

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ОМОНОВ ШОХРУХ РАХИМОВИЧ

КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИДА ТРОМБОЭМБОЛИЯ
АСОРАТЛАРИНИ МОРФОЛОГИК АСОСЛАРИ

14.00.15 – Патологик анатомия

тиббиёт фанлари бўйича 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)

Омонов Шохрух Рахимович

Коронавирус инфекциясида тромбоземболия асоратларини морфологик асослари..... 3

Омонов Шохрух Рахимович

Морфологические основы осложнений тромбоземболии при коронавирусной инфекции 26

Amonov Shokhrukh Rakhimovich

Morphological bases of complications of thromboembolism in coronavirus infection 48

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.TIB.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ОМОНОВ ШОХРУХ РАХИМОВИЧ

КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИДА ТРОМБОЭМБОЛИЯ
АСОРАТЛАРИНИ МОРФОЛОГИК АСОСЛАРИ

14.00.15 – Патологик анатомия

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2803 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Турсунов Хасан Зиёевич тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Нишанов Данияр Анарбаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор Дон Андрей Николаевич тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Хожа Аҳмад Яссавий номидаги халқаро қозоқ-турк университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

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

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

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

Р.Ж. Усманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қоши-
даги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда янги коронавирус инфекцияси COVID-19 нинг пандемияси инсоният учун жуда жиддий муаммога айланди. Пандемиядан аввал барча давлатларда соғлиқни сақлаш тизимининг асосий долзарб муаммоларидан бири бу қон томир бузилишларининг ривожланиши учун етакчи хавф омили бўлган тромбоемболия асоратлари (ТЭА) ҳисобланган. Тромбоемболия натижасида томирдаги қон оқими тўхтади, окклюзив томир ҳовузида тўқиманинг ишемияси бўлиб, кўпинча ишемик инфаркт билан тугайди. COVID-19 тромбоемболик асоратларнинг умумий хавфини ошириши кўрсатилди, бу ушбу беморларда кузатилган юқори ўлимнинг қўшимча омили бўлиши мумкин. 40 дан ортиқ тадқиқот ва тахминан 18000 беморни ўз ичига олган битта мета-таҳлил шуни кўрсатадики, COVID-19 билан касалланган беморларда веноз тромбоемболик ҳодисаларнинг (VTE) йиғилиш частотаси 17% (DVT учун 12% ва PE учун 7,1%). COVID-19 инфекцияси билан боғлиқлигини Вирхов триадасининг учта компоненти призмаси орқали тушуниш мумкин. SARS - CoV -2 вирусининг эндотелиал хужайраларга тўғридан-тўғри кириб бориши триаданинг биринчи элементи - эндотелийнинг шикастланишини кўрсатади. Шу муносабат билан короновирус инфекциясида тромбоемболик асоратларини олдини олиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда короновирус инфекциясида тромбоемболик асоратлардан ўлган беморлар қон томирларини морфологик ўрганиш бўйича қатор мақсадли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада COVID-19 беморларида, айниқса интенсив терапия бўлимидан ташқарида антикоагулянтларнинг ролини янада тушунтириш, қон ивиши ва COVID-19 вакциналари билан боғлиқ хавотирлар, эмлашнинг хавф-хатарлари ва фойдаларини тортишда COVID-19 инфекцияси пайтида қон ивишининг даҳшатли даражада юқори бўлган ҳолатларини ҳал қилиш, короновирус инфекциясида тромбоемболик асоратлардан вафот этан беморлар ўпка томирлари гистокимёвий ўзгаришларини баҳолаш, ўпка томирларини иммуногистокимёвий жиҳатларини ўрганиш, ўпка томирларини морфометрик кўрсаткичларини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини

яхшилаш....»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда коронавирус инфекциясида тромбоемболик асоратларининг морфологик асосларини аниқлашга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 4 декабрдаги ПҚ-4049-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги суд-тиббий хизмати фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи таҳлили бўйича коронавирус инфекцияси айрим ҳолатларда тромбоемболия келтириб чиқаради. COVID-19да ўлим кўрсаткичи 85 ёшдан ошганларда (10%-27%), 65-84 ёшдагиларда (3%-11%), 55-64 ёшдагиларда (1%-3%), 20-54 ёшдан ошган одамлар орасида эса камроқ кузатилган. Аммо, COVID-19 да тромбоемболия юзага келишидаги боғлиқлик таъсири кам ўрганилган. Тадқиқот ишимизда таҳлил қилган адабиётлар COVID-19 инфекциясида тромбоемболияни ёшга ва жинсга доир боғлиқлигини ривожланиши ҳамда турли тромбоемболия асоратлари ўртасидаги коррелятив боғлиқлик акс эттирилган патоморфологик тадқиқотлар ўрганилмаган. Охирги 3 йилда диссертация тадқиқотининг асоси COVID-19 пандемияси бўлиб, АҚШ ва Европа давлатларида COVID-19 га қарши жамият ташкил этилган бўлиб, бунда турли орган ва системалар шикастланишини ўрганишнинг мақсадга мувофиқлиги ва зарурлигини, шунингдек, уларнинг COVID-19 прогнози учун аҳамиятини аниқлашни талаб қилади. Маълумки, COVID-19 қон томирларга тўғридан-тўғри зарар етказиш ва тромбоемболия ривожланиши натижасида келиб чиққан қон айланишидаги жиддий ўзгаришлар билан тавсифланади. Бир қатор хорижий тадқиқотчилар қон-томир патологияси бўлган беморларда янги коронавирус

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

инфекциясининг кечиши муаммосини ўрганишга катта ҳисса қўшдилар. Бир қатор муаллифлар беморларда тромбоемболия асоратлари мавжудлиги инфекциянинг ноқулай кечишида хавф омили бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

Ўзбекистонда коронавирус инфекциясида ички аъзолардан жигар, лимфа тугунлари, буйрак усти беши ва ошқозон ости бешидаги морфологик ва гистокимёвий ўзгаришлар бўйича қатор олимлар томонидан (Р.И.Исраилов, Б.А.Магруппов, Х.З.Турсунов, 2021; Э.А.Эшбаев, Д.Ш.Аллаберганов, 2021; Р.И.Исраилов, Э.А.Эшбаев, 2022) олиб борилган. Шу билан бирга COVID-19 да эндокрин аъзоларнинг морфологик ўзгаришлари бўйича (Р.И.Исраилов, Э.А.Эшбаев, 2021), хомилардорликда COVID-19 фонида жигар касалликларини ўрганиш (Р.И.Исраилов, С.А.Шакиров, 2022), COVID-19да буйракларнинг патоморфологиясини ўрганиш (Э.Н.Билолов, Л.Н.Туйчиев, 2023) COVID-19 да синус каверноз тромбоз бўйича илмий изланишлар олиб борилган. Бироқ, коронавирус инфекцияларида қон томирларнинг шикастланиши макро-микроскопик ва ультрамикроскопик ўзгаришлари ёш, жинс, этник омил бўйича ҳозиргача тўлиқ ўрганилмаган.

Юқоридагилардан кўриниб турибдики, коронавирус инфекцияси ривожланишида касаллик қўзғатувчиларни ўрни ҳамда қон-томирларнинг системали умумий яллиғланиш реакциялари етарлича ўрганилмаган, даво чораларини белгилашда аниқ кўрсатмалар, ушбу инфекцияда шошилиш ёрдамни такомиллаштириш ва уни олдини олишга қаратилган усулларни баҳолашга доир қўлланмалар мавжуд эмас, бундан ташқари ўз ечимини кутаётган шошилиш ёрдамни ташкил этиш масалалари ҳам долзарблигича қолмоқда. Юқорида келтирилганлар барчаси ушбу илмий тадқиқотни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 012300285 «Одам патологик ҳолатининг иммуно-микробиологик, тиббий ижтимоий аспекти ўзига хослигини ўрганиш ҳамда инфекцион ва ноинфекцион касалликлар ташхиси ва профилактикасининг янги усулларини ишлаб чиқиш» (2023-2026 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади коронавирус инфекциясида тромбоемболик асоратларининг морфологик асосларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

коронавирус инфекциясидан вафот этган беморларнинг клиник анамнестик маълумотларини ва бирга қўшилиб келган касалликларни таҳлил қилиш;

ривожланган интерстициал пневмонияни муддати ва фазалари боғлиқ бўлган гистологик ва гистокимёвий ўзгаришларни баҳолаш;

коронавирус инфекциясида тромбоемболик асоратлардан вафот этган беморлар ўпка тўқимаси ва томирларини иммуногистокимёвий жиҳатларини аниқлаш;

коронавирус инфекциясида тромбоземболик асоратлардан вафот этган беморлар томирларини морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика патологик анатомия марказида COVID-19 дан вафот этган 126 беморларни касаллик тарихлари, аутопсия баённомаларилари, гистологик препаратлари, парафин блоклари ва архив материаллари олинган.

Тадқиқотнинг предмети COVID-19 дан вафот этганларни аутопсияда томирларидаги гистологик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий ва морфометрик тадқиқот натижалари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда COVID-19 дан вафот этганларнинг томирларидаги ўзгаришларни баҳолашда морфологик, морфометрик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 дан вафот этган беморларнинг клиник-анамнестик маълумотларни таҳлили асосида оғир асоратлар (ўлим кўрсаткичи) учраш даражасининг ошиши беморларда бирга қўшилиб келган касалликлар мавжудлиги, жинс ва ёшга боғлиқлиги аниқланган;

ўпканинг интерстициал тўқимасида лимфогистиоцитар инфильтрация ривожланишининг пролифератив фазасида ўпка тўқимаси паренхимаси ўрнида пневмофиброз ва пневмосклероз ўчоқларининг шаклланиши, ўпка томирларида периваскуляр склероз ўчоқларининг ҳосил бўлиши аниқланган;

COVID-19 инфекциясида яллиғланиш ўчоқларида, айниқса периваскуляр ва интраваскуляр субэндотелиал тўқималар атрофида CD3 лимфоцитларининг кўпайиши жараённинг оғир кечаётганини CD3 маркерининг юқори позитив экспрессияси билан ифодаланиши асосланган;

COVID-19 инфекциясида бирга қўшилиб келган касалликларда қон томирларида морфологик ва морфометрик ўзгаришларда фарқлар, яъни назорат гуруҳига нисбатан ўпка томирларининг эндотелий ва деворнинг мушак қаватлари ортиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

клиник-морфологик ташхислашни асослашда врач патологоанатомлар учун COVID-19 инфекциясида тромбоземболик асоратларнинг танатогенез механизмини ёритишда муҳим қўлланма бўлиши кўрсатилган;

ўтказилган тадқиқотлар клиницист ва фармакологлар томонидан касалликнинг даволаш ва прогнозида асоратларни олдини олиш учун фойдаланиш учун тавсия этилган;

клиник кузатув ва даволашда, шунингдек, тромбоземболик асоратларнинг олдини олишда COVID-19 инфекцияси танатогенезида бирга қўшилиб келувчи касалликларнинг аҳамияти асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланиладиган илмий ёндашув ва амалий усуллардан фойдаланиш, ўрганишнинг услубий аниқлиги, материалларнинг етарли даражада танланиши, қўлланиладиган усулларнинг замонавийлиги, улардан бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, гистологик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий, морфометрик

