

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 ва 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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Иммуниет тизимининг COVID -19 ни келтириб чиқарувчи SARS-CoV-2 вируси билан ўзаро таъсири муаммоси жаҳон илмий ҳамжамиятининг эътиборини тортмоқда. Тадқиқотлар бир нечта асосий жиҳатларни қамраб олади. Туғма иммуниет-молекуляр механизмлари, шу жумладан паттерн-аниқлаш рецепторлари (PRR) ва уларнинг вирусли инфекцияга қарши курашдаги роли аниқланган (Lee CYP., Lin R.T.,Penia L.Ng L.F.P.2020; Bohn MK, Lippi G, Horvath A. ва бошқалар 2020; Escandón K, Rasmussen AL, Bogoch II, ва бошқалар 2021; Дуванова О.В., Чемисова О.С, Носков А.К. 2022;). Адаптив иммуниет: Т- ва В-лимфоцитларининг реакцияларига эътибор қаратилиб, касаллик ёки эмлашдан кейин иммунологик хотиранинг жиҳатлари аниқланган. Вирус вариантлари ва иммун яъни вирус геномидаги мутацияларнинг иммуниетга таъсири, вакцина самарадорлиги ва қайта юқтириш эҳтимоллари аниқланган (Du L, He Y, Zhou Y. et al. 2009; Чурина Э.Г, Ситникова А.В., Уразова О.И, ва бошқалар 2019; Bakhiet M, Taurin S. 2021; Мухамедова ЗМ, Атамуратова ФС. 2022; Garnica M, Aiello A, Ligotti ME, et al. 2022; Gu W, Gan H, Ma Y. et al. 2022). Цитокин бўронлари: айниқса касалликнинг оғир шакллари бўлган беморларда ортиқча иммуниет реакцияларини назорат қилиш стратегиялари бўйича ҳар томонлама тадқиқотлар олиб борилмоқда. Вакциналар ва иммунотерапия: COVID-19 нинг профилактикаси ва даволаш учун вакциналар ва

иммунотерапия усуллари ишлаб чиқилган ва баҳоланган (Huang K.J., Wu I.J., Theron M. et al. 2005; Roberts L. 2020; Borisevich S V., Onischenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN. 2021; Han X, Xu P, Ye Q. 2021; Hartley GE, Edwards ESJ, O’Hehir RE, van Zelm MC. 2022; ; Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. 2022; Lee KM, Lin SJ, Wu CJ, Kuo RL. 2023; Dillard JA, Taft-Benz SA, Knight AC, et al. 2024).

Тугма иммунитетнинг фаоллаштирилган TLR ва RLR каби рецепторлари организм химоя фаолиятини оширишда асосий рол ўйнайди. Вирусли инфекцияга жавобан сифатида ишлаб чиқариладиган интерферонлар вирус тарқалишини чеклашдаги муҳим роли аниқланган (Lagunas-Rangel F.A. 2020; Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. 2020; Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. 2020; Kumar KSR, Mufti SS, Sarathy V, Hazarika D, Naik R. 2021; Alipoor SD, Mortaz E, Jamaati H, et al. 2021; Mehata AK, Viswanadh MK, Priya V, Vikas, Muthu MS. 2021). SARS-CoV-2 вариантлари бўйича тадқиқотлар, уларнинг мутациялари иммунитет химояси самарадорлигига ва қайта инфекция юқиш эҳтимолига қандай таъсир қилиши мумкинлигини ҳақида тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳаддан ташқари иммунитет реакциясидан келиб чиққан цитокин бўронлари ушбу ҳодисани назорат қилиши исботланган (Борисовна Н.Д, М.М. 2009; М.П. Костинова 2020; Амрозиева Т, Паклонская Н. 2020; Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, et al. 2021).

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, вакцина ва иммунотерапия тадқиқотлари касалликларга қарши курашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш ва доимий иммунитетни таъминлашга қаратилгандир. Шу муносабат билан эмлаш стратегияларини оптималлаштириш ва вирус вариантларидан узоқ муддатли химояни таъминлаш йўналишида тадқиқотлар ўтказишнинг долзарблиги ва зарурати юқорилигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасанинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академияси ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Вирусология илмий-тадқиқот институтининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ 01.1100158 « COVID-19 ни ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг замонавий усуллари ишлаб чиқиш (2019-2022 йй)» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 вируси антитана профилларининг ташхислаш аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 билан касалланган беморларнинг ёши ва гендер тавсифи ҳамда клиник кечиши оғирлигининг ўзига хос антитаналар ишлаб чиқаришга таъсирини аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда яллиғланиш ҳолати ва клиник кечиши оғирлигини ўзига хос антитаналар миқдорига қараб аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда туғма ва адаптив иммун жавоб кўрсаткичлари ҳолатини ўзига хос антитаналар миқдорига қараб аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда коронавирუსга қарши табиий ва орттирилган иммун жавоб шаклланиши хусусиятларини ўзига хос антитаналар миқдорига қараб аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2021 йилларда "Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволашга мулжалланган 1-сон Зангиота махсус шифохонаси" ДҚ ва РИЭМЮПКИАТМ Вирусология илмий-тадқиқот институти назоратида бўлган турли даражадаги COVID-19 билан касалланган 156 нафар беморлар ва 28 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида COVID-19 билан касалланган беморлар ва соғлом шахслар вена қони ва қон зардоби иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, молекуляр-биологик (ПЗР), иммунологик (ИФА, ИХЛА) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг ўрта даражада кечиши вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг паст миқдорида, ўзига хос IgM ва IgGнинг паст ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинларнинг юқори миқдорларда бўлиши билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор COVID-19 да касалликнинг оғир даражада кечиши вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг юқори фонида, ўзига хос IgM ва IgG нинг юқори ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинларнинг паст миқдорларда бўлиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор SARS-CoV-2 нуклеокапсид оқселига нейтраллаш антитаналари касалликдан кейин, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари вакцинацияланда учраши ва ҳар иккала тоифадаги беморларда ушбу антитаналарнинг мавжудлиги эса табиий инфекцияга нисбатан эрта иммун жавоб ҳосил бўлиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор SARS-CoV-2 нуклеокапсид оқселига нейтраллаш антитаналари, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари миқдорлари реконвалесцентларда COVID-19 инфекцияси билан касалланмаганларга нисбатан бир ойгача ишонарли юқори бўлиши, кейинчалик эса барча эмланган шахсларда антитаналарнинг миқдори касаллик оғирлигига боғлиқ бўлмаган ҳолатда, узок муддатда иммун жавобнинг қатъийлигида сезиларли фарқлар йўқлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда иммунитетнинг яллиғланишга хос ((ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6)) цитокинлари миқдорини аниқлаш асосланган;

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 нуклеокапсид оксигиға нейтраллаш антитаналари, RBD-S га нейтраллаш антитаналари ва SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари миқдорини аниқлаш асосланган;

касаликдан 24 ҳафта ўтгач, касалликнинг оғирлигидан қатъий назар, барча беморларда антитаналар миқдорининг деярли бир хиллиги аниқланган ва қарши курашиш чораларини шакллантириш муҳимлиги тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот 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. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 вируси антитана профилларининг ташхислаш аҳамияти аниқлаш натижасида касаллик ўрта даражада кечишида вируснинг спайк оксиги (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг паст миқдорида, ўзига хос IgM ва IgGнинг паст ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинларнинг юқори миқдорларда бўлиши аниқланганлиги, оғир даражада вируснинг спайк оксиги (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг юқори фонида, ўзига хос IgM ва IgG нинг юқори ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинларнинг паст миқдорларда бўлиши аниқланганлиги, SARS-CoV-2 нуклеокапсид оксигиға нейтраллаш антитаналари касалликдан кейин, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари вакцинацияланда учраши ва ҳар иккала тоифадаги беморларда ушбу антитаналарнинг мавжудлиги эрта иммун жавоб хосил бўлиши билан боғлиқлиги исботланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти COVID-19 билан касалланган беморларда иммунитетнинг яллиғланишга хос ((ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6)) цитокинлари миқдорини аниқлаш асосланганлиги, беморларда SARS-CoV-2 нуклеокапсид оксигиға нейтраллаш антитаналари, RBD-S га нейтраллаш антитаналари ва SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари миқдорини аниқлаш асосланганлиги ва касалликдан 24 ҳафта ўтгач, касалликнинг оғирлигидан қатъий назар, барча беморларда антитаналар миқдорининг деярли бир хиллиги аниқланган ва қарши курашиш чораларини шакллантириш муҳимлиги тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий килиниши. Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. COVID-19 билан касалланган

беморларда SARS-CoV-2 вируси антитана профилларининг ташхислаш аҳамияти аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг ўрта даражада кечиши вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг паст миқдорида, ўзига хос IgM ва IgGнинг паст ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинларнинг юқори миқдорларда бўлиши билан боғлиқлиги аниқланганлиги бўйича «SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг COVID-19 билан касалланган беморлар ва реконвалесцентларда ташхисий аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали Эксперт кенгашининг 2023 йил 4 июлдаги 27-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 77-сонли ҳамда Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 47-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/74-сон маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар касалликни ўз вақтида аниқлаш, лаборатория томонидан тасдиқланган ташхис қўйиш, бу эса ўз навбатида беморни етарли даражада бошқариш, оғир ва ўлим ҳолатларини олдини олиш ва беморларни даволаш тактикасини танлашга имкон яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси ва Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига жорий этилиши COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг аниқланиши ва вакцинация қилиниши касалликнинг оғир даражада кечишида бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 18560575 сўм, ўрта даражада кечишида 8063259 сўм ва енгил даражада кечишида 4279739 сўмни ташкил қилган. *Хулоса:* COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғир, ўрта ва енгил даражада кечиши вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналар, ўзига хос IgM ва IgG ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинлар миқдорларига боғлиқлиги асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор COVID-19 да касалликнинг оғир даражада кечиши вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг юқори фонида, ўзига хос IgM ва IgG нинг юқори ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинларнинг паст миқдорларда бўлиши билан боғлиқлиги исботланганлиги бўйича «SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг COVID-19 билан касалланган беморлар ва реконвалесцентларда ташхисий аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали Эксперт кенгашининг 2023 йил 4 июлдаги 27-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 77-сонли ҳамда Жиззах

вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 47-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/74-сон маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар касалликни ўз вақтида аниқлаш, лаборатория томонидан тасдиқланган ташҳис қўйиш, бу эса ўз навбатида беморни етарли даражада бошқариш, оғир ва ўлим ҳолатларини олдини олиш ва беморларни даволаш тактикасини танлашга имкон яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси ва Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига жорий этилиши COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг аниқланиши ва вакцинация қилиниши касалликнинг оғир даражада кечишида бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 18560575 сўм, ўрта даражада кечишида 8063259 сўм ва енгил даражада кечишида 4279739 сўмни ташкил қилган. *Хулоса:* COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғир, ўрта ва енгил даражада кечиши вируснинг спайк оксиди (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналар, ўзига хос IgM ва IgG ва яллиғланишга хос (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-6) цитокинлар миқдорларига боғлиқлиги асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор SARS-CoV-2 нуклеокапсид оксидига нейтраллаш антитаналари касалликдан кейин, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари вакцинацияланда учраши ва ҳар иккала тоифадаги беморларда ушбу антитаналарнинг мавжудлиги эса табиий инфекцияга нисбатан эрта иммун жавоб ҳосил бўлиши билан боғлиқлиги исботланганлиги бўйича «SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг COVID-19 билан касалланган беморлар ва реконвалесентларда ташхисий аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали Эксперт кенгашининг 2023 йил 4 июлдаги 27-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 77-сонли ҳамда Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 47-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/74-сон маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар касалликни ўз вақтида аниқлаш, лаборатория томонидан тасдиқланган ташҳис қўйиш, бу эса ўз навбатида беморни етарли даражада бошқариш, оғир ва ўлим ҳолатларини олдини олиш ва беморларни даволаш тактикасини танлашга имкон яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси ва Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига жорий этилиши COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг аниқланиши ва вакцинация қилиниши касалликнинг оғир даражада кечишида бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 18560575 сўм, ўрта даражада кечишида 8063259 сўм

ва энгил даражада кечишида 4279739 сўмни ташкил қилган. *Хулоса:* COVID-19 да SARS-CoV-2 нуклеокапсид оқсилга нейтраллаш антитаналари касалликдан кейин, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари вакцинацияланда учраши эрта иммун жавоб хосил бўлиши билан боғлиқлиги аниқланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор SARS-CoV-2 нуклеокапсид оқсилга нейтраллаш антитаналари, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари миқдорлари реконвалесцентларда COVID-19 инфекцияси билан касалланмаганларга нисбатан бир ойгача ишонарли юқори бўлиши, кейинчалик эса барча эмланган шахсларда антитаналарнинг миқдори касаллик оғирлигига боғлиқ бўлмаган ҳолатда, узоқ муддатда иммун жавобнинг қатъийлигида сезиларли фарқлар йўқлиги аниқланганлиги бўйича «SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг COVID-19 билан касалланган беморлар ва реконвалесцентларда ташхисий аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали Эксперт кенгашининг 2023 йил 4 июлдаги 27-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 77-сонли ҳамда Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 03.04.2023 йилдаги 47-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/74-сон маълумотномаси).