ва статистик таҳлил усуллар асосида коронавирус инфекциясида тромбоземболик асоратларининг морфологик асосларини аниқлашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўтказилган тадқиқотлар SARS-CoV-2 чақирган пневмонияларда ўпкадаги структур ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотларни аниқлаштириши, касаллик кечиши динамикасида морфологик ўзгаришлар клиницист ва фармокологлар томонидан касалликни даволаш ва прогнозлашда асоратларни олдини олиш имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти томирдаги морфологик ўзгаришлар қон ивиш системасидаги бузилишлар билан коррелятив боғлиқлигини аниқлаш тромбоземболик асоратларнинг прогнозлаш ва даволашда ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Коронавирус инфекциясида тромбоземболик асоратларининг морфологик асосларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: COVID-19 дан вафот этган беморларнинг клиник-анамнестик маълумотларни таҳлили асосида оғир асоратлар (ўлим кўрсаткичи) учраш даражасининг ошиши беморларда бирга қўшилиб келган касалликлар мавжудлиги, жинс ва ёшга боғлиқлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 24 январда 24/236-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ўпка томирларининг патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш ва ташхислаш самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика патологик анатомия маркази бўйича 15.02.2024 йилдаги 10-2/1-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 21.02.2024 йилдаги 9-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш самарадорлиги оширилган, бу эса тромбоземболия ҳолатларини камайтиради, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, тромбоземболия асоратлари билан боғлиқ ўлим кўрсаткичинини камайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқот натижалари асосида олинган маълумотлар метаболик синдром туфайли магистрал артерияларда кузатилиши мумкин бўлган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш, даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* мазкур касалликни шифохона шароитида даволаш учун сарфланадиган 650000 сўм бюджет маблағлари COVID-19 дан вафот этганларнинг аутопсия текшируви маълумотлари асосида таклиф этилган амалий тавсиядан фойдаланиш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: ўпканинг интерстициал тўқимасида лимфогистиоцитар инфильтрация ривожланишининг пролифератив фазасида ўпка тўқимаси паренхимаси ўрнида пневмофиброз ва пневмосклероз ўчоқларининг шаклланиши, ўпка томирларида периваскуляр склероз ўчоқларининг ҳосил бўлиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 24 январда 24/236-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ўпка томирларининг патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш ва ташхислаш самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика патологик анатомия маркази бўйича 15.02.2024 йилдаги 10-2/И-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 21.02.2024 йилдаги 9-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш самарадорлиги оширилган, бу эса тромбоемболия ҳолатларини камайтиради, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, тромбоемболия асоратлари билан боғлиқ ўлим кўрсаткичини камайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқот натижалари асосида олинган маълумотлар метаболик синдром туфайли магистрал артерияларда кузатилиши мумкин бўлган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш, даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* мазкур касалликни шифохона шароитида даволаш учун сарфланадиган 650000 сўм бюджет маблағлари COVID-19 дан вафот этганларнинг аутопсия текшируви маълумотлари асосида таклиф этилган амалий тавсиядан фойдаланиш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: COVID-19 инфекциясида яллиғланиш учоқларида, айниқса периваскуляр ва интраваскуляр субэндотелиал тўқималар атрофида CD3 лимфоцитларининг кўпайиши жараённинг оғир кечаётганини CD3 маркерининг юқори позитив экспрессияси билан ифодаланиши асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 24 январда 24/236-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ўпка томирларининг патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш ва ташхислаш самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика патологик анатомия маркази бўйича 15.02.2024 йилдаги 10-2/И-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 21.02.2024 йилдаги 9-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш самарадорлиги оширилган, бу эса тромбоемболия ҳолатларини камайтиради, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, тромбоемболия асоратлари билан боғлиқ ўлим кўрсаткичини камайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқот натижалари асосида олинган маълумотлар

метаболик синдром туфайли магистрал артерияларда кузатилиши мумкин бўлган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш, даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* мазкур касалликни шифохона шароитида даволаш учун сарфланадиган 650000 сўм бюджет маблағлари COVID-19 дан вафот этганларнинг аутопсия текшируви маълумотлари асосида таклиф этилган амалий тавсиядан фойдаланиш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 инфекциясида бирга кўшилиб келган касалликларда қон томирларида морфологик ва морфометрик ўзгаришларда фарқлар, яъни назорат гуруҳига нисбатан ўпка томирларининг эндотелий ва деворнинг мушак қаватлари ортиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 24 январда 24/236-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ўпка томирларининг патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш ва ташхислаш самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика патологик анатомия маркази бўйича 15.02.2024 йилдаги 10-2/И-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 21.02.2024 йилдаги 9-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш самарадорлиги оширилган, бу эса тромбоземболия ҳолатларини камайтиради, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади, тромбоземболия асоратлари билан боғлиқ ўлим кўрсаткичини камайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқот натижалари асосида олинган маълумотлар метаболик синдром туфайли магистрал артерияларда кузатилиши мумкин бўлган морфологик ўзгаришларни олдиндан кўра билиш, даволашга кетадиган маблағни тежашга олиб келиши билан изоҳланади. *Хулоса:* мазкур касалликни шифохона шароитида даволаш учун сарфланадиган 650000 сўм бюджет маблағлари COVID-19 дан вафот этганларнинг аутопсия текшируви маълумотлари асосида таклиф этилган амалий тавсиядан фойдаланиш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатсия комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган. Тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган. Мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган бўлиб, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган. Олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган бўлиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**COVID-19, эпидемиология, этиология, патогенез, клиник-морфологик ўзгаришлари, қон-томирлар тромбози ва тромбоэмболиясининг морфогенези ҳамда патоморфологик ўзгаришлари бўйича адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобда маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида тромбоэмболия этиологияси, эпидемиологияси, учраш даражасининг ўзига хос жиҳатлари, иммуногистокимёвий текширишлар асосида қилинган изланишлар ва олиб борилган морфологик, морфометрик ўзгаришлари муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. COVID-19 да қон-томирлардаги юзага келадиган асоратларнинг морфологик асослари бирорта адабиётда келтирилмаганлиги ва ушбу муаммолар бўйича аниқ бир амалий тавсия ва мезонлар ишлаб чиқарилмаганлиги келтирилган бўлиб, COVID-19 патогенези ривожланиш механизмида аниқланадиган морфологик ўзгаришлари тўғрисида илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган.

Диссертациянинг «**Материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи боби текширишнинг материал ва усуллари ҳақида бўлиб, Республика патологик анатомия марказида COVID-19 инфекциясидан вафот этган 126 та беморлар ва назорат гуруҳи сифатида COVID-19 инфекцияси бўлмаган 10 та юрак ишемик касаллиги, 10 та гипертония касаллиги, 10 та 2-тип қандли диабет касаллигидан вафот этган беморларнинг аутопсия баённомалари клиник анамнестик маълумотлари тахлили натижалари келтирилган. Республика патологик анатомия марказида жами 156 та ҳолат бўйича, ўпка қон-томирлари ва ичак қон-томирлари олинган. Даволаш муассасаларидан патологоанатомик текшириш учун олиб келинган мурдалар ташкил этади. Шулардан 2020-2022 йилларда 126 ҳолатда 1-гуруҳ - 21-30-ёшгача 5 та (4%); 2-гуруҳ – 31-40-ёш 26 та (20,6%); 3-гуруҳ – 41-50-ёш 15 та (12%); 4-гуруҳ – 51-60-ёш 34 та (27%); 5-гуруҳ – 61-70-ёш 26 та (20,6%); 6-гуруҳ – 71-80-ёш 13 та (10,3%); 7-гуруҳ – 80 ёш ва ундан юқори 7 та (5,5%) ни ташкил қилди.

Беморларнинг ўртача ёши $55 \pm 1,5$ ни ташкил этди. Аёллар ва эркекларнинг касалланиши кўпроқ 31-40 ёшлар оралиғидан 61-70 ёшлар оралиғида кузатилди. Эркекларда 71-80 ёш оралиғида умуман учрамади ва ундан кейинги ўринларда 21-30 ҳамда 81 ва ундан юқори ёшлар оралиғи эканлиги аниқланди. Аёлларда эса 21-30 ёш оралиғи ва 81 ва ундан юқори

ёшлар оралиғида умуман учрамади, ундан кейинги ўринларда энг кам миқдорда 71-80 ёш оралиғи эканлиги аниқланди.

Республика патологик анатомия марказига олиб келинганлар касаллик тарихидан кўчирмалар олинди. Тадқиқотни амалга ошириш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилди: морфологик, морфометрик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий ва статистик таҳлил маълумотлари олинди. Аъзолар қон томирларини морфологик текшириш учун гематоксилин-эозин, гистокимёвий усулда ШИФФ ва Ван Гизон бўёғидан, иммуногистокимёвий усуллар учун тегишли маркерлардан фойдаланилган.

Ҳар бир ҳолат бўйича патологоанатомик текшириш баёномасида келтирилган маълумотлар, амбулатор харитаси, касаллик тарихи ва аутопсия хулосалари ҳар томонлама ўрганилди. Текшириш учун тайёр парафинли блоклар ва нам архив материаллари оқар сувда 3-4 соат ювилди, кейин 70, 80, 90, 96, 100 %ли спиртларда ва хлороформда сувсизлантирилди ва мум кўшилган парафин қуйилиб, блоклар тайёрланди. Кесмалардаги парафин 57°C термостатда ксилол ёрдамида эритилди, сўнгра тромбоэмболиянинг умумий гистологик ҳолатини ўрганиш учун гематоксилин-эозин эритмаларида бўялди. Парафинли блокчалардан ротацион микротомларда қалинлиги 3-5 мкм бўлган кесмалар тайёрланди. Кесмалардаги парафин 57°C термостатда ксилол ёрдамида эритилди, кейин қон томир тўқимаси ва тромбоэмболиянинг умумий гистологик ҳолатини ўрганиш учун гистокимёвий бўёқлардан ҳам фойдаландик.

Пикрофуксин ёрдамида Ван-Гизон усули. Парафинли блоклардан олинган кесмалардаги парафин хлороформга солинди ва сувда ювилгандан сўнг янги тайёрланган Вейгерт гематоксилинига 3–5 дақиқага солинади. Сўнгра диққат билан сувда икки марта ювилиб 2–3 дақиқа пикрофуксинда бўялади ва тезда 5–15 сония сувда ювилади. Кесмалар 96° спиртдан 2 марта 1-3 дақиқа ўтказилади. Карбол-ксилол билан оқартирилиб, бальзам билан ёпиштирилди. **Натижа:** коллаген толалар қизил рангда, бошқа барча тўқима компонентлари сариқ рангда бўялди.

Мукополисахаридларни ШИФФ реакцияси билан бўяш. Парафинсизлантирилган гистологик кесмалар сувда ювилиб, 5–10 дақиқа янги тайёрланган 3%ли сирка билан аралаштирилган 0,1% ли альциан спиртида бўялди. Кейин дистилланган сувда ювилиб, йод кислотасининг 0,5% ли сувли эритмасида 2–5 дақиқа оксидланди. Кейин 10–15 дақиқа ШИФФ реактиви билан ишлов берилди. Оқар сувда ювилиб, гематоксилин билан бўяшда давом этилди, сўнгра сувда ювилиб, спиртда сувсизлантирилди ва ксилолда оқартирилиб бальзам билан ёпиштирилди. **Натижа:** мукопротеидлар, нордон мукополисахаридлар мовий кўк рангга, нейтрал мукополисахаридлар пушти қизил рангга, ядролар кўк рангга бўялди.

Конфокал мултиплексли морфометрия усулида қон томир тўқимасини морфометрик (гистометрик) текшириш учун замонавий рақамли текшириш усулларидан фойдаланилди. Ушбу амалиётни бажариш учун NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-

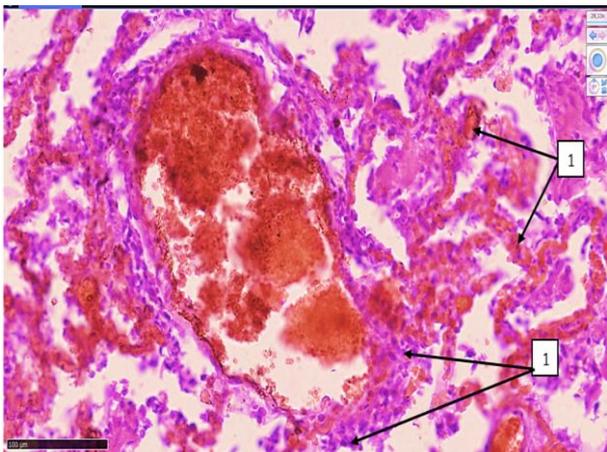
3196 JAPAN)да сканер қилинди. Морфометрик текшириш учун қон томир тўқимасидан тайёрланган микропрепаратларни микротасвирлар кўринишида икки ўлчамда сканер қилинди. Тромбоэмболиянинг ҳар хил шаклларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни қон ҳужайралари тузилмаларининг бир-бирига нисбати ва эгаллаган майдонларининг ҳажми, иккита текислик бўйича морфометрик ўлчанган катталикларини аниқ бир чегарадаги траекториясини рақамлар орқали ифодалаш учун асос қилиб олинди.

Морфометрик кўрсаткичларни аниқлаш COVID-19да қон-томирлар гистиоархитектоникасини ҳажм ва сифатий ўзгаришлар локализациясини аниқлаш учун муҳим ҳисобланади. Қон-томир тўқима тузилмалари эгаллаган майдони бўйича морфометрик ўзгаришларни қайд қилишда томирлар эгаллаган соҳа, толали тузилмаларнинг морфодинамик ўзгаришини рақамлар орқали олинган кўрсаткичлар таҳлил қилинди. Тўқима компонентларини ўлчашда, 5-7 мкмда олинган кесмалар 20х объективда сканер қилинди. Текширилган микротасвирларни морфометрик дастурий кўрсаткичлар орқали олинган катталиклари мкмда ва % ларда кўрсатилди. Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини (M), ўртача квадратик оғишларни сигма (σ), ўртача стандарт хатоликларни (m), нисбий катталикларни (частота, %) ҳисобга олган статистиканинг вариацион параметрлари ва нопараметрик усулларида фойдаланилди. Ўртача катталикларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперция (F-Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини (Ех мезони бўйича) текширишда хатоликлар эҳтимоллиги (P)ни ҳисоблаган ҳолда Стюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат хатолик миқдори, ишончлилик кўрсаткичини ($P < 0,05$, $P < 0,001$) аниқлаш мақсадида статистик ишлов берилди. Сифатий катталиклар учун статистик аҳамияти χ^2 (хи-квадрат) ва z-мезонлари ёрдамида ҳисобланди. Олинган натижалар таҳлили вариацион қатор статистик таҳлилининг умумий қабул қилинган усулида ўтказилди ва унинг кўрсаткичлари интенсивлиги аниқланди.

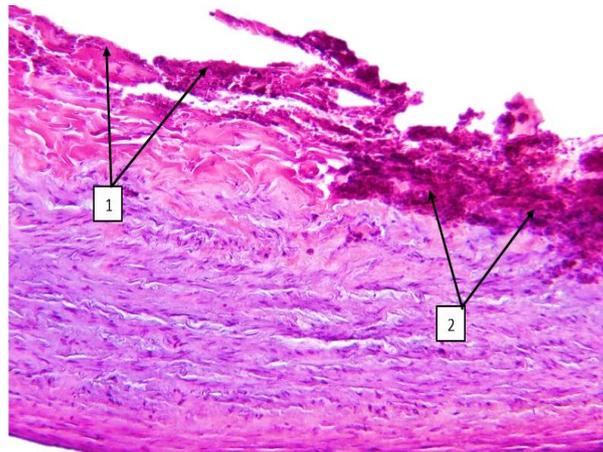
Диссертациянинг «Тромбозлар ва тромбоэмболик асоратларсиз кечган COVID-19 да томирлар патоморфологияси» деб номланган учинчи бобида, ичак мезентериал артериясини ҳар хил даражада шикастланиши, гемодинамика ва қоннинг реологик кўрсаткичларига бевосита боғлиқ бўлиб, айнан конституционал жиҳатдан COVID-19 инфекцияси билан тана вазни юқори бўлган контингентларнинг касалланиши клиник морфологик жиҳатдан йирик ва майда калибрли томирларда қон айланишининг секинлашиши ва инфирцирланиш оқибатида эндотелий ҳужайраларининг шикастланиши кузатилади. Агар шикастланиш аъзоларга кирувчи артерия томирларида кузатилса, деворида тромбларнинг шаклланиши, томир бўшлиғини торайиши ва шу аъзонинг ишемик касалликлари ривожланиши билан давом этади.

Гипертония касаллигида артерия деворида сурункали зарарланишлардан мукоид бўкиш, фибриноид бўкиш, гиалиноз каби

Ўзгаришлар юзага келиши мумкин. Айни, COVID-19 ушбу ўзгаришлар жараённинг тезлашиши, асосан интима қаватидаги эндотелий хужайраларнинг шикастланиши билан давом этиши тезлади.

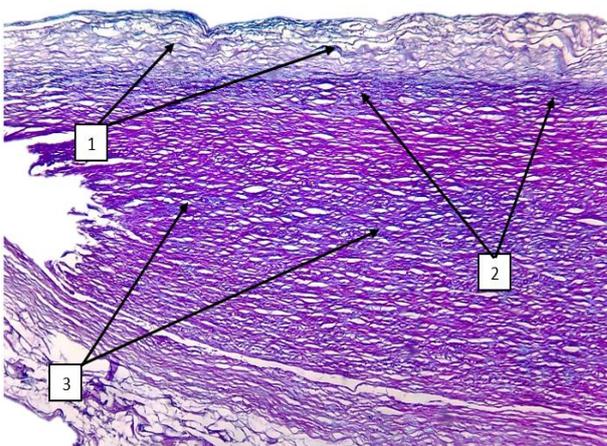


1-расм. Гипертония касаллиги ва COVID-19 инфекциясида ўпка тўқимаси. Периваскуляр соҳадаги алвеоляр девор атрофида лимфоцитар инфильтрация ўчоқлари (1), алвеоляр девор капиллярларида кескин тўлақонлик белигилари аниқланади (2). Бўёқ Г.Э. Кат: 10x20.

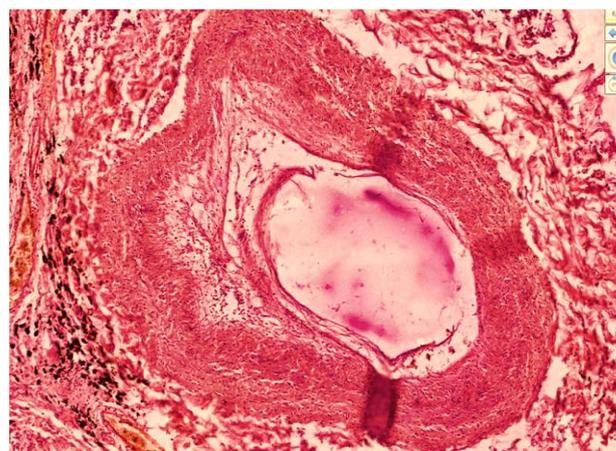


2-расм. Ўпка артерияси. Интима қавати юзасида тромбоцитлар агрегацияси ва зарарланган юзадаги эндотелий қавати десквамацияси (1), субэндотелий қавати ва ўрта қавати толали тузилмаларида бўкиш ва оралиқ шишлар шаклланган (2). Бўёқ Г.Э. Кат: 10x40.

Айни тадқиқот ишимизда ўпка артерияси субэндотелий ва ўрта қаватида ривожланган фибриноид бўкиш ва мукоид бўкиш ўчоқлари аниқланади. Шу билан бирга шу соҳаларнинг интимасида ҳам эндотелий хужайраларининг ўчоқли десквамацияси ва яраланган ўчоқлар юзасида тромбоцитлар агрегацияси аниқланади. Бу эса тромбларнинг энди шаклланаётганлигини аниқлатади.



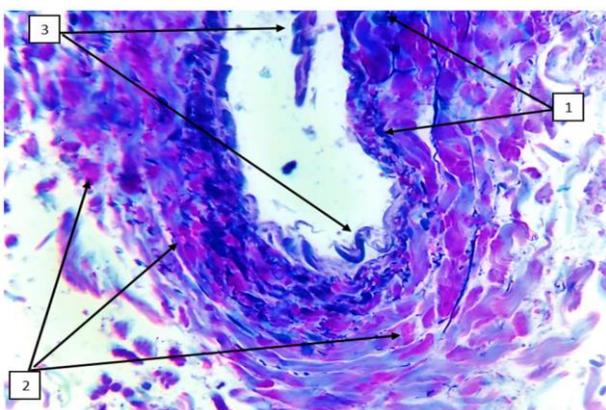
3-расм. Ўпка артерияси. Гипертония касаллиги ва COVID-19 билан инфицирланган 48 ёш бемор. Баённома № 73В. Интима қаватида мукоид бўкиш (1), субэндотелиал қаватда чизиқли кўринишда ШИФФ мусбат тузилманинг тўпланиши (2), ўрта қаватида ҳам



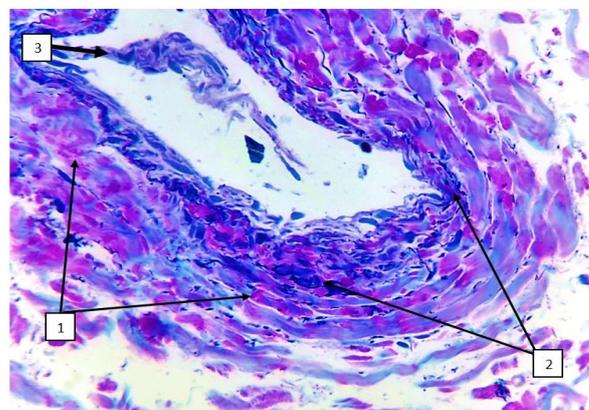
4-расм. Ўпка артерияси COVID-19 инфекцияси экссудатив фазасида продуктив эндоваскулит жараёни билан намоён бўлиши. Томир ички қавати юзасидаги лимфоцитар инфильтрация ўчоқлари (1), эндотелий қаватининг массив десквамацияси (2), томир девори

ШИФФ мусбат тузилмалар аниқ бир ўрта қавати мушак қавати траектория бўлиб чизиксимон гипертрофияси (3), томир девори нотекис қалинликда. Бўёқ Г.Э. Кат:10x40.

Ўпка артериясининг 1,2 ва 3-ламчи йирик калибрли тармоқларида ўрта қавати мушакларининг жавоб реакцияси сифатида томир деворининг қалинлашиши билан тушунтирилади. Бу жараён натижасида кучли босим ва механик ишқаланиш ўпка артерияси интимаси юзасидаги эндотелиоцитларнинг таъсирланиши ва шикастланиши билан намоён бўлиб, шу соҳаларда мукоид бўкиш ва кейинчалик фибриноид бўкиш билан намоён бўлиб, юзада жойлашган эндотелий хужайраларининг эндотелиози кучайишига ва томир ички юзасидаги эндотелиоцитларнинг ўчоқли десквамацияланишига олиб келади (3 ва 4-расмлар).



5-расм. Гипертония касаллиги ва COVID-19 билан касалланган 56 ёшли бемор. Ўпка артериясининг 4ламчи тармоғи. Девори қалинлашган, мушак қаватларида гипертрофияланган миоцитлар, цитоплазмасида жуда кўп микдорда ШИФФ мусбат киритмаларнинг бўлиши (1), ораликда ШИК “+” тузилмаларнинг тўпланиши (2), томир ички юзаси релефи нотекис, эндотелиоцитларнинг десквамацияси тромбоцитлар агрегацияси аниқланади (3). Бўёқ ШИФФ бўёғи. Кат: 10x40.

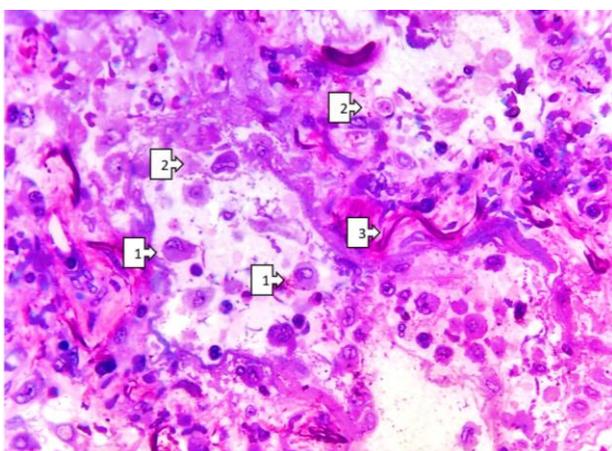


6-расм. Гипертония касаллиги ва COVID-19 билан касалланган 51 ёшли бемор. Ўпка артериясининг 4ламчи тармоғи. Девори қалинлашган, мушак қаватларида гипертрофияланган миоцитлар, цитоплазмасида жуда кўп микдорда ШИФФ “+” киритмаларнинг бўлиши (1), ораликда ШИК мусбат тузилмаларнинг тўпланиши (2), эндотелий қаватини массив кўчиб тушиши ва такомил топаётган тромб аниқланади (3). Бўёқ ШИФФ бўёғи. Кат: 10x40.