Ижтимоий самарадорлиги: олинган натижалар касалликни ўз вақтида аниқлаш, лаборатория томонидан тасдиқланган ташхис қўйиш, бу эса ўз навбатида беморни етарли даражада бошқариш, оғир ва ўлим ҳолатларини олдини олиш ва беморларни даволаш тактикасини танлашга имкон яратади.

Иқтисодий самарадорлиги: илмий натижаларнинг Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси ва Жиззах вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига жорий этилиши COVID-19 билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 га RBD-S IgG антитаналарининг аниқланиши ва вакцинация қилиниши касалликнинг оғир даражада кечишида бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 18560575 сўм, ўрта даражада кечишида 8063259 сўм ва энгил даражада кечишида 4279739 сўмни ташкил қилган. *Хулоса:* COVID-19 да SARS-CoV-2 нуклеокапсид оқсилга нейтраллаш антитаналари, RBD-S га нейтраллаш антитаналари, SARS-CoV-2 га IgG га антитаналари миқдорлари реконвалесцентларда COVID-19 инфекцияси билан касалланмаганларга нисбатан бир ойгача ишонарли юқори бўлиши, кейинчалик эса барча эмланган шахсларда антитаналар миқдорида сезиларли фарқлар йўқлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 5 та, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш, шулардан Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий

нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, унинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари баён этилган, натижаларнинг илмий, амалий аҳамияти кўрсатилган, натижаларни амалиётга жорий этиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Янги коронавирус инфекцияси ва организмдаги иммунологик ўзгаришларнинг замонавий тушунчалари**» деб номланган биринчи бобида COVID-19 коронавирус инфекциясининг янги тури муаммосининг иммунологик ва клиник аҳамиятини акс эттирувчи адабиётлар шарҳи келтирилган. Ушбу бўлим қуйидаги асосий жиҳатларга бағишланган кенг қамровли адабиётлар шарҳи бўлади:

COVID-19 даги туғма иммунитет: SARS-CoV-2 вирусини таниб олиш ва жавоб бериш контекстида молекуляр механизмлар, нақшни танувчи рецепторлари (PRR) ва интерферон сигнализация йўллари таҳлил қилиш. COVID-19 да адаптив иммунитет: Т- ва В- лимфоцитларининг хусусиятларини, уларнинг инфекцияланган ҳужайраларни йўқ қилишдаги ролини, антитаначаларни ишлаб чиқаришни ва иммунологик хотирани шакллантиришни кўриб чиқиш. Вирус вариантлари ва уларнинг иммунитетга таъсири: SARS-CoV-2 нинг турли хил вариантларини ўрганиш ва уларнинг иммунитетни ҳимоя қилиш самарадорлигига таъсири, шунингдек, қайта инфекция қилиш имконияти. Цитокин бўронлари ва яллиғланиш реакциялари: SARS-CoV-2 билан оғриган беморларда цитокин бўронлари ва ўткир яллиғланиш реакцияларининг ривожланишига таъсир қилувчи омилларни таҳлил қилиш. Вакциналар ва иммунотерапия: замонавий вакциналарни ишлаб чиқиш стратегиясини кўриб чиқиш, вакциналар самарадорлигини таҳлил қилиш ва COVID-19 га қарши курашда иммунотерапия ёндашувлари.

Диссертациянинг «**COVID-19 билан оғриган беморларнинг клиник, лаборатор хусусиятлари ва амалий тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида беморларни киритиш ва чиқариб ташлашнинг умумий хусусиятлари ва мезонлари, тадқиқотнинг дизайни ва жойлашуви кўрсатилган. Диссертацияда тадқиқот объектининг хусусиятлари, қўйилган вазифаларни ҳал қилишни таъминлайдиган усуллар ва услубий ёндашувлар

келтирилган. Тадқиқот 2020-2023 йилларда ўтказилган. Клиник материаллар тўплами 2020-2021 йилларда амалга оширилди. Тадқиқот сентябр 2020 йилдан июн 2021 йилгача, «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволашга муважжалланган 1-сон Зангиота махсус шифохонаси» ДК га ётқизилган беморлар, шунингдек, Вирусология илмий-тадқиқот институти клиникасига антитанача даражасини аниқлаш учун мурожаат қилган деярли соғлом ва эмлашдан кейинги инсонлар киритилган. Об'ектив текширувга Кетеле формуласига мувофиқ баландлик, вазн ва тана массаси индекси (ТВИ) каби антропометрик ўлчовлар киритилган. Тадқиқот иштирокчиларининг органлари ва тизимлари ҳам текширилди.

Коронавирус янги тури антитаначаларни аниқлаш учун SARS-CoV-2 коронавирუსининг рецептор боғлайдиган доменига антитаначаларни аниқлаш учун тестлар ишлатилган, жумладан, 2019-nCoV total Ab и 2019-nCoV IgG, SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA). Ушбу тестлар Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.(Snibe) Хитой томонидан ишлаб чиқарилган Maglumi 800 иммунохемилюминесцент анализатори ёрдамида амалга оширилди.

Коронавирус инфекциясининг янги турини молекуляр генетик текшириш учун потенциал беморларнинг назофаренгеал суртмаларида virus РНК сини юқори сифатли детекцияли аниқлаш учун "Ампли Прайм SARS-CoV-2 " тест тизимидан фойдаланган ҳолда реал вақтда тескари транскрипция ва полимераза занжири реакцияси (ПЗР) усули ишлатилган.

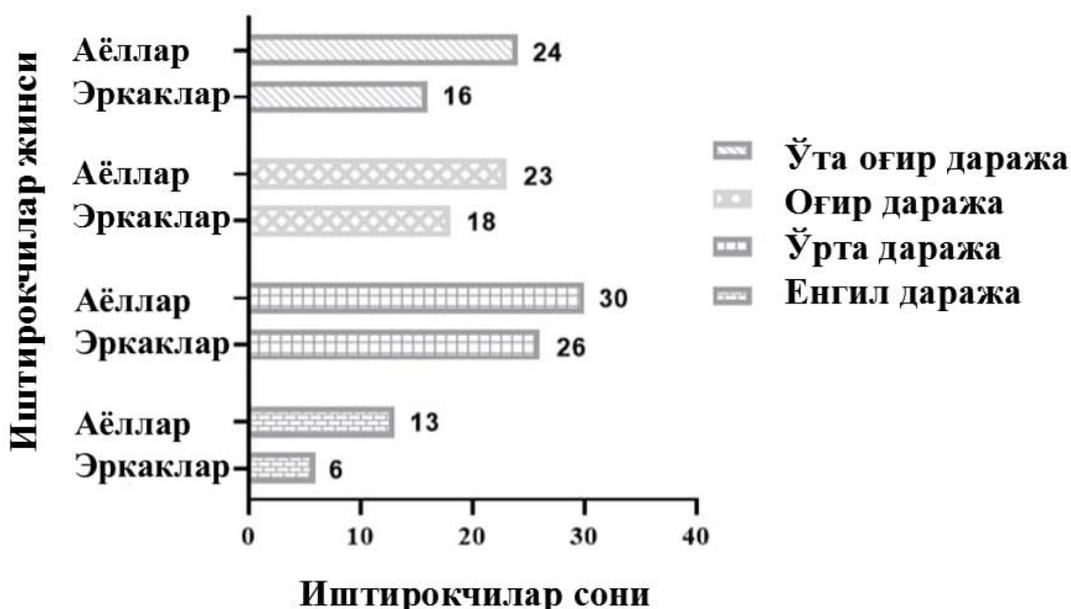
Антитаначалар даражаси ва бошқа кўрсаткичлар Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.(Snibe), Хитой томонидан ишлаб чиқарилган Maglumi 800 анализаторида иммунохемилюминесцент усули ёрдамида ҳам аниқланди.

Ушбу тадқиқотда бирламчи тиббий хужжатлардан олинган маълумотлар тизимлаштирилди ва Microsoft Office Excel дастури ёрдамида беморларни индивидуал рўйхатга олиш карталарига киритилди. IBM SPSS Statistics версияси 26.0 (IBM, Chicago, IL, АКШ) дастурий таъминот пакетининг 26.0 версияси статистик таҳлил ва маълумотларни визуализация қилиш учун ишлатилган.

Колмогоров-Смирнов тести миқдорий хусусиятларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш учун ишлатилган, бу маълумотларни тарқатиш турини баҳолаш ва тегишли таҳлил усулларини қўллаш имконини берди. Оддий тақсимот ҳолатида ўртача қиймат ва стандарт оғиш ($M \pm SD$) ҳисоблаб чиқилган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг аҳамияти мустақил намуналар учун талабанинг Стюдент t-критерия ёрдамида баҳоланди ва ўзгарувчилар ўртасидаги муносабатларнинг мустақамлиги Пирсон корреляцион таҳлили билан баҳоланди. Ўртача ва интерквartil интерваллар ($Me; 25/75$) ғайритабий тақсимланган маълумотлар учун ҳисоблаб чиқилган. Мустақил намуналар Манн-Уитни U-тести ёрдамида таққосланди ва қарам намуналар Уилкоксон тести ёрдамида таққосланди. Ўзгарувчилар ўртасидаги корреляциялар Спирмен ранг тести ёрдамида баҳоланди. Категорик ўзгарувчилар χ^2 -критерия ёрдамида таққосланди.

Статистик аҳамиятга эгалик даражаси $p < 0.05$ да ўрнатилди. Статистик таҳлиллар учун SPSS (IBM) ишлатилган. Маълумотларнинг график тақдими SPSS 26 ёрдамида амалга оширилди ва рақамли қийматлар иловада келтирилган.

Диссертациянинг «Тадқиқот иштирокчиларининг клиник ва лаборатор маълумотлари» деб номланган учинчи бобида беморларнинг касаллик тарихи ўрганилди, унда 156 бемор иштирок этди ва касалликнинг оғирлигига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш ва унинг ривожланиш хусусиятларини чуқурроқ тушуниш учун COVID-19 кечишининг турли жиҳатлари таҳлил қилинди. Беморлар касаллик кечишининг даражасига кўра тизимли равишда уч гуруҳга бўлинган, бу икки тоифадаги антропометрик, физик ва клиник лаборатория параметрларида сезиларли фарқларни аниқлади (1-расм).

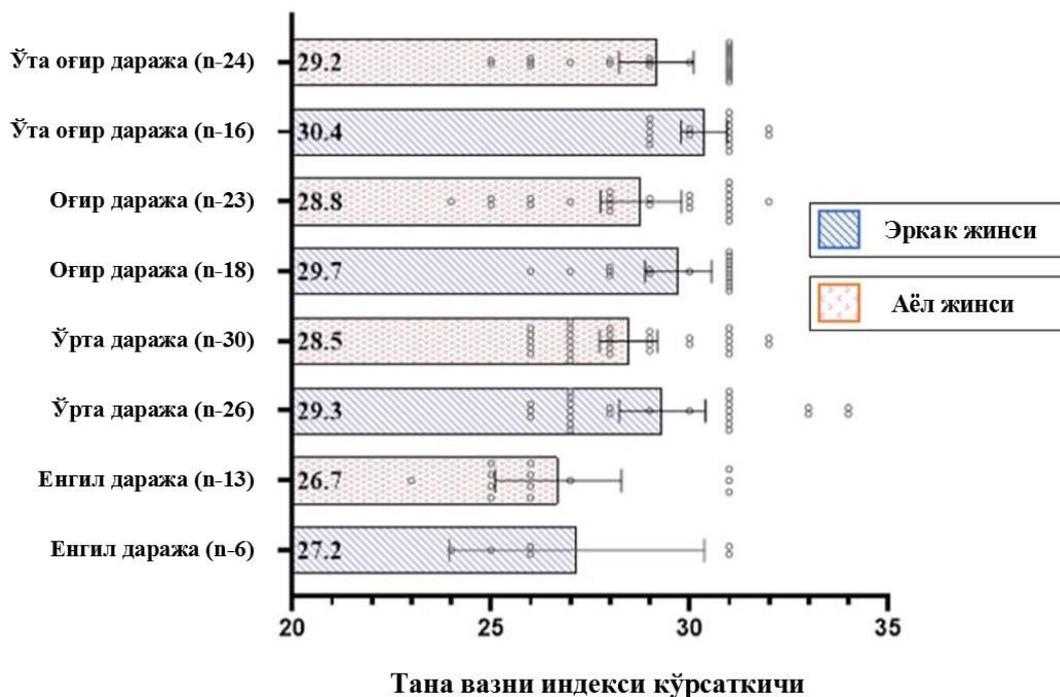


1-расм. Тадқиқот иштирокчиларининг жинси бўйича тақсимланиши

Ушбу тадқиқотнинг асосий жиҳати ягона даволаш стандартларига риоя қилиш бўлиб, унда барча иштирокчилар COVID-19 диагностикаси ва даволаш бўйича Миллий кўрсатмалар тавсияларига қатъий мувофиқ диагностика, даволаш ва профилактикадан ўтдилар. Бу касалликларни бошқариш бўйича умумий стандартлар ва протоколларни яратиш учун асос яратди, бу кейинги хулосалар учун асосий элемент ҳисобланади.

Тадқиқотнинг асосий мақсади касалликнинг оғирлиги билан боғлиқ омилларни аниқлаш ва инфекция жараёнидаги ўзгаришларнинг моҳиятини батафсил таҳлил қилиш эди. Ушбу мақсад доирасида COVID-19 кечишининг тўрт даражаси аниқланди ва касалликнинг оғирлигини фарқлашда ёшнинг ролига алоҳида эътибор қаратилди, айниқса касаллик оғир кечишига кўпроқ мойил бўлган беморлар кексалар эди. Антропометрик маълумотларнинг,

хусусан, тана вазни индексининг (ТВИ) сезиларли таъсири касалликнинг турли даражадаги кечишларини фарқлашда асосий омил бўлиб чиқди. ТВИ тақсимотидаги фарқлар унинг COVID-19 контекстида мустақил омил сифатида аҳамиятини таъкидлади. Тадқиқотлар шуни тасдиқладикки, ёш омили COVID-19 клиник кечиши оғирлигига сезиларли таъсир кўрсатади, кекса беморларда касалликнинг оғир даражаларини ривожланиш хавфи ва юқори ўлим даражаси ошади (2-расм).



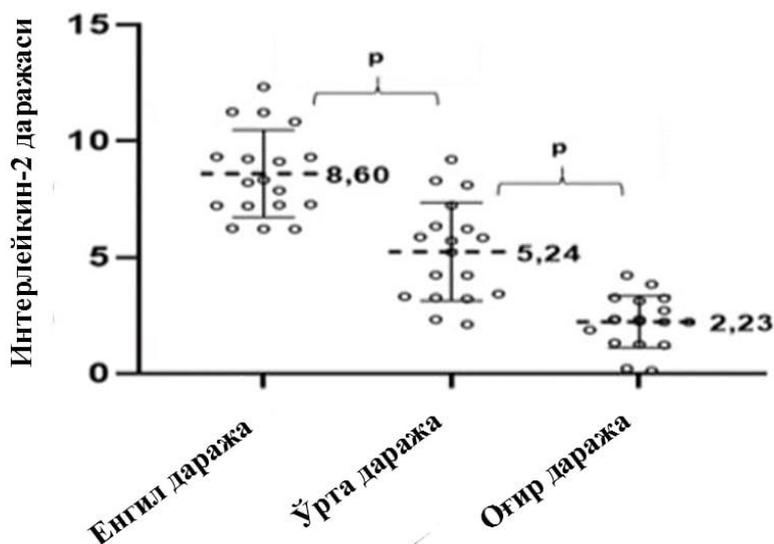
2-расм. Жинс ва касалликнинг оғирлиги бўйича тана массаси индексининг 95% СИ (ишонч оралиғи) бўлган воситалардаги фарқи

Тадқиқот натижалари ва истиқболлари шуни кўрсатадики, олинган маълумотлар касалликнинг турли шакллари бўлган беморларни янада самарали даволаш ва олдини олиш стратегиясини ишлаб чиқишга қаратилган кейинги илмий тадқиқотлар учун асос бўлиб хизмат қилади. COVID-19 нинг оғирлигига таъсир қилувчи асосий хавф омиллари семириш (юқори ТВИ), юрак-қон томир касалликлари, диабет ва сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОУК) каби сурункали касалликларнинг мавжудлиги эди.

Касаллик даврида иммунитет тизимининг ролига алоҳида эътибор берилади. Нейтрофиллар даражаси ва қондаги лимфоцитлар сонининг камайиши мос равишда яллиғланиш жараёни ва иммунитетнинг заифлашиши кўрсаткичлари сифатида таъкидланган. Яллиғланишнинг ўткир босқичи кўрсаткичлари сифатида эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) кўрсаткичлари ҳам ишлатилган. SARS-CoV-2 оқсилларининг турли қисmlарига антитаналар, айниқса RBD-S га антитаначалар каби яллиғланишнинг қўшимча белгилари касалликнинг оғирлиги билан боғлиқлигини кўрсатди, бу уларнинг иммун жавобини аниқлашда муҳимлигини таъкидлайди.

Касалликнинг турли огирлик даражадаги кечиши бўлган беморларда иммунитет реакцияларининг хилма-хиллиги сабабларни тўлиқ тушуниш ва даволаш стратегиясини оптималлаштириш учун кўшимча тадқиқотларни талаб қилади. Ёш, бўй, жинс ва ТВИ каби шахсий параметрларни ҳисобга олиш муҳимлиги COVID-19 кечишини таҳлил қилишда асосий калит сифатида таъкидланади. Ушбу параметрлар ўртасидаги муносабатларни тушуниш беморларнинг турли популяциялари учун янада самарали даволаш ва олдини олиш стратегияларини ишлаб чиқиш учун асос бўлади. Шунингдек, Д-димер даражасида акс еттирилган қон ивиш тизимининг гиперкоагуляцияга таъсири ва COVID-19 нинг огир кечишида тромбоз хавфи ортиши ҳам таъкидланди. Д-димернинг юқори даражаси касаллик ривожланишини оғирлаштирадиган ва жиддий асоратларга олиб келадиган асосий омил бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «**Туғма иммунитет тизимининг кўрсаткичлари ва орттирилган иммунитетнинг қатъийлиги бўйича тадқиқотлар натижалари**» деб номланган тўртинчи бобда COVID-19 бўйича иммунологик тадқиқотлар тақдим этилган бўлиб, улар бир қатор қизиқарли жиҳатларни, шу жумладан интерферон гамма (ИФН- γ) ва интерлейкин (ИЛ) ролини очиб беради. ИФН- γ туғма ва орттирилган иммунитетни фаоллаштиришда асосий рол ўйнайди, бу вирусни бостиришга ва иммунитет реакциясини модуляциялашга ҳисса қўшади. Интерлейкинлар, ўз навбатида, танадаги юқумли ва яллиғланиш жараёнларини тартибга солувчи иммунитет тизимининг турли хужайралари ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсирларда иштирок этади. COVID-19 дан кейин орттирилган иммунитетнинг хусусиятларини аниқлаш узок муддатли иммунитет реакциясини тушунишда асосий рол ўйнайди.

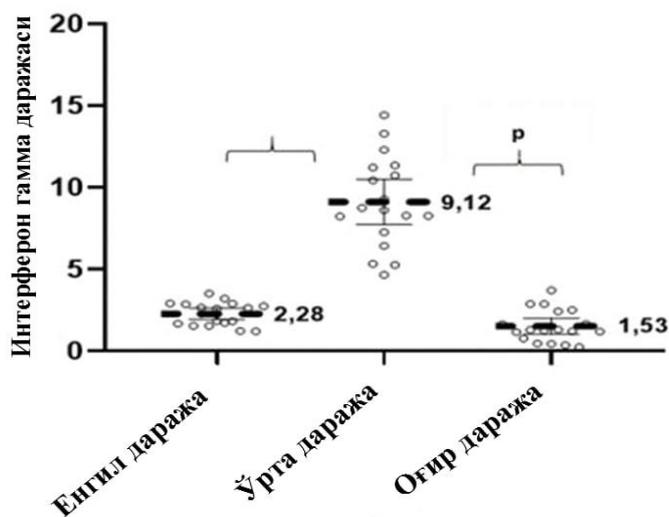


3-расм. Касалликнинг оғирлигига қараб беморларда ИЛ - 2 даражасидаги ўзгаришларнинг хусусиятлари

Иммунитет реакциясининг интенсивлиги ва давомийлигини баҳолаш нафақат вакциналарнинг самарадорлигини баҳолашга, балки қайта инфекцияни олдини олиш ва пандемияни бошқариш бўйича янада самарали стратегияларни

ишлаб чиқишга ёрдам беради. Диссертациянинг ушбу бобида COVID-19 касаллиги даврида ИФН-γ ва ИЛ-2 даражасидаги ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятлари, шунингдек, ушбу касалликдан кейин олинган иммунитетнинг кучланиш даражаси ва давомийлиги ҳақида сўз боради. ИФН-γ ва ИЛ-2 ларни ўрганиш учун COVID-19 касаллигининг турли даражадаги оғирлиги бўлган 18 беморнинг қон намуналари таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ИЛ-2 даражаси енгил ва ўрта оғир касалликка чалинган беморларда, шунингдек ўрта-оғир ва оғир беморларда сезиларли даражада фарқ қилади. Ушбу маълумотлар ИЛ-2 нинг COVID-19 нинг ривожланиши ва кечишида муҳим ролини кўрсатади, бу ерда юқори даражалар янада қулай натижа билан боғлиқ бўлиши мумкин (3-расм).

ИФН-γ га келсак, бу вирусли инфекцияларга иммунитет реакциясида асосий цитокин ҳисобланади. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, енгил касаллик билан оғирган беморларда ИФН-γ даражаси ўрта-оғир гуруҳдаги беморларга нисбатан анча паст. Қизиқарли факт шундаки, оғир даражага чалинган беморларда ИФН-γ даражаси ўрта-оғир кечишига қараганда анча паст эди. Бу ҳолат COVID-19 нинг оғир даражаларининг ривожланиш механизмларини тушуниш учун калит бўлиши мумкин (4-расм).



4-расм. Касалликнинг оғирлигига қараб беморларда ИФН-γ даражасининг ўзгариши хусусиятлари

Проспектив когорт тадқиқотида қаратилган илмий ишнинг кейинги босқичида COVID-19 билан касалланган ва эмланмаган одамларда табиий ўзига хос иммунитетнинг барқарорлиги баҳоланди. Оғир ҳолатларни киритишни чеклашда, енгил ва ўрта-оғир кечишига эга беморларга эътибор қаратилди.

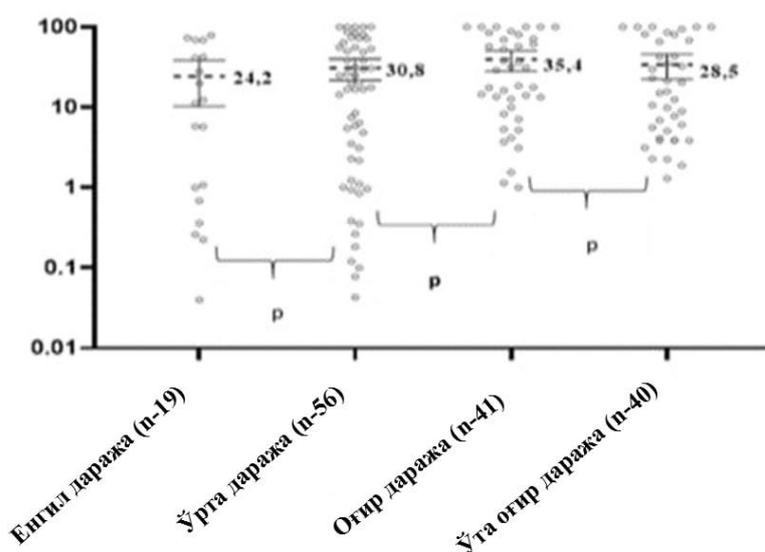
Беморлар 9 ой давомида назорат қилинди, шунингдек S-оқсил (SARS-CoV-2 S-RBD IgG) рецепторлари-мажбурий домен учун ҳимоя антитаначалар даражаси ўлчанди. Иштирокчиларнинг йўқолишига қарамай, касалликдан кейин табиий иммунитетнинг давомийлигини аниқлаш учун ушбу

тадқиқотнинг аҳамияти қайд этилган.

Ушбу даврда 52 иштирокчида нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг динамикасини таҳлил қилиш натижалари қизиқарли хусусиятларни аниқлади. Касалликнинг энгил даражадаги оғирлиги, асосан ёшлардан иборат бўлган гуруҳ нафақат ёши ($p < 0,01$) билан фарқ қилар эди, балки дастлаб оғир даражадаги ($p < 0,01$) гуруҳга нисбатан камроқ нейтраллаштирувчи антитаначаларга эга эди. Ушбу натижалар иммунитет реакциясида ёшнинг муҳим аҳамиятга эга эканлигини таъкидлайди ва оғирлигига қараб COVID-19 га қарши иммунитет реакциясидаги фарқларни кўрсатади. Муҳими шундаки, бу фарқлар бемор тузалганидан 12 ҳафта ўтгач кузатилган ва бу гуруҳларда нейтраллаштирувчи антитанача даражасининг барқарорлиги таъкидланган.