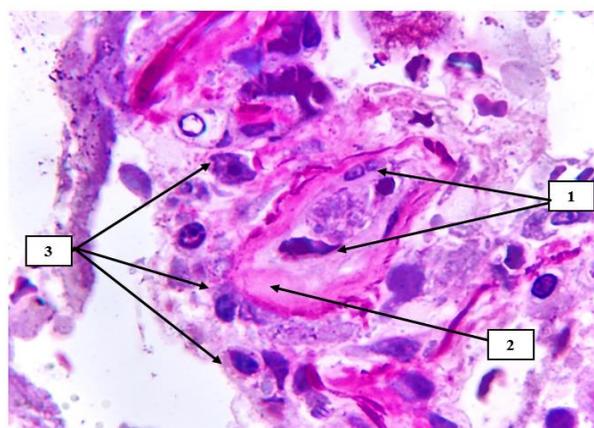
COVID-19 инфекцияси ва гипертония касаллиги қўшилиб келганда ўпка артерияси тармоқлари ва ўпка тўқимаси морфологиясини ярим юпқа кесмаларда ўрганиш. Прекапилляр артериолалар томири деворида мушак хужайраларининг гипертрофияси, циркуляр жойлашган миоцитларда кескин гипертрофик ўзгаришлар аниқланди. Эндотелий қавати хужайраларининг бўртиб чиқиши, гидропик дистрофияга учраганлиги, аксарият эндотелиоцитлар цитоплазмасида базофил киритмаларни кўпайганлиги аниқланди. Шу билан бирга, эндотелиоцитларнинг томир бўшлиғига бўртиб чиқиши, ядроларининг гиперхром бўялиши, томир троекториясини

ўзгариши, чегараларини нотекис бўлиши, интима қавати чегарасини бузилганлиги, базал мембранаси шишларнинг аниқланиши, мукоид бўкиш ўчоқлари ривожланиши эндотелий хужайраларини ўчоқли десквамацияси ва шу соҳаларда тромбоз жараёни ривожланаётганлиги аниқланди.

Артериолалар девори эндотелийси, ўрта қавати силлиқ мушак хужайралари пролиферацияланган, оралиқ тўқимасида гомоген пушти рангли фибриноид тузилмалар ва бириктирувчи тўқимасида ҳам фибриноид бўкиш ва фибриноид некрозга учраган ўчоқлар аниқланади, фибриноид некрозга учраган соҳаларда макрофагларнинг тўпланиши, қон қуйилиш ўчоқлари аниқланади (7-расм). Шикастланган томир девори атрофида ва бўшлиғида тромблар аниқланади. Тромблар таркибидаги фибринли ипчалар ва ҳар хил хужайра компонентлари аниқланади. Вена томирлари кескин кенгайган, қон билан тўлган, айримлари ёрилиб атрофида қон қуйилган, бўшлиғида эритроцитар ва фибринли тромблар пайдо бўлганлиги аниқланади.



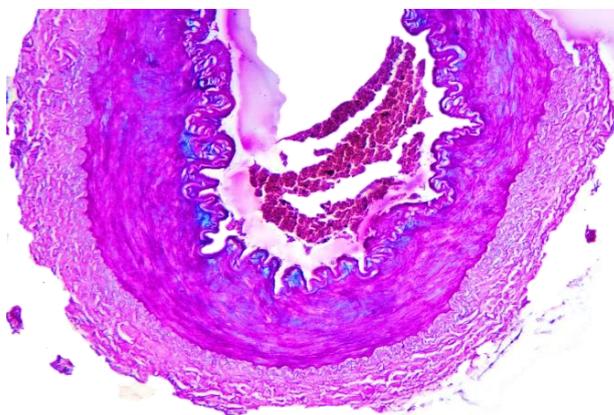
7-расм. Ўпка тўқимаси. Алвеоляр бўшлиқларда метапластик ўзгарган гигант хужайрали макрофаглар аниқланади (1), бирламчи алвеоляр хужайралар ҳам десквамацияланган (2), майда калибрли артериялар девори шикастланган ва атрофида дағал толали бириктирувчи тўқима тузилмалари аниқланади (3). Ярим юпқа кесма. Бўёк метилен кўки ва пикрофуссин. Кат: 10x40.



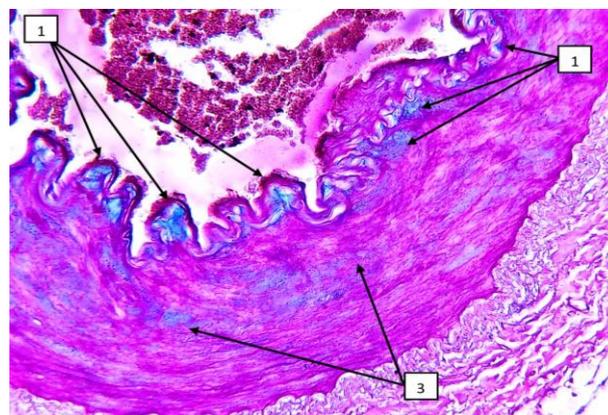
8-расм. Ўпка томири эндотелийси юзасида донатор кўринишдаги эндотелиоцитларнинг гиперхромли бўялиши (1), томир деворида гиалиноз ва перцитар соҳа фибраматози аниқланади (2), аксарият макрофагларнинг хаотик жойлашиши (3). Ярим юпқа кесма. Бўёк метилен кўки ва пикрофуссин. Кат: 10x40.

Коронавирустан вафот этганларнинг мезентериал артерияси тромбози ва тромбоэмболисининг морфогенези, морфологик ва гистокимёвий ўзгаришлари. Мезентериал артерияларнинг COVID-19да юзага келадиган морфологик ўзгаришларининг асосий жиҳатлари қон-томир девори тўқимасида сифат реакциялари қуйидаги оралиқ маҳсулотларнинг тўпланиши билан давом этади. Жумладан, COVID-19 инфекциясида мезентериал артериялар деворида нордон муҳитни юзага келтирадиган гидрофил гликозаминогликанлар оиласига кирувчи нордон мукополисахаридларнинг тўпланиши билан намоён бўлади. Айнан ушбу

сифат реакциясини аниқлашда ШИФФ реактивидан фойдаланилади. ШИФФ реактиви таркибидаги йодид кислотасининг таъсири натижасида нордон мукополисахариднинг мовий кўк рангга бўйлиши билан намоён қилади. Айнан мезентериал артерияларнинг анатомик қаватларида энг кўп ШИФФ мусбат тузилмаларнинг субэндотелиал ва ўрта қавати (мушак ва толали тузилмалар) бўйлаб нотекис чегаралар бўйлаб тўпланганлиги аниқланади.



9-расм. COVID-19 да юқори мезентериал артерия. Артерия девори анатомик қаватлари яққол тасвирланган, томир ички юзаси бурмали кўринишда бўлиб, эндотелий ва субэндотелиал қаватлар оралиғида ШИФФ мусбат тузилмаларни турлича ўчоқли кўринишда тўпланиши аниқланади (1) (ШИФФ мусбат тузилмаларнинг қон томир девори бўйлаб турлича тарқоқ жойлашиши томир деворида метаболизмнинг ҳар хил даражада издан чиққанлигини кўрсатади). Бўёқ ШИФФ бўёғи. Кат: 10x10.



10-расм. COVID-19 да юқори мезентериал артерияси. Интима қавати юзасида майда грануляр кўринишда тромблар агрегацияси аниқланади (1). Субэндотелиал қават юзасида ШИФФ мусбат тузилмалар ўчоқли тўпланган (2). Ўрта қават толали тузилмаларининг оралиғида ҳам ҳар хил интенсивликдаги ШИФФ мусбат тузилмалар ва тўқ пушти рангга ҳар хил интенсивликдаги ШИК мусбат тузилмалар аниқланади (3). Бўёқ ШИФФ бўёғи. Кат:10x20.

Диссертациянинг «Тромбозлар ва тромбоемболик асоратлар билан кечган COVID-19да томирлар патоморфологияси ва морфометрик текшириш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида, ўпка томирларида аниқланган, тромбларнинг макроскопик кўриниши ва тузилиши жиҳатлари, тромбнинг табиати ва ранги жиҳатидан, ўзига хослиги физик хусусиятлари ва жойлашган соҳасидаги шакли бўйича маълумотлар келтирилган. Аутопсия вақтида юрак бўшлиғи ва йирик калибрли томирлар ичида ивиган қон лахтаси механик таъсирларда тез ўз шаклини ўзгартириб, аморф ярим суюқ ҳолатга келиши билан тавсифланади. Патологик жараёнларда тромбларнинг шаклланишида Вирхов учлиги компонентлари: қон айланишининг секинлашиши, томир девори шикастланиши ва қоннинг реологик хусусиятлари кучайиши оқибатида тромблар шаклланади. Тромбларнинг морфологик жиҳатдан эса, локализацияси бўйича айнан, шикастланган томирларда маҳаллий шаклланганлиги бошқа соҳалардан миграцияланмаганлиги ва тромб аниқланган томирлар ички юзаси

макроскопик текширилганда эрозив шикастланган ўчоқларнинг аниқланиши билан жихатланди.

Коронавирусдан вафот этганлар мезентериал артерияси тромбози ва тромбоземболиясининг морфогенези, морфологик ва гистокимёвий ўзгаришлари келтирилган. Мезентериал артерияларнинг COVID-19 да юзага келадиган морфологик ўзгаришларининг асосий жихатлари қон-томир девори тўқимасида сифат реакциялари қуйидаги оралик маҳсулотларнинг тўпланиши билан давом этади. Жумладан, COVID-19 инфекциясида мезентериал артериялар деворида нордон мухитни юзага келтирадиган гидрофил гликозаминогликанлар оиласига кирувчи нордон мукополисахаридларнинг тўпланиши билан намоён бўлади. Айнан ушбу сифат реакциясини аниқлашда, ШИФФ реактивидан фойдаланилади. ШИФФ реактиви таркибидаги йодид кислотасининг таъсири натижасида нордон мукополисахариднинг мовий кўк рангга бўйлиши билан намоён қилади. Айнан мезентериал артерияларнинг анатомик қаватларида энг кўп ШИФФ мусбат тузилмаларнинг субэндотелиал ва ўрта қавати (мушак ва толали тузилмалар) бўйлаб нотекис чегаралар бўйлаб тўпланганлиги аниқланади.

Бу COVID-19 фонида томир деворларида метаболизм жараёнида гипоксиянинг ривожланиши ва нордон мукополисахаридларнинг меёрда парчаловчи гиалуронидаза ферментининг етишмаганлигини кўрсатувчи морфологик маркерлардан бири ҳисобланади (9-10 расмлар). COVID-19 фонида мезентериал артерияларнинг йирик ва ўрта калибрли томирлари эндотелийсида кескин ўзгаришлар аниқланмади. Аксарият ўзгаришлар субэндотелиал қаватларда ва мушак қаватларида аниқланиши, шу соҳаларда аэроб гликолиз жараёнини тормозлаганлигини ва хужайравий таркиби бўйича функционал фаол хужайрлар фаолиятини секинлашганлигини кўрсатади.

4.1. Коронавирусдан вафот этганлар ўпка артерияси тромбози ва тромбоземболисида томирларнинг морфометрик кўрсаткичлари.

COVID-19 да ўпка томирларида ривожланадиган ўзгаришларни морфометрик текширишда ИГХ усулида бўйланган микропрепаратлар 200х катталиқда NanoZoomer. REF-C13140-21. S/N000198/-HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN да сканер қилиниб, олинган икки ўлчамли тасвир QuPath 0.4.0url. дастури орқали X,Y ўқларида ўзаро кесишувчи траектория текисликларида майдони ва ҳажми аниқланди. Олинган натижаларни назорат гуруҳидаги ўзгаришлар билан таққосланиб, таҳлил қилинди.

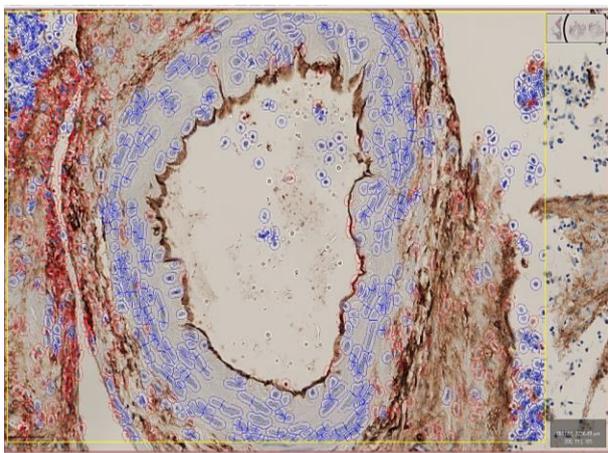
1-жадвал

Ўпка артерияси тромбози ва тромбоземболиясида томирларнинг морфометрик кўрсаткичлари

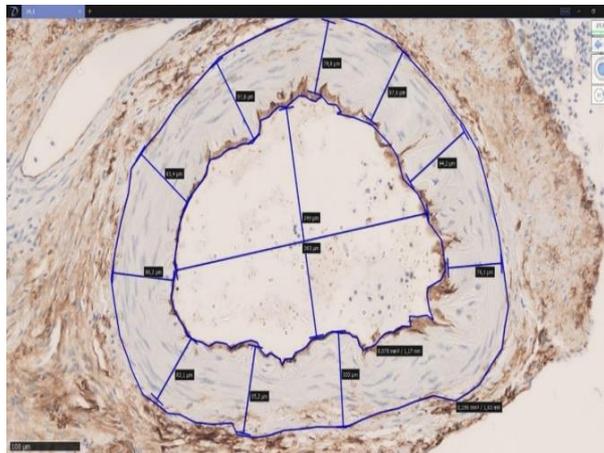
№	Томир девори	Гипертония касаллиги ва COVID-19	Қандли диабет ва COVID-19
1	Ўпка томир эндотелий қавати (мкм)	1,09±0,1*	1,42±0,1*
2	Ўпка ичи томири мушак қавати (мкм)	8,47±0,23*	7,21±0,98*

3	Ўпка томири юқори тармоғи (бирламчи) ўртача диаметри (мм)	15,2±0,33**	14,1±0,34**
4	Ўпка томири юқори тармоғи иккиламчи тармоғи ўртача диаметри (мм)	4,6±0,11**	3,6±0,41**
5	Ўпка томири юқори тармоғи учламчи тармоғи ўртача диаметри (мм)	2,52±0,11**	2,11±0,22**

Изоҳ: $P < 0,05$ *, $P < 0,1$ **.



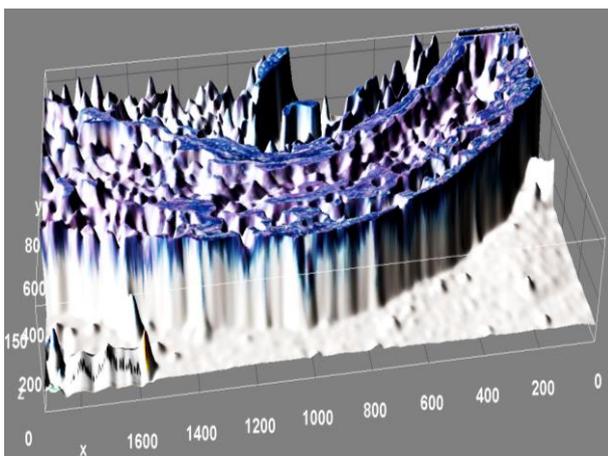
11-расм. Ўпка тўқимаси артерияси. Томир девори ва хужайравий таркиби NanoZoomerда сканер қилинди. Артерия деворлари хужайра ва тоғали тузилмаларнинг чегаралари аниқ ўлчамда келтирилган. Даб хромоген. Кат: 10x20.



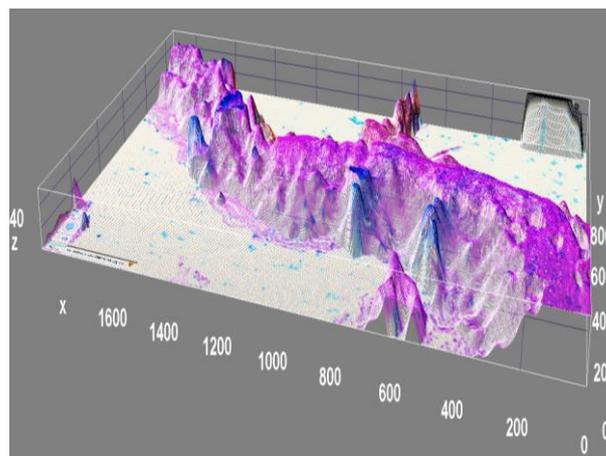
12-расм. Ўнг ўпка тўқимаси артерияси. Томир девори барча соҳасидаги бўйлама қалинлиги ўлчанлаган бўлиб, NanoZoomerда сканер қилинди. Артерия девори қалинлиги бўйича аниқ рақамлар орқали ифодаланган морфограммаси. Даб хромоген. Кат: 10x20.

COVID-19 инфекциясида ўпка артериялари хужайравий таркибининг кескин ўзгариши, эндотелий қаватида пролифератив кўрсаткичларни юқорилигини кўрсатади. Айнан коронавирус инфекцияси таъсирида эндотелиотцитларнинг бевосита шикастланиши ва пролифератив кўрсаткичнинг ошиши оқибатида, гиперцеллюлярлик кўринишининг кескин камайиши, эндотелий десквациясининг кучайиши назорат гуруҳидагиларга нисбатан 3,5 баробарга камайганлигини кўрсатади.

Ўпка томирларининг турли анатомик қаватларининг спецификликни COVID-19 инфекциясидаги жиҳатлари асосан, эндотелий қаватларининг хар хил назорат гуруҳларига нисбатан қалинлашганлиги, бошқа қаватларида эса, таққослама гуруҳларига нисбатан камайганлиги айнан COVID-19 да томирларнинг тизимли шикастланиши кўринишида намоён бўлганлигини морфометрик текширишлар тасдиқлайди (1 жадвал).



13-расм. Ўнг ўпка артериясининг конфокал нуқтали тасвири ва томир бўшлиғини эгаллаган майдонининг ҳажмий кўриниши акс этган. NanoZoomerда сканер килинган. QuPath-0.5.0- ImageJ дастурига юкланди ва фазовий шакл ўлчанди.



14-расм. Ўпка артериясининг конфокал нуқтали тасвири ва томир бўшлиғи майдонининг ҳажмий кўриниши акс этган. NanoZoomerда сканер килинган. QuPath-0.5.0-ImageJ дастурига юкланди ва фазовий шакл ўлчанди.

2-жадвал

Ўпка артерияси тармоқ томирлари бўшлиғининг ҳажмий кўрсаткичлари мм^3 ларда келтирилган $v = \pi \cdot r^3$ бўйича келтирилган

№	Томирнинг ўлчанаётган сохалари	Назорат гуруҳи	Гипертония + қандли диабет касаллигида	COVID-19 касаллигида
1.	Чап ўпка 2 ламчи артерияси юқори тармоғи томири бўшлиғи, мм^3	21,37 мм^3	5,22 мм^3	11,09 мм^3
2.	Ўнг ўпка 2 ламчи артерияси юқори тармоғи томири бўшлиғи, мм^3	18,16 мм^3	4,65 мм^3	9,88 мм^3
3.	Чап ўпка 3 ламчи ўпка артерияси томири бўшлиғи, мм^3	5,17 мм^3	3,41 мм^3	3,72 мм^3
4.	Ўнг ўпка 3 ламчи ўпка артерияси томири бўшлиғи, мм^3	4,85 мм^3	3,11 мм^3	3,21 мм^3
5	Ўпка тўқимаси майда калибрли артериоласи, мм^3	1,117 мм^3	0,922 мм^3	0,435 мм^3

Изоҳ: ушбу келтирилган ҳажмий ўлчовлар тўқиманинг энига 3 мм узунликда ва 8мкм қалинликда кесилган тўқима ўлчамлари бўйича ҳисобланган бўлиб, ўртача хатолик $P \leq 0,01$ дан ошмайди.

Атеросклероз, қандли диабет ва COVID-19 касаллигида ўпка томирлари конфокал мултиплекс морфометриясида олинган маълумотлар таҳлили бўйича гипертония, қандли диабет ва атеросклерозда томир ичи ҳажмининг назорат гуруҳига нисбатан, чап ўпка иккиламчи тармоқларида 5,22 мм^3 ни ташкил этса, COVID-19 бу кўрсаткич 11,09 мм^3 ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич, 21,37 мм^3 ташкил этиб, томирларнинг асосий шикастланиши ва бўшлиғини торайиши комбинирланган атеросклероз,

қандли диабет ва гипертония касаллигида 4,1 мартагача торайган бўлса, COVID-19 да бу кўрсаткич 1,92 мартага камайганлиги аниқланди.

Ўнг ўпка иккиламчи тармоқларида гипертония, қандли диабет ва атеросклерозда томир ичи бўшлиғи 4,65 мм³ ни ташкил этса, COVID-19 бу кўрсаткич 9,88 мм³ ни ташкил этгани аниқланиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 18,16мм³ ташкил этиб, томирларнинг асосий шикастланиши ва бўшлиғини торайиши комбинирланган атеросклероз, қандли диабет ва гипертония касаллигида 3,9 мартагача торайган бўлса, COVID-19 да бу кўрсаткич 1,84 мартага камайганлиги аниқланди.

Чап ўпка учламчи тармоқларида гипертония, қандли диабет ва атеросклерозда томир ичи бўшлиғи 3,11мм³ ни ташкил этса, COVID-19 бу кўрсаткич 3,21 мм³ ни ташкил этгани аниқланиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 5,17 мм³ ташкил этиб, томирларнинг асосий шикастланиши ва бўшлиғини торайиши комбинирланган атеросклероз, қандли диабет ва гипертония касаллигида 1,6 мартагача торайган бўлса, COVID-19 да бу кўрсаткич 1,4 мартага камайганлиги аниқланди.

Ўнг ўпка учламчи тармоқларида гипертония, қандли диабет ва атеросклерозда томир ичи бўшлиғи 3,41мм³ ни ташкил этса, COVID-19 бу кўрсаткич 3,72мм³ ни ташкил этгани аниқланиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич, 4,85 мм³ ташкил этиб, томирларнинг асосий шикастланиши ва бўшлиғини торайиши комбинирланган атеросклероз, қандли диабет ва гипертония касаллигида 1,7 мартагача торайган бўлса, COVID-19 да бу кўрсаткич 1,6 мартага камайганлиги аниқланди.

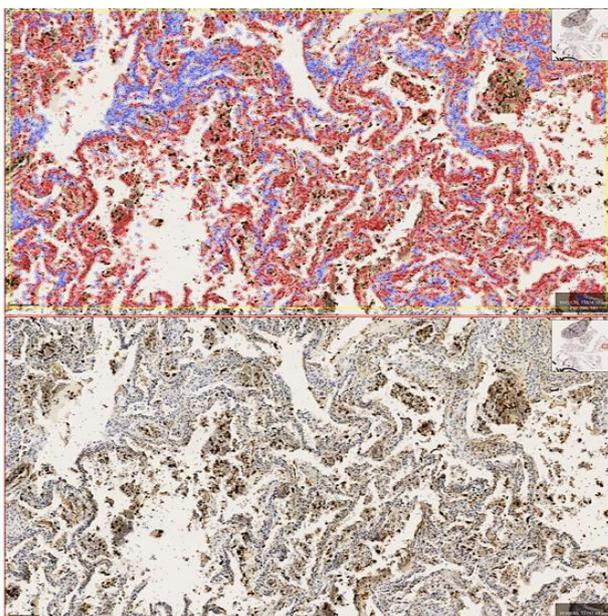
Ўпка тўқимаси майда калибрли артериолаларининг ўртача бўшлиғи, гипертония, қандли диабет ва атеросклерозда 0,922 мм³ ни ташкил этса, COVID-19да бу кўрсаткич 0,435 мм³ ни ташкил этгани аниқланди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич 1,117 мм³ на ташкил этиб, энг қизиқарли жиҳатлари, COVID-19да зарарланиши асосан майда калибрли томирлар деворида кузатилиб, тўқима перфузиясини кескин бузилишига олиб келганлигини тасдиқлайди.

Морфометрик текширишлар орқали олинган натижалар тахлили бўйича келтирилган маълумотлар, аксарият, барча аъзоларнинг қон томирларида тизимли шикастланиш кўринишидаги ўзгаришларни назорат гуруҳига нисбатан 2,15-2,65 мартагача ўзгариши, томирлар девори анатомик қаватларининг қалинлиги назорат гуруҳига нисбатан барча қон томирларда ўртача 2,11-2,65 мартага ошганлиги айнан COVID-19 инфекциясида томирларнинг тизимли шикастланиши тасдиқлайди. Гистокимёвий усулларда олинган микротасвирларда келтирилган кўрсаткичларнинг аксариятида ҳам ўрта назорат гуруҳига нисбатан дағал толалали коллаген толаларнинг эгаллаган майдони назорат гуруҳига нисбатан ўртача 2,11 мартага кўпайганлиги томирларда метаболик ўзгаришлар устунлиги билан ривожланганлигини тасдиқлайди.