Тадқиқотнинг якуний босқичида, 24-36 ҳафта давомида турли даражадаги COVID-19 кечиши бўлган беморларда нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг динамикасини таҳлил қилиб, биз антитанача даражаси барқарор ва барча гуруҳларда деярли бир хил эканлигини аниқладик. Бу касалликнинг оғирлигидан қатъий назар, барча беморларда инфекциядан кейин барқарор иммунитет реакциясининг шаклланишини кўрсатади.

Шуни таъкидлаш керакки, аёлларда нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг кўпроқ шаклланиши туюлган бўлса-да, RBD-S IgG қийматлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ йўқлиги қайд этилди. Бу COVID-19 тикланишидан кейин нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг шаклланишида жинсий фарқлар йўқлигини кўрсатади. Хулоса қилиб айтганда, ушбу тадқиқот натижалари COVID-19 кечишининг турли даражалари бўлган беморларда нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг динамикаси ҳақида муҳим маълумотларни беради (5-расм).



5-расм. Касалликнинг ҳар хил даражаларига қараб беморларда S-окселининг рецепторлари билан боғланиш соҳасига G синфидаги иммуноглобулинларни ишлаб чиқариш хусусиятлари

Кейинги босқичда коронавирус инфекциясига хос иммун жавоб ва вакциналардан фойдаланиш хусусиятларини инобатга олган ҳолда, тадқиқот касалликдан тузалиб, эмланган беморларда иммунитет реакциясининг интенсивлигини баҳолашга қаратилди. Касалликдан ва эмлашдан кейин антитаначалар даражасини ўлчаш иммунитет реакциясининг самарадорлиги ва кучайишини баҳолаш учун қимматли воситага айланди. Ушбу маълумотларнинг таҳлили оптимал эмлаш стратегияларини ишлаб чиқишга ва эпидемик вазиятни назорат қилишга ёрдам беради.

Тадқиқот турли оғирликдаги COVID-19 инфекцияси билан касалланган ва тузалганидан кейин эмланган кўнгиллиларнинг иммун реакцияси ҳақида қимматли маълумотларни тақдим этади. Иштирокчиларнинг умумий сони 94 кишини ташкил этди (45 эркак ва 49 аёл). Иштирокчилар турли даражадаги инфекцияни бошдан кечирдилар, бу бизга иммунитет жавобидаги фарқларни ўрганишга имкон беради. Кўнгиллиларнинг аксарияти (70%) инфекциядан кейин эмландилар, бу эмлашнинг иммунитетга таъсирини баҳолашга имкон беради.

Кўнгиллиларда нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг фаоллигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, инфекциядан кейин эмлашнинг тўлиқ курсини олганлар, эмланмаганларга қараганда нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг юқори даражасига эга. Бу эмлашдан кейин иммунитетнинг сезиларли даражада ошишини кўрсатиши мумкин, бу эса қайта инфекциядан ҳимояни оширади.

Ёш гуруҳлари таҳлили шуни кўрсатдики, ёш кўнгиллилар (20-49 ёш) қарияларга (50-85 ёш) нисбатан нейтраллаштирувчи антитаначаларнинг фаоллиги юқори. Бу иммунитет тизимининг қариш хусусиятларини тасдиқлайди, бу иммунитет реакциясининг самарадорлигига ва қарияларда эмлаш самарадорлигига таъсир қилиши мумкин.

Ушбу тадқиқот COVID-19 кечиши ва антитаначалар даражаси ўртасидаги боғлиқликни тасдиқламайди. SARS-CoV-2 га қарши нейтраллаштирувчи антитаначалар вирусдан ҳимоя қилишнинг калити ҳисобланади ва самарали даволаш усуллари йўқлигига қарамай, гуморал иммунитет касалликнинг олдини олишда муҳим рол ўйнайди.

Инфекциядан кейин эмлаш гуморал иммунитетни кучайтиради, бу эса қайта инфекциядан ҳимояни оширади. Шуни таъкидлаш керакки, жинс ва қариш антитанача ишлаб чиқаришга таъсир қилмайди, бу эркаклар ва аёлларда жавобнинг тенглигини таъкидлайди, шунингдек, кексаларда қайта инфекция хавфини таъкидлайди.

Бироқ, тадқиқот натижаларнинг умумий репрезентативлигига таъсир қилиши мумкин бўлган иштирокчилар сонининг камлиги каби чекловларга эга. Инфекциядан кейинги дастлабки ҳафталарда антитаначаларнинг динамикаси тўғрисида маълумотларнинг етишмаслиги, шунингдек, иммунитет реакциясининг давомийлиги ва самарадорлигини тушунишнинг тўлиқлигини пасайтиради. Буларнинг барчаси COVID-19 дан кейин иммунитет динамикасини яхшироқ тушуниш, самарали профилактика ва

даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш учун кўшимча тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

ХУЛОСА

1.Текширилган беморларнинг 72,6% да вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг паст даражаси кузатилган ва касалликнинг ўрта даража кечиши тез-тез учраши (34% ҳолларда), COVID-19 га қарши ўзига хос IgM ва IgG даражаси паст ва яллиғланишга қарши (ИФН-γ, ИЛ-2) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-6) иммуноцитокинларнинг юқори даражаси билан тавсифланган.

2.Текширилган беморларнинг 27,4% да вируснинг спайк оқсили (RBD-S SARS-CoV-2) рецепторларини боғловчи доменга нейтралловчи антитаналарнинг юқори даражаси кузатилган ва оғир касалликнинг тез-тез учраши (37,5% ҳолларда), COVID-19 га қарши ўзига хос IgM ва IgG нинг юқори даражаси ва яллиғланишга қарши (ИФН-γ, ИЛ-2) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-6) иммуноцитокинларнинг паст даражаси билан тавсифланган.

3.Нуклеокапсид оқселига антитаналарни нейтраллаш кўпинча касаллик булиб утиш билан боғлиқ, RBD-S IgG га антитаналарни нейтраллаш SARS-CoV-2 асосан эмланган беморларда учрайди ва ҳар иккала тоифадаги беморларда ҳам антитаналарнинг мавжудлиги эмлашнинг муҳимлигини ва табиий инфекцияга эрта иммунитетнинг реакциясини кўрсатади.

4. RBD-S IgG учун SARS-CoV-2 ва SARS-CoV-2 нуклеокапсид антигенига антитаналарнинг даражаси реконвалесцентларда COVID-19 инфекцияси билан касалланмаганларга қараганда анча юқори: эмлашдан кейин 14 кунгача мос равишда 1,6 ва 3,2 баравар, эмлашдан кейин 30 кун ичида мос равишда 1,14 ва 2,3 баравар ва эмлашдан кейин 4 ва ундан кўп ҳафта ўтгач барча эмланган одамларда антитаналарнинг деярли бир хил даражаси, касалликнинг оғирлигидан қатъи назар, узок муддатда иммунитет реакциясининг қатъийлигида сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатди.

5. Касалликдан 9 ой ўтгач, SARS-CoV-2 га RBD-S IgG га ўзига хос антитаналар даражаси билан баҳоланадиган иммунитет реакциясининг қаршилиги ўрта-оғир даражада эмланмаган шахслар орасида (енгил даражага нисбатан 2,1 баравар ва оғир даражага нисбатан 1,9 баравар юқори), эмланган шахслар орасида эса касалликнинг оғир шаклида (енгил даражага нисбатан 1,1 баравар юқори, ва ўрта-оғир даражада 1,2 баравар кўп), бу COVID-19 инфекциясида касалликдан кейинги иммунитетни шакллантириш хусусиятларини акс эттиради.

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

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ
РЕСПУБЛИКАНСКОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ТУРАБОВА НОЗИМАХОН РАХМАТУЛЛАХОДЖАЕВНА

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОФИЛЕЙ АНТИТЕЛ К
SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ COVID-19**

14.00.36 - Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2022.4.PhD/Tib2956.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии и Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

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

Научный консультант:

Шамсутдинова Максуда Илясовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Исмаилова Адолат Абдурахимовна
доктор медицинских наук, профессор

Касимов Илхамджан Асамович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский государственный
стоматологический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ часов на заседании научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. (Адрес: 100060, г.Ташкент, улица Я.Гулямова, дом 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2024 года).

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

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

А.А. Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD)

Актуальность и необходимость темы диссертации. В последние годы, несмотря на комплекс мер, направленных на борьбу с коронавирусом COVID-19 (SARS-CoV-2), заболевание продолжает развиваться. Особенно актуальными становятся вопросы воздействия мутаций в геноме вируса на иммунитет, эффективности вакцин и определения вероятности повторного заражения. По данным специалистов, «... коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий заболевание COVID-19, относится к группе бетакоронавирусов и имеет близкую генетическую связь с вирусами SARS-CoV и MERS-CoV. Мутации этих вирусов играют роль в развитии различных респираторных инфекций у людей с ослабленным иммунитетом»¹. Сложность патогенеза COVID-19, отсутствие специфических профилактических (вакцинных) средств требует разработки эффективных методов борьбы с болезнями, разработки лечебных мероприятий, направленных на обеспечение постоянного иммунитета, а также их внедрения в практическую медицину.

На глобальном уровне особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование диагностики, профилактики и лечения пациентов с COVID-19 на ранних стадиях заболевания. В этой области продолжают исследования, направленные на выявление особенностей вирусов, вызывающих коронавирусную инфекцию, определение состояния серологических и иммунологических показателей при COVID-19, а также на установление выработки специфических антител против вируса SARS-CoV-2 в ходе заболевания. Вместе с этим, выявление профилей антител против вируса у пациентов, прогнозирование клинического течения COVID-19, системный подход к лечению и профилактике заболевания, а также проведение научных исследований, направленных на улучшение качества жизни населения, являются одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами в этой области.

В рамках широкомасштабных мер по совершенствованию системы здравоохранения в нашей стране реализуются комплексные программные мероприятия, направленные на раннюю диагностику инфекционных заболеваний, включая коронавирусную инфекцию COVID-19, и снижение осложнений у пациентов. В этом отношении в Указе Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года ПФ-6035 установлены такие задачи, как «...предотвращение заболеваний и их профилактика, раннее выявление, правильная диагностика и лечение, а также налаживание структурной связи и взаимодействия между санитарно-эпидемиологической службой и учреждениями первичной медико-санитарной помощи»². Исходя из этого, укрепление здоровья населения, особенно раннее выявление лиц, инфицированных COVID-19, а также разработка новых методов эффективной

¹ Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021 Mar 6;19(3):141–54.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года № ПФ-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и охраны здоровья».

профилактики и лечения имеют важное значение.

Указ Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года ПФ-6035 « О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения» и Указ от 12 ноября 2020 года ПФ-6610 « О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», а также постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан от 22 июля 2020 года № 449 « О мерах по упорядочению оборота лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники в период коронавирусной пандемии» и постановление от 4 августа 2020 года № 461 « О мерах по повышению эффективности оказания медицинской помощи больным, заразившимся коронавирусной инфекцией», а также данное диссертационное исследование в определённой степени направлено на выполнение задач, предусмотренных в других нормативно-правовых актах, относящихся к данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Проблема взаимодействия иммунной системы с вирусом SARS-CoV-2, вызывающим COVID-19, привлекает внимание мирового научного сообщества. Исследования охватывают несколько основных аспектов: врожденный иммунитет – молекулярные механизмы, включая рецепторы распознавания паттернов (PRR) и их роль в борьбе с вирусными инфекциями (Lee CYP., Lin R.T., Penia L.Ng L.F.P., 2020; Bohn MK, Lippi G, Horvath A. и др., 2020; Escandón K, Rasmussen AL, Bogoch II и др., 2021; Дуванова О.В., Чемисова О.С., Носков А.К., 2022). Адаптивный иммунитет: исследуются реакции Т- и В-лимфоцитов, а также особенности иммунологической памяти после болезни или вакцинации. Варианты вируса и влияние мутации в геноме вируса на иммунитет, эффективность вакцин и вероятность повторного заражения (Du L, He Y, Zhou Y. и др., 2009; Чурина Э.Г., Ситникова А.В., Уразова О.И и др., 2019; Bakhiet M, Taurin S., 2021; Мухамедова ЗМ, Атамуратова ФС, 2022; Garnica M, Aiello A, Ligotti ME и др., 2022; Gu W, Gan H, Ma Y. и др., 2022). Цитокиновые штормы: изучаются стратегии контроля чрезмерных иммунных реакций, особенно у пациентов с тяжелыми формами заболевания. Вакцины и иммунотерапия: разрабатываются и оцениваются методы профилактики и лечения COVID-19 с помощью вакцин и иммунотерапии (Huang K.J., Wu I.J., Theron M. и др., 2005; Roberts L., 2020; Borisevich S.V., Onischenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., 2021; Han X, Xu P, Ye Q, 2021; Hartley GE, Edwards ESJ, O'Hehir RE, van Zelm MC, 2022; Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS и др., 2022;

Lee KM, Lin SJ, Wu CJ, Kuo RL, 2023; Dillard JA, Taft-Benz SA, Knight AC и др., 2024).