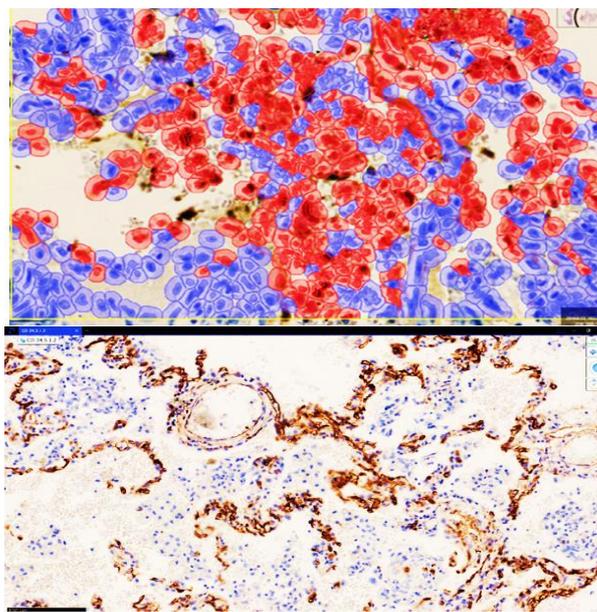
Диссертациянинг «**Иммуногистокимёвий текшириш натижалари**» деб номланган бешинчи бобида, моноклонал антитаначалар ёрдамида парафинга солинган биопсия материаллари стандарт усуллар ёрдамида

иммуногистохимёвий текширишдан ўтказилди. Тадқиқот ишимизда CD3 маркерининг юқори позитив экспрессияси Т лимфоцитларнинг кескин кўп миқдорда бўлиши, жараён ўткир экссудатив фазада кечаётганлигини кўрсатиб, асосан яллиғланишларда вирусли этиологияни юқори концентрацияда эканлигини яни COVID-19 билан инфицирланиш кўрсаткичи юқорилигини тасдиқлайди.

Тадқиқотмизда CD20 маркерининг паст даражада экспрессияси- COVID-19 инфекцияси В лимфоцитларнинг позитив экспрессияланиш кўрсаткичи характерли бўлмасдан, аксарият ползанжир реакцияларида ёки иммунофермент текширувларида IgM ёки IgG иммуноглобуларини пасайганлиги билан намоён бўлади.



15-расм. Ўпка тўқимаси CD 31 (PECAM-1) маркерининг юқори позитив экспрессияси. Бўёқ Даб хромоген. Кат. X40. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган хужайралар қизил рангда.



16-расм. Ўпка тўқимаси майда калибрли артерия томири девори атрофи. CD 34 маркерининг юқори позитив экспрессияси. Бўёқ Даб хромоген. Кат. X40. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган хужайралар тўқ қизил рангда.

CD 31 (PECAM-1) маркерининг юқори позитив экспрессияси бўйича, шикастланган капилляр ва майда қон-томирларни қайта ангиогенез жараёнини ривожланишини кўрсатиш билан бирга, COVID-19да томир деворининг ички юзаси энг кўп шикастланиши томир ички юзасида микротромблар ва ўрта, йирик томирларда тромбоз жараёни ривожланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлайди ва COVID-19да кутилаётган тромбоз эмболик асоратларини олдиндан прогнозлаш имконини беради. Бу эса, тадқиқот ишини иқтисодий ва ижтимоий самарадорлигини белгилашда асосий мезонлардан бири бўлиб хизмат қилади.

CD 34 маркерининг тадқиқот ишимизда COVID-19 инфекциясида позитив экспрессияланишининг мохияти, пролифератив фазасида

шикастланган соҳадаги ўзак хужайраларидан шаклланаётган мезенхимал хужайралар макрофаглар ва гистиоцитларнинг яллиғланиш ўчоғининг сўниш даври учун хосдир. Бу эса, COVID-19 инфекциясидан кейин ўпка тўқимасининг паренхимаси ва мезенхимал компонентларида аксарият репаратив регенерациянинг субституция кўринишида чандикланиш жараёни кескин ривожланаётганлиги ва ангиогенез ўчоқлари шаклланаётганлигини кўрсатади

VEGFA-1 маркери билан бўйш орқали олинган маълумотларимиз таҳлили бўйича, VEGFA-1 маркерининг паст даражадаги позитив экспрессияланиши, COVID-19 инфекциясида томир ўсиш омилини хар қандай стимулловчи омилларнинг кескин тормозланиши, майда калибрли томирлар ва капиллярлар деворининг бевосита шикастланиши орқали, мезенхимал хужайраларнинг эндотелий ўсиш омилини кўзғата оладиган даражадаги концентрацияда бўлмаслигини кўрсатади. Бу эса, ўз навбатида, шикастланган тўқима ва қон-томирларнинг репаратив регенерациясини субституция кўринишида ёки бутунлай чандикланиш ва склероз кўринишида тугалланишини кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

«Коронавирус инфекциясида тромбоэмболия асоратларини морфологик асослари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. COVID-19 дан вафот этган 126 та беморларнинг клиник анамнестик маълумотлари бўйича, 29% 2-тип қандли диабет, 20% гипертония касаллиги ҳамда 10,5% холатда гипертония касаллиги ва 2-тип қандли диабет касаллиги биргаликда қўшилиб келганларда оғир асоратларни (ўлим кўрсаткичи) учраш даражаси ошганлиги аниқланди. COVID-19 инфекциясидан 68та эркак жинслилар ва 58 та аёл жинслилар аниқланди. COVID-19 дан вафот этган эркак ва аёл беморларнинг ўртача ёши $55 \pm 1,5$ ни ташкил этди. Эркакларда 41-50 ёш оралиғида, аёлларда 51-60 ёш оралиғида кўп касалликка чалинган даври эканлиги аниқланди.

2. COVID-19 нинг экссудатив ва пролифератив фазалари бўйича ривожланган оралиқ пневмониянинг морфологик жиҳатлари бўйича, асосий ўзгаришлар ўпканинг интерстициал тўқимасида лимфогистиоцитар инфильтрациянинг ривожланиши пролифератив фазасида ўпка тўқимаси паренхимаси ўрнида, пневмофиброз ва пневмосклероз ўчоқларининг шаклланаётганлиги, ўпка томирларида периваскуляр склероз ўчоқларининг ҳосил бўлаётганлиги аниқланди.

3. COVID-19 инфекциясида CD3 лимфоцитларнинг яллиғланиш ўчоқларида кўпайиши, айнан периваскуляр ва интраваскуляр субэндотелиал тўқима атрофида жараённи оғир кечаётганлигини ва CD3 маркерининг аксарият юқори позитив экспрессияланиши билан тасдиқлайди. CD31 (PECAM-1) маркерининг юқори позитив экспрессияси бўйича, шикастланган капилляр ва майда қон-томирларни қайта ангиогенез жараёнини

ривожланишини кўрсатиш билан бирга, томир эндотелий омилининг ўсиш кўрсаткичи VGEF-1 паст позитив экспрессия берганлиги COVID-19 да томир деворининг ички юзаси энг кўп шикастланиши томир ички юзасида микротромблар ва ўрта, йирик томирларда тромбогенез жараёни ривожланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлайди.

4. COVID-19 да аксарият аъзоларда ривожланган яллиғланиш жараёни оқибатида, CD-34 маркерининг COVID-19 инфекциясида ўпка тўқимаси алвеоляр тузилмалари деворларида майда калибмли қон томирларнинг CD-34 маркериди позитив экспрессияланиши аксарият яллиғланиш соҳаларида мезенхимал хужайраларнинг мавжудлигини кўрсатади.

5. COVID-19 инфекциясида бирга қўшилиб келган қандли диабет касаллигида ўпка томир эндотелий қавати 1,42 мкмни ташкил этиб назорат гуруҳига қараганда 2,0 марта ошган. COVID-19 инфекциясида қўшилиб келган гипертония касаллигида ўпка томири девори мушак қавати 8,47 мкм бўлиб назорат гуруҳига қараганда 1,2 марта ошган.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ОМОНОВ ШОХРУХ РАХИМОВИЧ

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЭМБО-
ЛИИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

14.00.15 – Патологическая анатомия

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 за № B2022.2.PhD/Tib2803.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:	Турсунов Хасан Зияевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Нишанов Данияр Анарбаевич доктор медицинских наук, профессор Дон Андрей Николаевич доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясавий (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

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

Г.И. Шайхова
Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж. Усманов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала серьезной проблемой для человечества в мире. В преддверии пандемии одной из основных актуальных проблем системы здравоохранения всех стран являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО), которые являются ведущим фактором риска развития сосудистых нарушений в сердечно-сосудистой системе (ССС). В результате тромбоза прекращается кровоток в вене, возникает ишемия тканей в окклюзионном сосудистом бассейне, нередко заканчиваясь ишемическим инфарктом. Показано, что COVID-19 увеличивает общий риск тромбоэмболических осложнений, что может быть дополнительным фактором высокой смертности, наблюдаемой у этих пациентов. Один метаанализ, включающий более 40 исследований и около 18000 пациентов, показал, что кумулятивная частота венозных тромбоэмболических событий (VTE) у пациентов с COVID-19 составила 17% (12% для DVT и 7,1% для PE). Связь с заражением COVID-19 можно понять через призму трех компонентов триады Вирхова. Прямое проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки указывает на повреждение эндотелия - первого элемента триады. В связи с этим совершенствование методов профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции является одной из актуальных задач современной медицины.

Во всем мире проводится ряд целевых исследований по морфологическому изучению сосудов пациентов, умерших от тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции. В связи с этим особую научную значимость приобретают исследования, направленные на дальнейшее выяснение роли антикоагулянтов у пациентов с COVID-19, особенно за пределами отделения интенсивной терапии, решение проблем свертываемости крови и вакцинации против COVID-19, тревожно высокой степени свертываемости крови во время инфекции COVID-19 и одновременная оценка рисков и преимуществ вакцинации, оценку гистохимических изменений в легочных сосудах, изучение иммуногистохимических особенностей легочных сосудов, оценку морфометрических показателей легочных сосудов у больных, умерших от тромбоэмболических осложнений.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие системы здравоохранения, адаптацию медицинской сферы к требованиям мировых стандартов, включая повышение качества диагностики, лечения и профилактики различных соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии действий по дальнейшему развитию нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

целесообразно провести исследования, направленные на определение морфологических основ тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции.

Данное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, №УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП-4049 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности судебно-медицинской службы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан» от 4 декабря 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Согласно анализу International Review of Scientific Research, коронавирусная инфекция в ряде случаев вызывает острую почечную недостаточность. Смертность от COVID-19 выше среди людей старше 85 лет (10%-27%), 65-84 лет (3%-11%), 55-64 лет (1%-3%) и 20-54 лет наблюдается мало. Однако влияние зависимости на возникновение тромбоэмболии при COVID-19 мало изучено. В проанализированной в нашей исследовательской работе литературе не отражены патоморфологические исследования, отражающие развитие возрастной и половой зависимости тромбоэмболии при инфекции COVID-19, а также коррелятивную связь между различными осложнениями тромбоэмболии. Основой диссертационных исследований за последние 3 года является пандемия COVID-19, которая требует определения целесообразности и необходимости изучения поражения различных органов и систем, а также их значения для прогноза течения COVID-19. Известно, что для COVID-19 характерны серьезные изменения кровообращения, вызванные прямым поражением сердца и сосудов и развитием системного васкулита. Ряд зарубежных исследователей внесли значительный вклад в изучение проблемы течения новой коронавирусной инфекции у больных с сосудистой патологией. Ряд авторов показали, что наличие тромбоэмболических осложнений у больного может быть фактором риска неблагоприятного течения инфекции.

В Узбекистане ряд ученых провели исследования по интерпретированию морфологических и гистохимических изменений печени,

лимфатических узлов, надпочечников и поджелудочной железы со стороны внутренних органов при коронавирусной инфекции (Р.И.Исраилов, Б.А.Магруппов, Х.З.Турсунов, Э.А.Эшбаев, Д.Ш.Аллаберганов, 2021; Р.И.Исраилов, Э.А.Эшбаев, 2022). В месте с этим проведены исследования морфологических изменений эндокринных органов при COVID-19 (Р.И.Исраилов, Э.А.Эшбаев, 2021), изучались заболевания печени во время беременности на фоне COVID-19 (Р.И.Исраилов, С.А.Шакиров, 2022), изучены патоморфологию почек при COVID-19 (Э.Н.Билалов, Л.Н.Туйчиев, 2023), тромбоз кавернозного синуса при COVID-19. Однако, макро, микроскопические и ультрамикроскопические изменения повреждения сосудов при коронавирусных инфекциях в зависимости от возраста, пола, этнического фактора до сих пор полностью не изучены.

Как видно из вышеизложенного, роль возбудителей в развитии коронавирусной инфекции и системных общевоспалительных реакций сосудов недостаточно изучена, четких указаний по назначению лечебных мероприятий, совершенствованию неотложной помощи при этой инфекции и ее профилактике нет, отсутствуют руководства по оценке методов, кроме того, вопросы организации неотложной помощи, ожидающие своего решения, остаются актуальными. Все вышеизложенное определяет необходимость проведения данных научных исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №012300285 в рамках научного проекта на тему «Изучение специфики иммуномикробиологических, медицинских и социальных аспектов патологического состояния человека и разработка новых методов диагностики и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний» (2023-2026 гг.).