Врожденный иммунитет играет ключевую роль в защите организма, активируя рецепторы распознавания, такие как TLR и RLR. Интерфероны, вырабатываемые в ответ на вирусные инфекции, играют важную роль в ограничении распространения вируса (Lagunas-Rangel F.A., 2020; Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. и др., 2020; Shi Y., Wang Y., Shao C. и др., 2020; Kumar KSR, Mufti SS, Sarathy V, Hazarika D, Naik R., 2021; Alipoor SD, Mortaz E, Jamaati H и др., 2021; Mehata AK, Viswanadh MK, Priya V, Vikas, Muthu MS, 2021). Исследования вариантов SARS-CoV-2 выявляют, как их мутации могут влиять на эффективность иммунной защиты и вероятность повторного заражения. Цитокиновые штормы, возникающие вследствие чрезмерных иммунных реакций, поднимают вопросы о стратегии их контроля (Борисовна Н.Д, М.М., 2009; М.П. Костинова, 2020; Амрозиева Т, Паклонская Н., 2020; Garcia-Beltran W.F., Lam E.C., Astudillo M.G. и др., 2021).

Анализы показали, что исследования вакцин и иммунотерапии направлены на разработку эффективных методов борьбы с болезнью и обеспечение длительного иммунитета. В связи с этим, важность и необходимость проведения исследований в области оптимизации стратегий вакцинации и обеспечения длительной защиты от вирусных вариантов остаются высокими.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательского плана Ташкентской медицинской академии и Института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, в соответствии с практическим проектом 01.1100158 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики COVID-19 (2019-2022 гг.)».

Цель исследования заключается в определении диагностической значимости профилей антител к SARS-CoV-2 у больных COVID-19.

Задачи исследования:

определить возрастную, гендерную характеристику больных и выявить влияние тяжести клинического течения на выработку специфических антител у больных COVID-19;

изучить состояние воспалительного статуса и тяжести клинического течения в зависимости от уровня специфических антител у больных COVID-19;

определить уровень параметров врожденного и адаптивного иммунного ответа в зависимости от уровня специфических антител у больных COVID-19;

изучить особенности формирования естественного и искусственного иммунного ответа против COVID-19 в зависимости от уровня специфических антител у больных COVID-19.

Объектом исследования были 156 пациентов заболевших COVID-19 различной степени тяжести, и 28 здоровых человек, находившихся под наблюдением на стационарном лечении ГУ «Специализированной больнице Зангиота-1 для лечения больных с коронавирусной инфекции» и в клинике научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ в 2020-2021 годах.

Предметом исследования являются венозная кровь и сыворотка крови пациентов, заболевших COVID-19, а также здоровых людей, взятые для иммунологических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, биохимические, молекулярно-биологические (ПЦР), иммунологические (ИФА, ИХЛА) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что у пациентов со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдается низкий уровень нейтрализующих антител против рецептор-связывающего домена спайк-белка вируса (RBD-S SARS-CoV-2), низким уровнем специфических IgM и IgG против COVID-19 и высокими показателями иммуноцитокінов (IFN- γ , IL-2, IL-6);

впервые доказано, что при тяжёлом течении заболевания COVID-19 связано с высокой концентрацией нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), а также с повышенными уровнями IgM и IgG и низкими уровнями воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6);

впервые доказано, что нейтрализующие антитела к нуклеокапсидному белку чаще связаны с перенесенной инфекцией, в то время как нейтрализующие антитела к RBD-S IgG к SARS-CoV-2 преимущественно обнаруживаются у вакцинированных больных, а наличие обоих типов антител в обеих категориях больных указывает на значимость вакцинации и преждевременной иммунной реакции на натуральную инфекцию;

впервые было доказано, что уровни нейтрализующих антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, нейтрализующих антител к RBD-S и антител IgG к SARS-CoV-2 у реконвалесцентов значительно выше в течение месяца по сравнению с людьми, не болевшими COVID-19, в дальнейшем у всех вакцинированных людей количество антител не зависело от тяжести болезни, и не было выявлено значительных различий в длительности иммунного ответа.

Практические результаты исследования включают следующее:

впервые было основано определение уровня воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6) в иммунной системе пациентов, заболевших COVID-19;

впервые было основано определение уровней нейтрализующих антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, нейтрализующих антител к RBD-S и антител IgG к SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19;

через 24 недели после заболевания, независимо от тяжести болезни, было установлено, что уровни антител у всех пациентов практически

одинаковы, что подтверждает важность формирования мер по борьбе с заболеванием.

Достоверность результатов исследования обоснована применёнными подходами и методами, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведённых проверок, достаточностью числа пациентов, использованием клинико-лабораторных, иммунологических, молекулярно-биологических и статистических методов исследования, а также тем, что сделанные выводы и полученные результаты были подтверждены компетентными органами и сопоставлены с международными и местными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что у пациентов со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдается низкий уровень нейтрализующих антител против рецептор-связывающего домена спайк-белка вируса (RBD-S SARS-CoV-2), низким уровнем специфических IgM и IgG против COVID-19 и высокими показателями иммуноцитокінов, как провоспалительного (IFN- γ , IL-2), так и противовоспалительного действия (IL-6), при тяжёлом течении заболевания COVID-19 связано с высокой концентрацией нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), а также с повышенными уровнями IgM и IgG и низкими уровнями воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6), нейтрализующие антитела к нуклеокапсидному белку (N) чаще связаны с перенесенной инфекцией, в то время как нейтрализующие антитела к RBD-S IgG к SARS-CoV-2 преимущественно обнаруживаются у вакцинированных больных, а наличие обоих типов антител в обеих категориях больных указывает на значимость вакцинации и преждевременной иммунной реакции на натуральную инфекцию, наличие этих антител у пациентов обеих категорий связано с формированием раннего иммунного ответа, что позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что оно основано на определении уровней воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6) у пациентов с COVID-19, а также на определении уровней нейтрализующих антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, нейтрализующих антител к RBD-S и антител IgG к SARS-CoV-2. Через 24 недели после заболевания, независимо от тяжести болезни, у всех пациентов было обнаружено практически одинаковое количество антител, что подчеркивает важность разработки мер по противодействию инфекции.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, касающихся диагностического значения антителных профилей вируса SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19, будут внедряться следующие меры:

первая научная новизна: впервые установлено, что у пациентов со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдается низкий

уровень нейтрализующих антител против рецептор-связывающего домена спайк-белка вируса (RBD-S SARS-CoV-2), низким уровнем специфических IgM и IgG против COVID-19 и высокими показателями иммуноцитокінов, как провоспалительного (IFN- γ , IL-2), так и противовоспалительного действия (IL-6), на основе полученных данных был разработан методические рекомендации «Диагностическая значимость RBD-S IgG антител к SARS-CoV-2 у больных и реконвалесцентов COVID-19», утвержденные (заключением Экспертного совета Ташкентской медицинской академии, Термезского филиала с заключением от 4 июля 2023 года под №27). Данное предложение было внедрено в практику на базе Хорезмской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №77 и Джизакской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №47 (справка Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 августа 2024 года под №05/74). *Социальная эффективность:* полученные результаты позволяют своевременно диагностировать заболевание, поставить лабораторно подтвержденный диагноз, что, в свою очередь, позволяет адекватно управлять состоянием пациента, предотвращать тяжелые и летальные исходы и выбирать тактику лечения. *Экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Хорезмской областной инфекционной больницы и Джизакской областной инфекционной больницы позволило установить SARS-CoV-2 RBD-S IgG антитела у пациентов с COVID-19 и вакцинировать их, экономическая эффективность составляет на одного пациента с тяжелым течением болезни 18 560 575 сум, со среднетяжелым течением болезни — 8 063 259 сум, а с легким течением болезни — 4 279 739 сум. *Заключение:* при тяжелом, со среднетяжелым и легким течением болезни у пациентов с COVID-19 зависит от уровня нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), специфических IgM и IgG антител и уровня воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6).

вторая научная новизна: впервые доказано, что при тяжёлом течении заболевания COVID-19 связано с высокой концентрацией нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), а также с повышенными уровнями IgM и IgG и низкими уровнями воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6), на основе полученных данных был разработан методические рекомендации «Диагностическая значимость RBD-S IgG антител к SARS-CoV-2 у больных и реконвалесцентов COVID-19», утвержденные (заключением Экспертного совета Ташкентской медицинской академии, Термезского филиала с заключением от 4 июля 2023 года под №27). Данное предложение было внедрено в практику на базе Хорезмской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №77 и Джизакской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №47 (справка Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 августа 2024 года под №05/74). *Социальная эффективность:* полученные результаты позволяют своевременно

диагностировать заболевание, поставить лабораторно подтвержденный диагноз, что, в свою очередь, позволяет адекватно управлять состоянием пациента, предотвращать тяжелые и летальные исходы и выбирать тактику лечения. *Экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Хорезмской областной инфекционной больницы и Джизакской областной инфекционной больницы позволило установить SARS-CoV-2 RBD-S IgG антитела у пациентов с COVID-19 и вакцинировать их, экономическая эффективность составляет на одного пациента с тяжелым течением болезни 18 560 575 сум, со среднетяжелым течением болезни — 8 063 259 сум, а с легким течением болезни — 4 279 739 сум. *Заключение:* при тяжелым, со среднетяжелым и легким течении болезни у пациентов с COVID-19 зависит от уровня нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), специфических IgM и IgG антител и уровня воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6).

третья научная новизна: впервые доказано, что нейтрализующие антитела к нуклеокапсидному белку (N) чаще связаны с перенесенной инфекцией, в то время как нейтрализующие антитела к RBD-S IgG к SARS-CoV-2 преимущественно обнаруживаются у вакцинированных больных, а наличие обоих типов антител в обеих категориях больных указывает на значимость вакцинации и преждевременной иммунной реакции на натуральную инфекцию, на основе полученных данных был разработан методические рекомендации «Диагностическая значимость RBD-S IgG антител к SARS-CoV-2 у больных и реконвалесцентов COVID-19», утвержденные (заключением Экспертного совета Ташкентской медицинской академии, Термезского филиала с заключением от 4 июля 2023 года под №27). Данное предложение было внедрено в практику на базе Хорезмской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №77 и Джизакской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №47 (справка Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 августа 2024 года под №05/74). *Социальная эффективность:* полученные результаты позволяют своевременно диагностировать заболевание, поставить лабораторно подтвержденный диагноз, что, в свою очередь, позволяет адекватно управлять состоянием пациента, предотвращать тяжелые и летальные исходы и выбирать тактику лечения. *Экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Хорезмской областной инфекционной больницы и Джизакской областной инфекционной больницы позволило установить SARS-CoV-2 RBD-S IgG антитела у пациентов с COVID-19 и вакцинировать их, экономическая эффективность составляет на одного пациента с тяжелым течением болезни 18 560 575 сум, со среднетяжелым течением болезни — 8 063 259 сум, а с легким течением болезни — 4 279 739 сум. *Заключение:* при тяжелым, со среднетяжелым и легким течении болезни у пациентов с COVID-19 зависит от уровня нейтрализующих антител к рецептор-связывающему

домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), специфических IgM и IgG антител и уровня воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6).

четвертая научная новизна: впервые было доказано, что уровни нейтрализующих антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, нейтрализующих антител к RBD-S и антител IgG к SARS-CoV-2 у реконвалесцентов значительно выше в течение месяца по сравнению с людьми, не болевшими COVID-19, в дальнейшем у всех вакцинированных людей количество антител не зависело от тяжести болезни, и не было выявлено значительных различий в длительности иммунного ответа. на основе полученных данных был разработан методические рекомендации «Диагностическая значимость RBD-S IgG антител к SARS-CoV-2 у больных и реконвалесцентов COVID-19», утвержденные (заключением Экспертного совета Ташкентской медицинской академии, Термезского филиала с заключением от 4 июля 2023 года под №27). Данное предложение было внедрено в практику на базе Хорезмской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №77 и Джизакской областной инфекционной больницы приказом от 03.04.2023 года под №47 (справка Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26 августа 2024 года под №05/74). *Социальная эффективность:* полученные результаты позволяют своевременно диагностировать заболевание, поставить лабораторно подтвержденный диагноз, что, в свою очередь, позволяет адекватно управлять состоянием пациента, предотвращать тяжелые и летальные исходы и выбирать тактику лечения. *Экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Хорезмской областной инфекционной больницы и Джизакской областной инфекционной больницы позволило установить SARS-CoV-2 RBD-S IgG антитела у пациентов с COVID-19 и вакцинировать их, экономическая эффективность составляет на одного пациента с тяжелым течением болезни 18 560 575 сум, со среднетяжелым течением болезни — 8 063 259 сум, а с легким течением болезни — 4 279 739 сум. *Заключение:* при тяжелом, со среднетяжелым и легким течением болезни у пациентов с COVID-19 зависит от уровня нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайк-белка (RBD-S SARS-CoV-2), специфических IgM и IgG антител и уровня воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-6).