Цель исследования – определить морфологическую основу тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции.

Задачи исследования:

анализ клинико-anamnestических данных пациентов, умерших от коронавирусной инфекции и сопутствующих заболеваний;

оценка гистологических и гистохимических изменений в зависимости от длительности и фазы развития интерстициальной пневмонии;

определить иммуногистохимические особенности легочной ткани и сосудов пациентов, умерших от тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции;

оценка морфометрических показателей сосудов пациентов, умерших от тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции.

Объектом исследования взяты истории болезни, протоколы аутопсий, гистологические препараты, парафиновые блоки и архивные материалы 126 пациентов, умерших от COVID-19 в Республиканском центре патологической анатомии.

Предмет исследования составили результаты гистологического, гистохимического, иммуногистохимического и морфометрического исследования сосудов на аутопсиях умерших от COVID-19.

Методы исследования. В исследовании для оценки изменений в кровеносных сосудах умерших от COVID-19 использовались морфологические, морфометрические, гистохимические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основании анализа клинико-anamnestических данных пациентов, умерших от COVID-19, установлено, что увеличение частоты тяжелых осложнений (смертности) зависит от наличия сопутствующих заболеваний, пола и возраста;

в пролиферативной фазе развития лимфогистиоцитарной инфильтрации в интерстициальной ткани легкого определено образование очагов пневмофиброза и пневмосклероза на месте паренхимы легочной ткани, очагов периваскулярного склероза в легочных сосудах;

обосновано, что увеличение CD3-лимфоцитов в очагах воспаления, особенно вокруг периваскулярных и внутрисосудистых субэндотелиальных тканей при инфекции COVID-19, выражается высокой положительной экспрессией маркера CD3, что указывает на тяжелое течение процесса;

при заболеваниях, сопутствующих инфекции COVID-19, установлены различия в морфологических и морфометрических изменениях сосудов, то есть увеличение эндотелия и мышечных слоев стенок легочных сосудов по сравнению с контрольной группой.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

при обосновании клинико-морфологической диагностики важным руководством для врачей-патологоанатомов стало освещение механизма танатогенеза тромбоэмболических осложнений при инфекции COVID-19;

проведенные исследования могут быть использованы клиницистами и фармакологами для предотвращения осложнений при лечении и прогнозировании заболевания;

при клиническом наблюдении и лечении, а также в профилактике тромбоэмболических осложнений, следует учитывать значение сопутствующих заболеваний в танатогенезе инфекции COVID-19.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в работе теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством отобранного материала, современностью использованных методов, спецификой определения морфологической основы тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции на основе взаимодополняющих морфологических, морфометрических, гистохимических, иммуногистохимических и статистических методов исследований, сопоставлением результатов с зарубежным и отечественным опытом, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что проведенные исследования уточняют информацию о структурных изменениях в легких при пневмониях, вызванных SARS-CoV-2, морфологических изменениях в динамике течения заболевания, позволяют клиницистам и фармакологам избежать осложнений в лечении и прогнозе заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что определение корреляционной связи между морфологическими изменениями сосуда и нарушениями в свертывающей системе крови помогает в прогнозе и лечении тромбоэмболических осложнений.

Введение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по выявлению морфологической основы тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции:

первая научная новизна: на основании анализа клинико-анамнестических данных пациентов, умерших от COVID-19, установление того, что увеличение частоты тяжелых осложнений (смертности) зависит от наличия сопутствующих заболеваний, пола и возраста, включено в содержание методической рекомендации «Эффективность оценки и диагностики патоморфологических изменений легочных сосудов при инфекции COVID-19», утвержденной координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии №24/236-т от 24 января 2024 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского центра патологической анатомии № 10-2/И от 15.02.2024 года и Бюро патологической анатомии Бухарской области № 9 от 21.02.2024 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №03/24 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность:* повышается эффективность лечения больных с инфекцией COVID-19, что снижает частоту тромбоэмболий, улучшает качество жизни пациентов, снижает смертность, связанную с тромбоэмболическими осложнениями. *Экономическая эффективность:* данные, полученные по результатам исследования, объясняются тем, что прогнозирование морфологических изменений, которые могут наблюдаться в магистральных артериях вследствие метаболического синдрома, приводит к экономии затрат на лечение. *Вывод:* бюджетные средства в размере 650000 сум, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будут сэкономлены в результате использования предлагаемой практической рекомендации, основанной на данных аутопсий умерших от COVID-19;

вторая научная новизна: определение образования очагов пневмофиброза и пневмосклероза на месте паренхимы легочной ткани, очагов периваскулярного склероза в легочных сосудах в пролиферативной фазе развития лимфогистиоцитарной инфильтрации в интерстициальной ткани легкого, включено в содержание методической рекомендации «Эффективность оценки и диагностики патоморфологических изменений легочных сосудов при инфекции COVID-19», утвержденной координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии №24/236-т от 24 января 2024

года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского центра патологической анатомии № 10-2/И от 15.02.2024 года и Бюро патологической анатомии Бухарской области № 9 от 21.02.2024 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №03/24 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность*: повышается эффективность лечения больных с инфекцией COVID-19, что снижает частоту тромбоэмболий, улучшает качество жизни пациентов, снижает смертность, связанную с тромбоэмболическими осложнениями. *Экономическая эффективность*: данные, полученные по результатам исследования, объясняются тем, что прогнозирование морфологических изменений, которые могут наблюдаться в магистральных артериях вследствие метаболического синдрома, приводит к экономии затрат на лечение. *Вывод*: бюджетные средства в размере 650000 сум, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будут сэкономлены в результате использования предлагаемой практической рекомендации, основанной на данных аутопсий умерших от COVID-19;

третья научная новизна: обоснование того, что увеличение CD3-лимфоцитов в очагах воспаления, особенно вокруг периваскулярных и интрасосудистых субэндотелиальных тканей при инфекции COVID-19, выражается высокой положительной экспрессией маркера CD3, что указывает на тяжелое течение процесса, включено в содержание методической рекомендации «Эффективность оценки и диагностики патоморфологических изменений легочных сосудов при инфекции COVID-19», утвержденной координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии №24/236-т от 24 января 2024 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского центра патологической анатомии № 10-2/И от 15.02.2024 года и Бюро патологической анатомии Бухарской области № 9 от 21.02.2024 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №03/24 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность*: повышается эффективность лечения больных с инфекцией COVID-19, что снижает частоту тромбоэмболий, улучшает качество жизни пациентов, снижает смертность, связанную с тромбоэмболическими осложнениями. *Экономическая эффективность*: данные, полученные по результатам исследования, объясняются тем, что прогнозирование морфологических изменений, которые могут наблюдаться в магистральных артериях вследствие метаболического синдрома, приводит к экономии затрат на лечение. *Вывод*: бюджетные средства в размере 650000 сум, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будут сэкономлены в результате использования предлагаемой практической рекомендации, основанной на данных аутопсий умерших от COVID-19;

четвертая научная новизна: установление различий в морфологических и морфометрических изменениях сосудов, то есть увеличения эндотелия и мышечных слоев стенок легочных сосудов по сравнению с контрольной группой, при заболеваниях, сопутствующих инфекции COVID-19, включено в содержание методической рекомендации «Эффективность оценки и

диагностики патоморфологических изменений легочных сосудов при инфекции COVID-19», утвержденной координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии №24/236-т от 24 января 2024 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского центра патологической анатомии № 10-2/И от 15.02.2024 года и Бюро патологической анатомии Бухарской области № 9 от 21.02.2024 года (заключение Научно-технического совета Минздрава №03/24 от 15 июля 2024 года). *Социальная эффективность*: повышается эффективность лечения больных с инфекцией COVID-19, что снижает частоту тромбозов, улучшает качество жизни пациентов, снижает смертность, связанную с тромбозными осложнениями. *Экономическая эффективность*: данные, полученные по результатам исследования, объясняются тем, что прогнозирование морфологических изменений, которые могут наблюдаться в магистральных артериях вследствие метаболического синдрома, приводит к экономии затрат на лечение. *Вывод*: бюджетные средства в размере 650000 сум, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будут сэкономлены в результате использования предлагаемой практической рекомендации, основанной на данных аутопсий умерших от COVID-19.

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

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей опубликовано в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 опубликованы в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Состав диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 149 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введении обоснована актуальность и необходимость проведенных исследований. Описаны цель, задачи, объект и предмет исследования. Показано, что данные исследования соответствуют приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, выражена научная новизна исследования и его практические результаты. Раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, представлена информация о реализации результатов исследования, опубликованных работах и структурной структуре диссертации.

В первой главе диссертации «COVID-19, эпидемиология, этиология, патогенез, клиничко-морфологические изменения, морфогенез и патоморфологические изменения при тромбозах сосудов и тромбозах» рассмотрена этиология и эпидемиология врожденных

пороков сердца на основе отечественной и зарубежной литературы, дан обзор литературы по современному состоянию проблемы, отдельным аспектам встречающегося уровня, исследованиям, основанным на иммуногистохимических исследованиях и проводимых морфологических, морфометрических изменениях. Установлено, что морфологическая основа сосудистых осложнений при COVID-19 не представлена ни в одной литературе и не разработано конкретных практических рекомендаций и критериев по данным проблемам.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы**», рассмотрены материалы и методы исследования. В Республиканском патолого-анатомическом центре были проанализированы клинические и анамнестические данные 126 пациентов, умерших от COVID-19, а также протоколы вскрытия контрольной группы, состоящей из пациентов, умерших от других заболеваний: 10 случаев ишемической болезни сердца, 10 случаев гипертонической болезни и 10 случаев сахарного диабета 2-го типа. Всего в Республиканском патолого-анатомическом центре было рассмотрено 156 случаев, в которых проводилось исследование сосудов лёгких и сосудов кишечника. Материал для патологоанатомического исследования поступал из лечебных учреждений. Среди 126 случаев с COVID-19, зарегистрированных в период с 2020 по 2022 год, распределение по возрастным группам выглядело следующим образом: - 1-я группа — 5 человек в возрасте от 21 до 30 лет (4%); - 2-я группа — 26 человек в возрасте от 31 до 40 лет (20,6%); - 3-я группа — 15 человек в возрасте от 41 до 50 лет (12%); - 4-я группа — 34 человека в возрасте от 51 до 60 лет (27%); - 5-я группа — 26 человек в возрасте от 61 до 70 лет (20,6%); - 6-я группа — 13 человек в возрасте от 71 до 80 лет (10,3%); - 7-я группа — 7 человек в возрасте 80 лет и старше (5,5%).

Средний возраст пациентов составил $55 \pm 1,5$. Наибольший показатель смертности женщин и мужчин наблюдался в возрастном диапазоне 31-40 лет, по сравнению с возрастным диапазоном 61-70 лет. В возрастном диапазоне 71-80 лет были только женщины, которые не выявлены в возрастном диапазоне 21-30 лет и 81 год и старше.

Были взяты выдержки из истории болезни умерших доставленных в Республиканский центр патологической анатомии. Для проведения исследования были использованы следующие методы: морфологический, морфометрический, иммуногистохимический и статистический анализ. Для гистохимического исследования ткани сердца использовали гематоксилин-эозин, краситель Шиффа и Ван Гизона, а для иммуногистохимических методов - соответствующие маркеры.

По каждому случаю тщательно изучались сведения, представленные в заключении патологоанатомического исследования, амбулаторной карте, анамнезе и заключениях аутопсии. Для исследования готовые парафиновые блоки и влажные архивные материалы промывали в проточной воде в течение 3-4 часов, затем обезвоживали в 70, 80, 90, 96, 100%-ных спиртах и хлороформе и готовили блоки заливкой парафина воском. Парафин в срезах

удаляли плавлением с ксилолом в термостате при 57°C, а затем окрашивали в растворах гематоксилин-эозина для изучения общего гистологического состояния ткани сердца. Срезы толщиной 3-5 мкм готовили из парафиновых блоков на ротационном микротоме. Парафин на срезах расплавляли и удаляли с помощью ксилола при термостате 57°C, затем также использовали гистохимические красители для изучения общего гистологического состояния сосудистой ткани.