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 5 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 6 статей опубликованы в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 1 статья в международном журнале.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций,

списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 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 производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления о новой коронавирусной инфекции и иммунологические изменения в организме»** диссертации изложен обзор литературы, в котором отражены иммунологические и клинические значения проблемы коронавирусной инфекции нового типа COVID-19. Этот раздел будет представлять собой обширный обзор литературы с акцентом на следующих ключевых аспектах:

Врожденный иммунитет при COVID-19: Анализ молекулярных механизмов, паттерн-распознающих рецепторов (PRR) и сигнальных путей интерферонов в контексте распознавания и реакции на вирус SARS-CoV-2. Адаптивный иммунитет при COVID-19: Обзор характеристик Т- и В-лимфоцитов, их роли в уничтожении зараженных клеток, продукции антител и формирования иммунологической памяти. Варианты вируса и их влияние на иммунный ответ: Исследование различных вариантов SARS-CoV-2 и их воздействия на эффективность иммунной защиты, а также возможности реинфекции. Цитокиновые штормы и воспалительные реакции: Анализ факторов, влияющих на развитие цитокиновых штормов и острых воспалительных реакций у пациентов с COVID-19. Вакцины и иммунотерапия: Рассмотрение современных стратегий разработки вакцин, анализ эффективности вакцин и иммунотерапевтических подходов в борьбе с COVID-19.

Во второй главе **«Клинико-лабораторная характеристика больных COVID-19 и примененные методы исследований»** диссертации была представлена в котором была показана общая характеристика и критерии включения и исключения больных, дизайн и место проведения исследований. В диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Исследование проводилось в 2020-2023 гг., сбор клинического материала проводился на 2020-2021 гг. В исследование были включены пациенты, госпитализированные в ГУ «Специализированной больнице Зангиота-1 для лечения больных с коронавирусной инфекции» с сентября 2020 года по июнь 2021 года, а также практически здоровые люди, обращавшиеся в клинику

Научно-исследовательского института Вирусологии для определения уровня выработки антител после вакцинации. Объективный осмотр включал антропометрические измерения, такие как рост, вес и индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетеле. Также проводился осмотр органов и систем участников исследования.

Для выявления вируснейтрализующих антител к коронавирусу нового типа использовались тесты на определение антител к рецептор-связывающему домену коронавируса SARS-CoV-2, такие как, 2019-nCoV total Ab и 2019-nCoV IgG, SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Maglumi 800, производства компании Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.(Snibe), Китай.

Для молекулярно-генетического исследования на коронавирусную инфекцию нового типа использовался метод обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-системы "Ампли Прайм SARS-CoV-2" для качественной детекции РНК вируса в мазках из носоглотки потенциальных пациентов.

Уровень антител и другие показатели были также определены с помощью иммунохемилюминесцентного метода на анализаторе Maglumi 800, разработанном Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (Snibe), Китай.

В данном исследовании данные из первичной медицинской документации были систематизированы и занесены в индивидуальные регистрационные карты пациентов, используя программу Microsoft Office Excel. Для статистического анализа и визуализации данных был применен программный пакет IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, Chicago, IL, США).

При анализе распределения количественных признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова, что позволило оценить тип распределения данных и применять соответствующие методы анализа. В случае нормального распределения были рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Значимость различий между группами оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а силу связи между переменными – корреляционным анализом Пирсона. Для данных с ненормальным распределением были рассчитаны медиана и интерквартильные интервалы (Me ; 25/75). Сравнение независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна-Уитни, а сравнение зависимых выборок – теста Уилкоксона. Корреляции между переменными оценивались с помощью рангового теста Спирмена. Категориальные переменные были сопоставлены с использованием критерия χ^2 .

Уровень статистической значимости установлен как $p < 0,05$. Для статистического анализа использовалась программа SPSS (IBM). Графическое представление данных было выполнено с помощью SPSS 26, а числовые значения приведены в приложении.

В третьей главе **«Показатели клиничко-лабораторного,**

воспалительного и иммунного статуса в зависимости от уровня специфических антител у больных COVID-19» диссертации изучены анамнез, клинико-лабораторные показатели 156 больных с разной тяжестью течения COVID-19 с целью выявления факторов, влияющих на тяжесть заболевания, и более глубокого понимания особенностей его прогрессирования. На начальном этапе больные были разделены на три группы в соответствии с уровнем тяжести заболевания, что позволило выявить существенные различия в антропометрических, физикальных и клинико-лабораторных показателях между этими двумя категориями (рис.1).

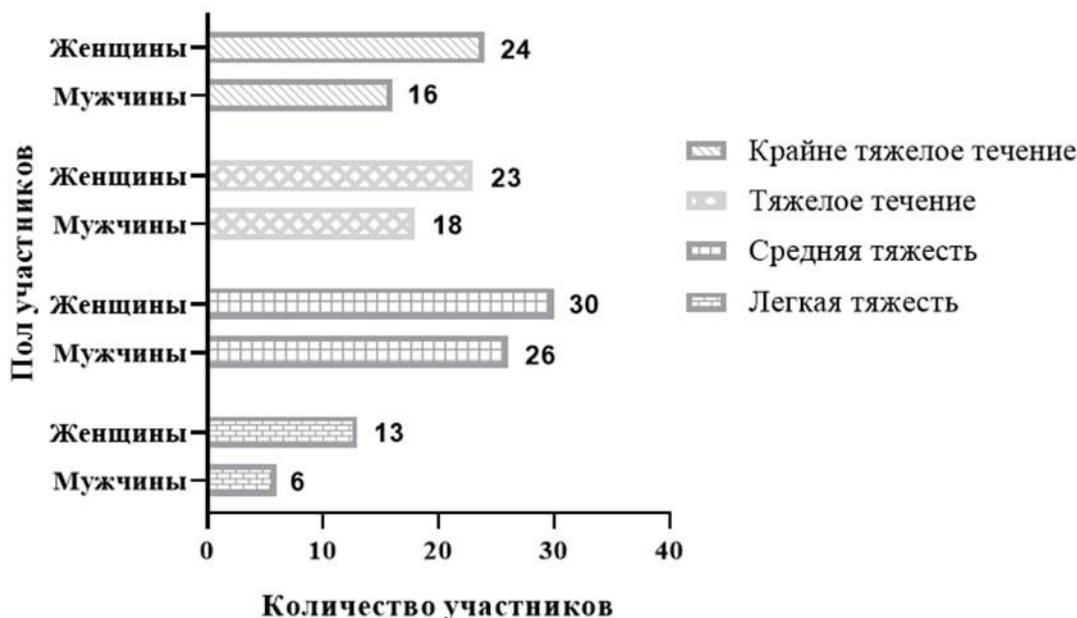


Рис.1. Распределение участников исследования по половой принадлежности и тяжести течения заболевания

Основной особенностью данного исследования является соблюдение единых стандартов лечения, в соответствии с которыми все участники прошли диагностику, лечение и профилактику в строгом соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению COVID-19. Это создало основу для разработки общих стандартов и протоколов управления этими заболеваниями, что является ключевым элементом для дальнейших выводов.

Основная цель исследования заключалась в выявлении факторов, связанных с тяжестью заболевания, и детальном анализе характера изменений в процессе инфекции. В рамках этой цели были выделены четыре степени тяжести COVID-19, и особое внимание было уделено роли возраста в разграничении тяжести заболевания, особенно у пожилых пациентов, которые оказались более подвержены тяжелым формам. Существенное влияние антропометрических данных, в частности индекса массы тела (ИМТ), оказалось ключевым фактором в разграничении различных степеней тяжести заболевания. Различия в распределении ИМТ подчеркнули его значение как независимого фактора в контексте COVID-19. Исследования подтвердили, что

возраст имеет существенное влияние на тяжесть клинического течения COVID-19, причем пожилые пациенты представляют повышенный риск развития тяжелых форм заболевания и высокой смертности (рис.2).

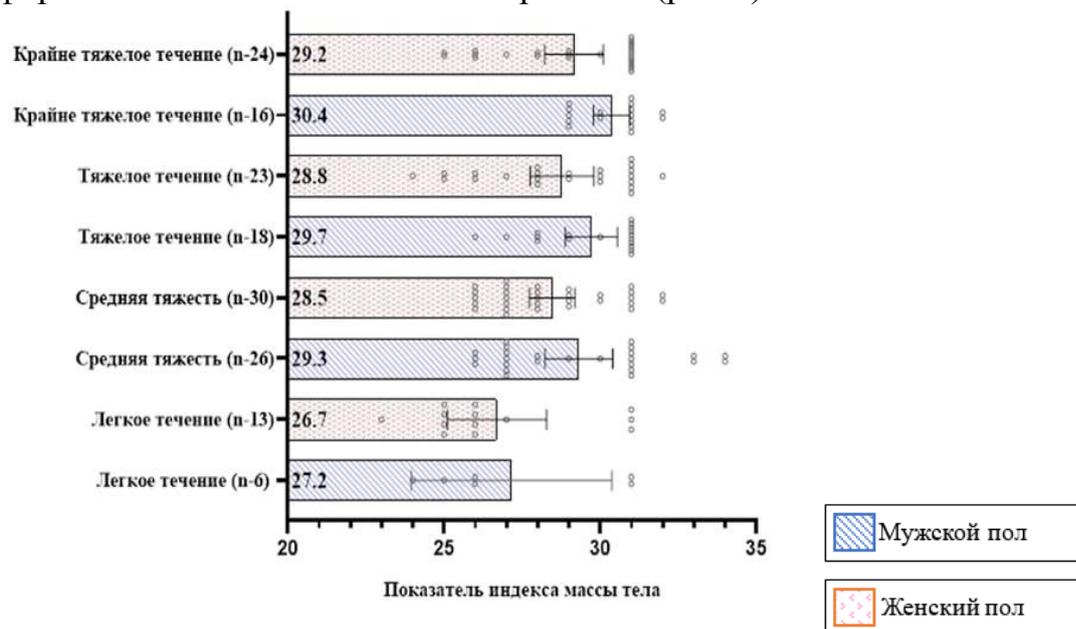


Рис. 2. Разница в индексе массы тела (ИМТ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) по полу и тяжести заболевания

Результаты исследования и перспективы показывают, что полученные данные служат основой для дальнейших научных исследований, направленных на разработку более эффективных стратегий лечения и профилактики пациентов с различными формами заболевания. Основными факторами риска, влияющими на тяжесть COVID-19, оказались ожирение (высокий ИМТ) и наличие хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Особое внимание уделяется роли иммунной системы в процессе заболевания. Снижение уровня нейтрофилов и количества лимфоцитов в крови подчеркивается как показатели воспалительного процесса и ослабления иммунной системы. В качестве показателей острого воспаления также использовалась скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Антитела к различным частям белков SARS-CoV-2, особенно антитела к RBD-S, продемонстрировали, что дополнительные признаки воспаления связаны с тяжестью заболевания, что подчеркивает их важность для определения иммунного ответа.

Разнообразие иммунных реакций у пациентов с различной степенью тяжести заболевания требует дополнительных исследований для полного понимания причин и оптимизации стратегии лечения. Важность учета таких личных параметров, как возраст, рост, пол и индекс массы тела (ИМТ), подчеркивается как ключевой фактор при анализе течения COVID-19. Понимание взаимосвязи между этими параметрами станет основой для разработки более эффективных стратегий лечения и профилактики для различных популяций пациентов. Также акцентировано внимание на влиянии гиперкоагуляции в системе свертывания крови, что отражается на уровне D-

димера, и повышенном риске тромбоза при тяжелом течении COVID-19. Высокий уровень D-димера может стать основным фактором, усугубляющим развитие заболевания и приводящим к серьезным осложнениям.

В четвертой главе «**Результаты исследований показателей врожденной иммунной системы и стойкости приобретённого иммунитета**» диссертации представлены ряд интересных аспектов, включая роль гамма-интерферона (IFN- γ) и интерлейкинов (IL). IFN- γ играет основную роль в активации врожденного и приобретённого иммунитета, что способствует подавлению вируса и модуляции иммунного ответа. Интерлейкины, в свою очередь, участвуют в сложных взаимных взаимодействиях между различными клетками иммунной системы, которые регулируют инфекционные и воспалительные процессы в организме. Определение особенностей приобретённого иммунитета после COVID-19 играет ключевую роль в понимании долгосрочной иммунной реакции.

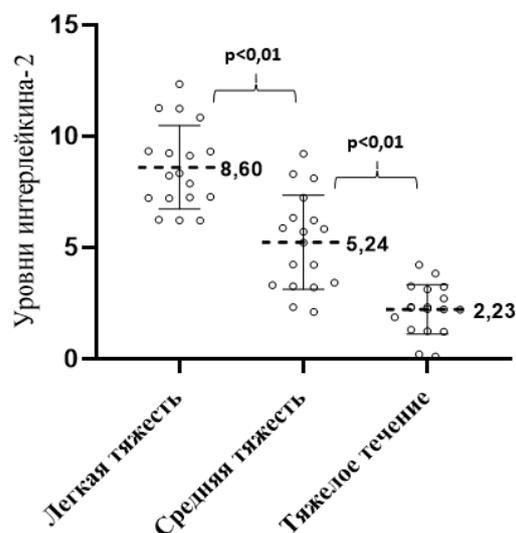


Рис.3. Особенности изменения уровня IL-2 у больных по тяжести течения заболевания

Интенсивность и продолжительность иммунного ответа оцениваются не только для оценки эффективности вакцин, но и для разработки более эффективных стратегий предотвращения реинфекции и управления пандемией. В этой главе диссертации рассматриваются особенности изменений уровней IFN- γ и IL-2 во время заболевания COVID-19, а также степень усиления и продолжительность иммунного ответа, полученного после перенесённой болезни. Для изучения IFN- γ и IL-2 были проанализированы образцы крови 18 пациентов с различной степенью тяжести заболевания COVID-19. Результаты анализа показали, что уровень IL-2 существенно различается у пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести заболевания, а также у пациентов с средней и тяжёлой формой болезни. Эти данные показывают важную роль IL-2 в развитии и течении COVID-19, где высокие уровни могут быть связаны с более благоприятным исходом (рис. 3).

Что касается IFN- γ , то это основной цитокин в иммунном ответе на вирусные инфекции. Результаты исследования показали, что уровень IFN- γ у пациентов с лёгким течением заболевания был значительно ниже, чем у пациентов с средне-тяжёлым течением. Интересным фактом является то, что у пациентов с тяжёлой формой заболевания уровень IFN- γ был значительно ниже, чем у пациентов со среднетяжёлым течением. Это может стать ключом к пониманию механизмов развития тяжёлых форм COVID-19 (рис. 4).

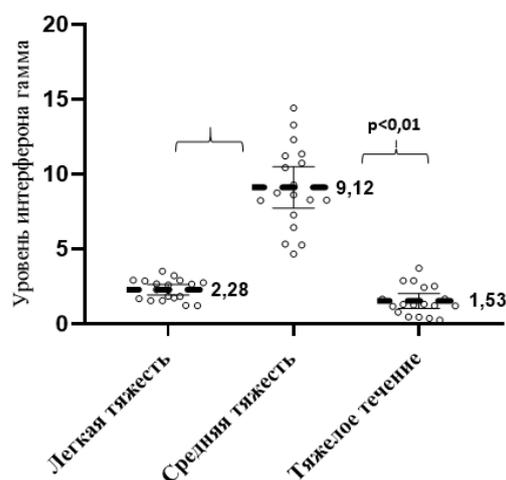


Рис.4. Уровень IFN- γ у больных в зависимости от тяжести течения заболевания

В ходе последующего этапа исследования, нацеленного на проспективное когортное исследование, осуществлялась оценка стойкости естественного специфического иммунитета у лиц, переболевших COVID-19 и не привитых. При ограничении включения тяжелых случаев заболевания акцентировался на пациентах с легким и со среднетяжелым течением.

На протяжении 9 месяцев осуществлялось наблюдение за пациентами, а также измерение уровня защитных антител к рецептор-связывающему домену S-белка (SARS-CoV-2 S-RBD IgG). Несмотря на потери участников, замечается важность данного исследования для определения продолжительности естественного иммунитета после перенесенного заболевания.

Результаты анализа динамики нейтрализующих антител у 52 участников в этот период выявили интересные особенности. Группа с лёгкой степенью заболевания, состоящая в основном из молодых людей, отличалась не только возрастом ($p < 0,01$), но и значительно меньшим количеством нейтрализующих антител по сравнению с группой, изначально заболевших тяжёлой формой ($p < 0,01$). Эти результаты подчеркивают важность возраста в иммунном ответе и показывают различия в иммунном ответе на COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания. Важно, что эти различия наблюдались спустя 12 недель после выздоровления, и в этих группах была отмечена стабильность уровня нейтрализующих антител.

В завершающем этапе исследования, проанализировав динамику нейтрализующих антител у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 в течение 24-36 недель, мы обнаружили, что уровни антител оставались стабильными и практически одинаковыми во всех группах. Это свидетельствует о формировании стойкого иммунного ответа после инфекции у всех пациентов, независимо от степени тяжести заболевания.

Также было отмечено, что, хотя визуально казалось, что у женщин происходит большее образование нейтрализующих антител, статистически значимой разницы между значениями RBD-S IgG не выявлено. Это указывает на отсутствие половых различий в формировании нейтрализующих антител после выздоровления от COVID-19. Обобщенно, результаты данного исследования предоставляют важные сведения о динамике нейтрализующих антител у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 (рис.5).

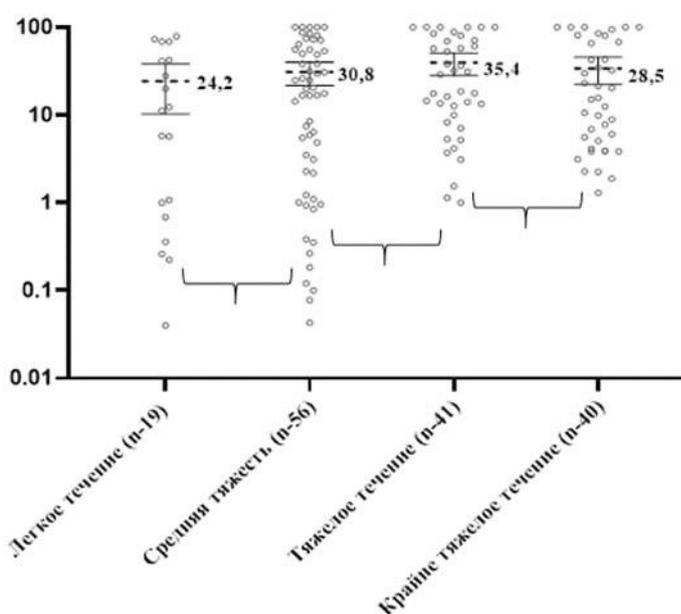


Рис.5. Особенности выработки иммуноглобулинов класса G к рецептор- связывающему домену S-белка пациентов с разной тяжестью течения заболевания

На следующем этапе, учитывая особенности специфического иммунного ответа на коронавирусную инфекцию и применение вакцин, исследование фокусировалось на оценке напряженности иммунного ответа у пациентов, переболевших и привитых. Измерение уровня антител после инфекции и вакцинации стало ценным инструментом для оценки эффективности и усиления иммунного ответа. Анализ этих данных может внести вклад в разработку оптимальных стратегий вакцинации и контроля эпидемической ситуации.

Исследование предоставляет ценные данные о иммунном ответе у волонтеров, перенесших инфекцию COVID-19 разной степени тяжести, и вакцинированных после выздоровления. Общее количество участников составило 94 человека (45 мужчин и 49 женщин). Участники перенесли

инфекцию разной степени тяжести, что позволяет изучить различия в иммунном ответе. Большинство волонтеров (70%) получили вакцинацию после инфекции, что дает возможность оценить влияние вакцинации на иммунный ответ.

Анализ активности нейтрализующих антител у волонтеров выявил, что те, кто получил полный курс вакцинации после перенесенной инфекции, имели более высокий уровень нейтрализующих антител по сравнению с невакцинированными. Это может свидетельствовать о значительном усилении иммунного ответа после вакцинации, что повышает защиту от повторной инфекции.

Анализ возрастных групп показал, что молодые волонтеры (20-49 лет) имели более высокую активность нейтрализующих антител по сравнению с пожилыми (50-85 лет). Это подтверждает свойства старения иммунной системы, что может влиять на эффективность иммунного ответа и эффективность вакцинации у пожилых людей.

Это исследование не подтверждает связь между степенью тяжести COVID-19 и уровнем антител. Нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 считаются ключевыми для защиты от вируса, и, несмотря на отсутствие эффективных методов терапии, гуморальный иммунитет играет важную роль в предотвращении заболевания.

Вакцинация после перенесенной инфекции усиливает гуморальный иммунитет, что повышает защиту от повторной инфекции. Важно отметить, что пол и старение не влияют на выработку антител, подчеркивая равноправность ответа у мужчин и женщин, а также выявляя риск повторной инфекции у пожилых.

Однако исследование имеет ограничения, такие как небольшое количество участников, что может повлиять на общую репрезентативность результатов. Отсутствие данных о динамике антител в первые недели после перенесенной инфекции также снижает полноту понимания длительности и эффективности иммунного ответа. Все это подчеркивает необходимость дополнительных исследований для более полного понимания иммунной динамики после COVID-19 и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Низкий уровень нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену белка шипа вируса (RBD-S SARS-CoV-2) отмечался у 72,6% обследованных больных и характеризовался более частой встречаемостью среднетяжелого течения заболевания (в 34% случаев), низким уровнем специфических IgM и IgG против COVID-19 и высокими показателями иммуноцитокринов, как провоспалительного (IFN- γ , IL-2), так и противовоспалительного действия (IL-6).

2. Высокий уровень нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену белка шипа вируса (RBD-S SARS-CoV-2) отмечался у 27,4% обследованных больных и характеризовался более частой встречаемостью тяжелого течения заболевания (в 37,5% случаев), высоким уровнем специфических IgM и IgG против COVID-19 и низкими показателями иммуноцитокринов, как провоспалительного (IFN- γ , IL-2), так и противовоспалительного действия (IL-6).

3. Нейтрализующие антитела к нуклеокапсидному белку чаще связаны с перенесенной инфекцией, в то время как нейтрализующие антитела к RBD-S IgG к SARS-CoV-2 преимущественно обнаруживаются у вакцинированных больных, а наличие обоих типов антител в обеих категориях больных указывает на значимость вакцинации и преждевременной иммунной реакции на натуральную инфекцию.

4. Уровень специфических антител RBD-S IgG к SARS-CoV-2 и антител к нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2, достоверно выше у реконвалесцентов, чем у неболевших инфекцией COVID-19: в сроки до 14 дней после вакцинации в 1,6 и 3,2 раза, соответственно, в сроки до 30 дней после вакцинации в 1,14 и 2,3 раза, соответственно и практически одинаковый уровень антител у всех вакцинированных через 4 и более недель после вакцинации, независимо от тяжести заболевания показал на отсутствие существенных различий в стойкости иммунного ответа в долгосрочной перспективе.

5. Определено, что стойкость иммунного ответа, оцениваемая по уровню специфических антител к RBD-S IgG к SARS-CoV-2 спустя 9 месяцев после заболевания среди невакцинированных лиц выше при среднетяжелой форме (в 2,1 раза чем при легкой, и в 1,9 раза чем при тяжелой), тогда как среди вакцинированных лиц – при тяжелой форме заболевания (в 1,1 раза чем при легкой, и в 1,2 раза чем при среднетяжелой форме), что отражает особенности формирования постинфекционного иммунитета при инфекции COVID-19.

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

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY
RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY OF RSSPMCEMIPD**

TURABOVA NOZIMAKHON RAKHMATULLAKHODJAEVNA

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTIBODY PROFILE TO
SARS-CoV-2 IN COVID-19 PATIENTS**

14.00.36 - Allergology and Immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2024

The subject dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under Cabinet of Ministry of Republic of Higher Education, Science, and Innovation of the Republic of Uzbekistan with the registration number B2022.4.PhD/Tib2956.

The dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy and the Research Institute of Virology at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

The abstract of the dissertation is published in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and on the "ZiyoNet" Information-Education Portal (www.ziynet.uz).

| | |
|------------------------------|---|
| Scientific advisor: | Shamsutdinova Maksuda Ilyasovna Doctor of Medical Sciences, Professor |
| Official opponents: | Ismailova Adolat Abdurakhimovna Doctor of Medical Sciences, Professor |
| | Kasimov Ilxamdjan Asamovich Doctor of Medical Sciences, Professor |
| Leading organization: | Tashkent State Institute of Dentistry |

Protection will be held " _____ " _____ 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@academy.uz)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2024 y.
(Mailing report number ____ on « _____ » _____ 2024 y).

T.U. Aripova
Chairman of the one-time scientific council
for awarding academic degrees, Doctor
of medical sciences, professor, academician

H.M.Khatamov
Scientific Secretary of the one-time scientific
council for awarding academic degrees,
Doctor of medical sciences (DSc)

A.A. Ismailova
Chairman of the one-time scientific seminar at the
one-time scientific council for awarding academic
degrees, Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to determine the diagnostic significance of SARS-CoV-2 antibody profiles in patients with COVID-19.

The object of the research involved 156 patients diagnosed with COVID-19 of varying severity, and 28 healthy individuals who were under observation and receiving inpatient treatment at the SI "Specialized Hospital Zangiota-1 for the treatment of patients with coronavirus infection" and the clinic of the Scientific Research Institute of Virology of the Republican Scientific Center for Epidemiology, Microbiology, and Infectious Diseases in 2020-2021.

The scientific novelty of the research consists in the following:

It has been established for the first time that in patients with moderate COVID-19, there is a low level of neutralizing antibodies against the receptor-binding domain of the spike protein (RBD-S SARS-CoV-2), low levels of specific IgM and IgG against COVID-19, and high levels of immunocytokines (IFN- γ , IL-2, IL-6);

for the first time it has been demonstrated that severe COVID-19 is associated with a high concentration of neutralizing antibodies against the receptor-binding domain of the spike protein (RBD-S SARS-CoV-2), as well as elevated levels of IgM and IgG and low levels of inflammatory cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-6);

for the first time it has been demonstrated that neutralizing antibodies against the nucleocapsid protein (N) are more commonly associated with a past infection, while neutralizing antibodies against the RBD-S IgG of SARS-CoV-2 are predominantly found in vaccinated patients. The presence of both types of antibodies in both groups of patients indicates the importance of vaccination and an early immune response to natural infection;

for the first time it has been demonstrated that the levels of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, neutralizing antibodies against RBD-S, and IgG antibodies to SARS-CoV-2 are significantly higher in convalescents for up to a month compared to individuals who have not been infected with COVID-19, furthermore, in all vaccinated individuals, the antibody levels were not dependent on the severity of the disease, and no significant differences in the duration of the immune response were observed.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the diagnostic significance of SARS-CoV-2 virus antibody profiles in patients infected with COVID-19:

first scientific novelty: for the first time, it has been established that in patients infected with COVID-19, a moderate course of the disease is associated with low levels of neutralizing antibodies against the spike protein (RBD-S SARS-CoV-2) receptor-binding domain, as well as low levels of specific IgM and IgG antibodies and elevated levels of inflammation-related cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-6). This finding forms the basis for the developed methodological recommendation titled "Diagnostic Significance of RBD-S IgG Antibodies Against SARS-CoV-2 in Patients Infected with COVID-19 and Recovered Individuals", which was approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy, Termez branch, in their

conclusion No. 27, dated July 4, 2023. The recommendation has been implemented in the practical activities of the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 77, dated April 3, 2023) and the Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 47, dated April 3, 2023) (Ministry of Health of Uzbekistan, Scientific-Technical Council, Information No. 05/74, dated August 26, 2024).

Social efficiency: the results obtained contribute to the timely diagnosis of the disease, allowing for a laboratory-confirmed diagnosis, which in turn facilitates appropriate patient management, prevention of severe cases and fatalities, and helps in selecting the right treatment tactics for patients.

Economic efficiency: the introduction of these scientific results into the practical activities of the Khorezm and Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospitals has shown that the detection of RBD-S IgG antibodies and vaccination in patients with COVID-19 contributes to a more cost-effective management of the disease. Specifically, the economic effectiveness per patient is as follows: for severe cases, 18,560,575 UZS, for moderate cases, 8,063,259 UZS, and for mild cases, 4,279,739 UZS.

Conclusion: The severity of the disease in patients infected with COVID-19—whether severe, moderate, or mild—depends on the levels of neutralizing antibodies against the spike protein (RBD-S SARS-CoV-2), specific IgM and IgG antibodies, and inflammation-related cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-6).

second scientific novelty: for the first time, it has been proven that in COVID-19, a severe course of the disease is associated with high levels of neutralizing antibodies against the spike protein (RBD-S SARS-CoV-2) receptor-binding domain, along with elevated levels of specific IgM and IgG antibodies and low levels of inflammation-related cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-6). This finding forms the basis for the developed methodological recommendation titled "Diagnostic Significance of RBD-S IgG Antibodies Against SARS-CoV-2 in Patients Infected with COVID-19 and Recovered Individuals", which was approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy, Termez branch, in their conclusion No. 27, dated July 4, 2023. The recommendation has been implemented in the practical activities of the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 77, dated April 3, 2023) and the Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 47, dated April 3, 2023) (Ministry of Health of Uzbekistan, Scientific-Technical Council, Information No. 05/74, dated August 26, 2024).

Social efficiency: the results obtained contribute to the timely diagnosis of the disease, enabling a laboratory-confirmed diagnosis, which in turn helps to manage the patient effectively, prevent severe cases and fatalities, and assist in selecting the appropriate treatment strategies.

Economic efficiency: the introduction of these scientific results into the practical activities of the Khorezm and Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospitals has shown that the detection of RBD-S IgG antibodies and vaccination in patients with COVID-19 contributes to a more cost-effective management of the disease. Specifically, the economic effectiveness per patient is as follows: for severe cases, 18,560,575 UZS, for moderate cases, 8,063,259 UZS, and for mild cases,

4,279,739 UZS.

Conclusion: The severity of the disease in patients infected with COVID-19—whether severe, moderate, or mild—depends on the levels of neutralizing antibodies against the spike protein (RBD-S SARS-CoV-2), specific IgM and IgG antibodies, and inflammation-related cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-6).

third scientific novelty: for the first time, it has been proven that the presence of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein after the disease, against RBD-S, and IgG antibodies to SARS-CoV-2 upon vaccination, is associated with the induction of an early immune response compared to natural infection. This finding forms the basis for the developed methodological recommendation titled "Diagnostic Significance of RBD-S IgG Antibodies Against SARS-CoV-2 in Patients Infected with COVID-19 and Recovered Individuals", which was approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy, Termez branch, in their conclusion No. 27, dated July 4, 2023. The recommendation has been implemented in the practical activities of the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 77, dated April 3, 2023) and the Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 47, dated April 3, 2023) (Ministry of Health of Uzbekistan, Scientific-Technical Council, Information No. 05/74, dated August 26, 2024).

Social efficiency: the results obtained contribute to the timely diagnosis of the disease, enabling a laboratory-confirmed diagnosis, which in turn helps to manage the patient effectively, prevent severe cases and fatalities, and assist in selecting the appropriate treatment strategies.

Economic efficiency: the introduction of these scientific results into the practical activities of the Khorezm and Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospitals has shown that the detection of RBD-S IgG antibodies and vaccination in patients with COVID-19 contributes to a more cost-effective management of the disease. Specifically, the economic effectiveness per patient is as follows: for severe cases, 18,560,575 UZS, for moderate cases, 8,063,259 UZS, and for mild cases, 4,279,739 UZS.

Conclusion: It has been established that the presence of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein after the disease, neutralizing antibodies against RBD-S, and SARS-CoV-2 IgG antibodies upon vaccination, is associated with the induction of an early immune response compared to natural infection in COVID-19.

fourth Scientific novelty: for the first time, it has been established that the levels of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, neutralizing antibodies against RBD-S, and IgG antibodies to SARS-CoV-2 are significantly higher in recovered individuals compared to those who have not been infected with COVID-19 for up to one month. Later, in all vaccinated individuals, there were no significant differences in antibody levels, regardless of disease severity, and no notable variations in the long-term consistency of the immune response. This finding serves as the basis for the developed methodological recommendation titled "Diagnostic Significance of RBD-S IgG Antibodies Against

SARS-CoV-2 in Patients Infected with COVID-19 and Recovered Individuals", which was approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy, Termez branch, in their conclusion No. 27, dated July 4, 2023. The recommendation has been implemented in the practical activities of the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 77, dated April 3, 2023) and the Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 47, dated April 3, 2023) (Ministry of Health of Uzbekistan, Scientific-Technical Council, Information No. 05/74, dated August 26, 2024).

Social efficiency: the results obtained contribute to the timely diagnosis of the disease, allowing for a laboratory-confirmed diagnosis, which in turn helps to effectively manage the patient, prevent severe cases and fatalities, and assist in selecting the most appropriate treatment strategies.

Economic efficiency: the introduction of these scientific results into the practical activities of the Khorezm and Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospitals has shown that the detection of RBD-S IgG antibodies and vaccination in patients with COVID-19 contributes to a more cost-effective management of the disease. Specifically, the economic effectiveness per patient is as follows: for severe cases, 18,560,575 UZS; for moderate cases, 8,063,259 UZS; and for mild cases, 4,279,739 UZS.

Conclusion: The levels of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, RBD-S, and SARS-CoV-2 IgG in recovered individuals are significantly higher for up to one month compared to individuals who have not been infected with COVID-19. After this period, there are no significant differences in antibody levels among vaccinated individuals, regardless of the severity of the disease. This underscores the role of vaccination in maintaining long-term immune responses.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation with an introduction, four chapters, conclusion, conclusions and practical recommendations, lists of used literature. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И. Потенциальные сюжеты развития иммунного ответа к коронавирусу нового типа SARS-CoV-2. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2021. - №4. - С. 99-107. (14.00.00; №15).
2. Шамсутдинова М.И., Алимова Х.П., Турабова Н.Р., Широных Д.К., Таджиева З.М., Рахимов М.М., Шамсутдинов М.М., Тошев Ж.Г. Современные аспекты иммунопатологии Covid-19. // Вестник Ташкентской медицинской академии.- Ташкент, 2021. - №7.- С.38-42. (14.00.00; №13).
3. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И., Султанова С.Г. SARS-COV-2 или COVID-19: Особенности вирусологии, иммунологии и тяжелого течения заболевания. // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2021. - №4. – С.- 46-53. (14.00.00; №13).
4. Турабова Н.Р., Мирзаев У.Х., Саматова И.Р., Бурхонов Б.Б., Шамсутдинова М.И. The laboratory marker's shifts depending on the severity of the course of SARS-CoV-2 infection. // «Chinese Journal of industrial Hygiene and occupational Diseases».- China, 2021. – Vol.39. №13. ISSN:1001-9391. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5730073>.P.652-660. Scopus.
5. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И., Миркасимова Х.Х., Мирзаев У.Х., Мирзаев У.Х., Мусабаев Э.И. Динамика выработки нейтрализующих антител к SARS-CoV-2. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2022. - №2. – С.65-71. (14.00.00; №15).
6. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И., Миркасимова Х.Х., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С. Сравнительная оценка экспрессии INF- γ и IL-2 у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. // Вестник Ташкентской медицинской академии. -Ташкент, 2023. - №3/1. – С.183-186. (14.00.00; №13).

II бўлим (II часть; II part)

7. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И. Сравнительная характеристика и диагностическая ценность определения нейтрализующих антител при SARS-COV-2. // Международный научный онлайн конгресс «COVID-19 International congress», Ташкент, 2021.- №1.С.151-152.
8. Турабова Н.Р., Мирзаев У.Х., Шамсутдинова М.И. The role of serological test systems for determining the status of adaptive Immunity in a new type of coronavirus infection SARS-CoV-2. // International scientific and practical conference CUTTING EDGE- SCIENCE Shawnee, USA.ISBN 978-1-64945-242-9—May- June 2021, P.31.

9. Турабова Н.Р., Миркасилова Х.Х., Шамсутдинова М.И. Некоторые особенности развития антител к COVID-19 после специфической профилактики. // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии», Андижан. 22-23 сентября, 2021. – С. 46.
10. Турабова Н.Р., Хикматуллаева А.С., Шамсутдинова М.И. Capabilities for assessing protective immunity against COVID-19. // International Journal of conference series on education and social sciences(online). IJORCES, ISSN 2717-7076, Bursa, Turkey. November-December, 2021.P. 108-109.9
11. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И. Реакция врожденной иммунной системы на примере больных с разной степенью тяжести течения COVID-19. // Международная научно-практическая интернет-конференция «Образование, Наука, Медицина», Журнал теоритической и клинической медицины . – Ташкент, 22 июня, 2023. - №3. – С.183.
12. Турабова Н.Р., Шамсутдинова М.И., Миркасилова Х.Х., Эгамова И.Н. Диагностическая значимость RBD-S IgG антител к SARS-CoV-2 у больных и реконвалесцентов COVID-19 // Методические рекомендации. 04.10.2023 за №27. – Термез. - 25 с.