Метод Ван Гизона с использованием пикрофуксина. Парафиновые срезы из парафиновых блоков депарафинировали в хлороформе и после промывки в воде помещали на 3–5 мин в свежеприготовленный гематоксилин Вейгерта. Затем его тщательно промывали дважды в воде, окрашивали в пикрофучах по 2-3 минуты и быстро промывали в воде в течение 5-15 секунд. Срезы пропускали через спирт 96° 2 раза по 1-3 минуты. Затем отбеливали карбол-ксилолом и запечатывали бальзамом. **Результат:** коллагеновые волокна окрашиваются в красный цвет, все остальные компоненты ткани окрашиваются в желтый цвет.

Окрашивание мукополисахаридов реакцией ШИФФа. Депарафинированные гистологические срезы промывали водой и окрашивали в течение 5–10 мин в 0,1%-ном альциановом спирте, смешанном со свежеприготовленным 3%-ным уксусом. Затем его промывали дистиллированной водой и окисляли в 0,5%-ном водном растворе иодноватой кислоты в течение 2-5 минут. Затем обрабатывали реактивом Шиффа в течение 10–15 минут. Ее промывали проточной водой и продолжали окрашивать гематоксилином, снова промывали водой, обезвоживали в спирте, очищали в ксилоле и фиксировали бальзамом. **Результат:** мукопротеины, кислые мукополисахариды окрашивались в синий цвет, нейтральные мукополисахариды - в розово-красный, ядра - в синий цвет.

Для морфометрического (гистометрического) исследования сосудистой ткани использованы современные цифровые методы исследования методом конфокальной мультиплексной морфометрии. Эту процедуру сканировали на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Для морфометрического исследования микропрепараты из сосудистой ткани сканировали в двух измерениях в виде микроволновых изображений. Морфологические изменения, возникающие при различных формах тромбоза, получены за счет соотношения структур клеток крови друг к другу и объема занимаемых ими площадей, морфометрически измеряемых величин в двух плоскостях, выражающих их траекторию в определенном пределе с помощью чисел.

Определение морфометрических показателей имеет важное значение для определения локализации объемных и качественных изменений гистиоархитектоники кровеносных сосудов при COVID-19. При регистрации морфометрических изменений по площади, занимаемой структурами сосудистой ткани, площади, занимаемой сосудами, анализировались

показатели морфодинамических изменений фиброзных структур, полученные с помощью чисел. При измерении компонентов ткани срезы, сделанные при толщине 5-7 мкм, сканировали объективом с 20-кратным увеличением. Размеры исследуемых микрофотографий, полученных с помощью морфометрических программных индикаторов указаны в мкм и %. Использовались вариационные параметры статистики и непараметрические методы. Статистическую значимость измерений, полученных при сравнении средних размеров, определяли с помощью критерия Стьюдента (t), вычисляя вероятность ошибки (R) при проверке общей дисперсии (критерий Г'-Фишера) и норм дисперсии (по взрывозащищенному тесту). Статистическую обработку проводили с целью определения среднего арифметического значения и среднеквадратической ошибки полученных количественных данных, показателя достоверности ($R < 0,05$, $R < 0,001$). Статистическую значимость качественных переменных рассчитывали с использованием критериев χ^2 (хи-квадрат) и z. Анализ полученных результатов проводился общепринятым методом статистического анализа вариационного ряда и определялась интенсивность его показателей.

В третьей главе диссертации «**Патоморфология сосудов при COVID-19 без тромбозов и тромбоэмболических осложнений**», различная степень поражения кишечной брыжеечной артерии напрямую зависит от гемодинамики и реологических показателей крови, а это конституционально больные контингенты с высокой массой тела. При инфекции COVID-19, клинико-морфологически определяется кровь в сосудах крупного и мелкого калибра, а также поражение эндотелиальных клеток, что связано с замедлением кровообращения и инфицированием. Если поражение наблюдается в артериальных сосудах, входящих в органы, оно продолжается с образованием тромбов в стенке, сужением сосудистого пространства и развитием ишемических заболеваний этого органа.

Такие изменения, как мукоидное набухание, фибриноидное набухание и гиалиноз, могут возникать из-за хронического повреждения артериальной стенки при гипертонии. Однако COVID-19 ускоряет эти изменения, главным образом, повреждая эндотелиальные клетки интимы.

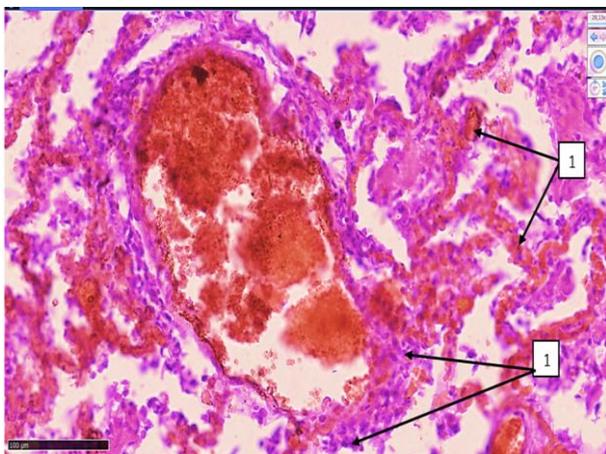


Рис. 1. Легочная ткань при гипертонии и инфекции Covid-19. Вокруг

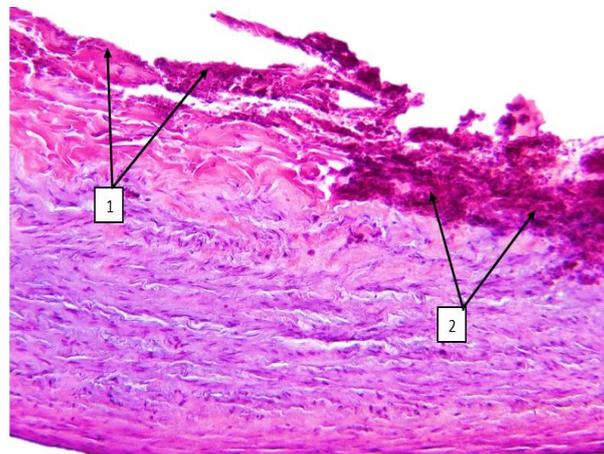


Рис. 2. Легочная артерия. В волокнистых структурах субэндотелиального слоя и

альвеолярной стенки в периваскулярной зоне развиваются очаги лимфоцитарной инфильтрации (1), в капиллярах альвеолярной стенки выявляются признаки резкого наполнения (2). Окраска Г и Э. Ув. 10x20.

среднего слоя формировались агрегация тромбоцитов на поверхности слоя интимы и десквамация эндотелиального слоя на поврежденной поверхности (1), набухание и интерстициальный отек (2). Окраска Г и Э. Ув. 10x40.

Именно в нашей исследовательской работе выявлены очаги фибриноидного и мукоидного набухания, развившиеся в субэндотелиальном и среднем слое легочной артерии. При этом в интиме этих участков также выявляют очаговую десквамацию эндотелиальных клеток и агрегацию тромбоцитов на поверхности травмированных очагов, что говорит о развитии тромбов.

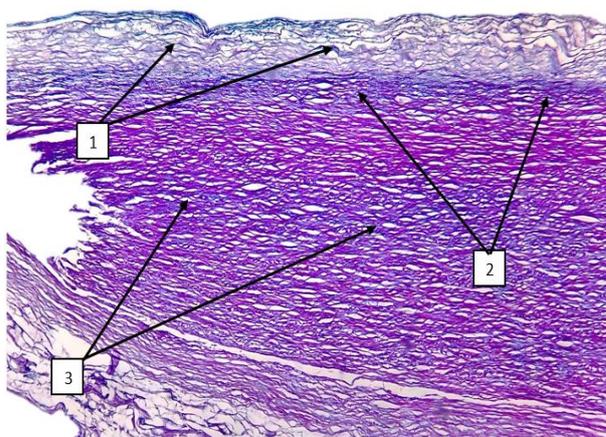


Рис. 3. Легочная артерия. 48-летний пациент с гипертонией и COVID-19. Протокол № 73В. В интимном слое наблюдается мукоидное разжижение (1), в субэндотелиальном слое выявляется накопление структур с положительной реакцией на Шиффа в виде линий (2), в среднем слое также обнаруживаются положительные структуры Шиффа, имеющие четкую траекторию и линейный вид (3). Окраска ШИФФ. Ув. 10x20.

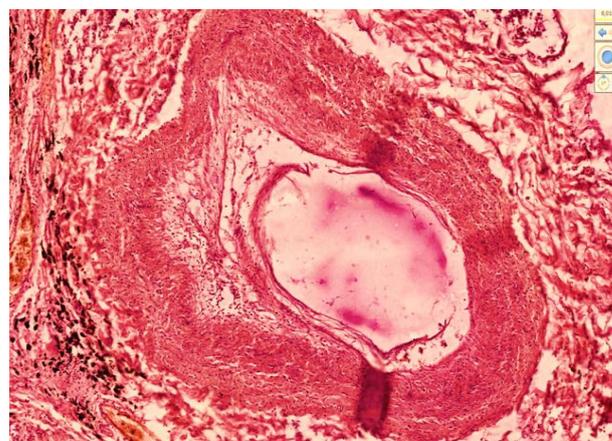


Рис. 4. Легочная артерия. Проявление экссудативной фазы COVID-19 инфекции с продуктивным эндоваскулитом. Очаги лимфоцитарной инфильтрации на поверхности внутреннего слоя сосуда (1), массивная десквамация эндотелия (2), гипертрофия мышечного слоя стенки сосуда (3), неровная толщина стенки сосуда. Окраска по Г.Э.Ув. 10x40.

Это объясняется утолщением сосудистой стенки как ответной реакцией мышц среднего слоя 1-й, 2-й и 3-й крупнокалиберных ветвей легочной артерии. В результате этого процесса сильное давление и механическое трение на внутренней поверхности сосуда, сопровождаются повреждением эндотелиоцитов на поверхности интимы легочной артерии, что проявляется мукоидным набуханием с переходом в фибриноидное набухание в этих участках, а также усилением эндотелиоза и очаговой десквамацией эндотелиоцитов (Рис. 3 и 4).

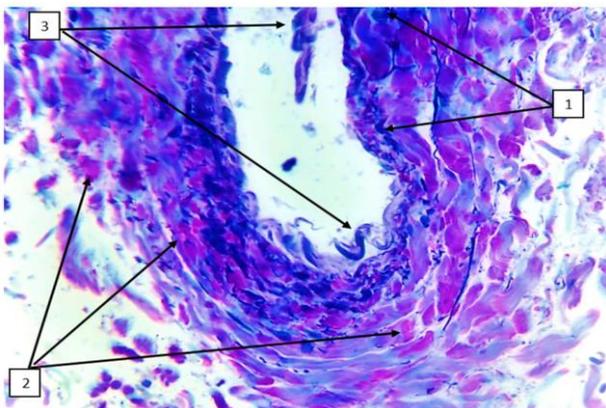


Рис. 5. 56-летний пациент с гипертонией и COVID-19. 4-я ветвь легочной артерии. Стенки утолщены, гипертрофированы миоциты в мышечных слоях, наличие большого количества ШИФФ-положительных включений в цитоплазме (1), скопление ШИК-положительных структур в пространстве (2), рельеф внутренней поверхности сосуда неровный, обнаруживается десквамация эндотелиоцитов, агрегация тромбоцитов (3). Окраска ШИФФ. Ув.10x40.

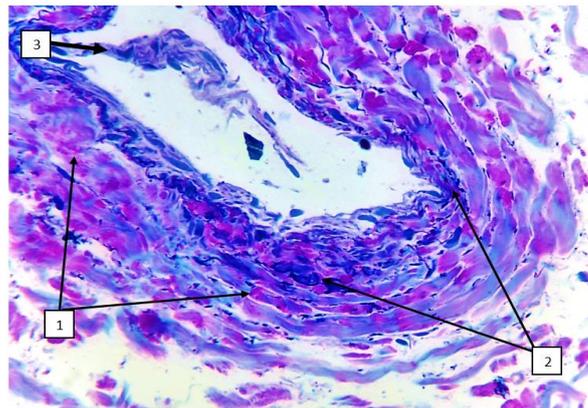


Рис. 6. 51-летний пациент с гипертонией и Covid-19. 4-я ветвь легочной артерии. Стенки утолщены, миоциты гипертрофированы в мышечных слоях, наличие большого количества ШИФФ-положительных включений в цитоплазме (1), скопление ШИК-положительных структур в пространстве (2), массивная миграция эндотелиального слоя и развивающийся тромб обнаружен (3). Окраска ШИФФ. Ув. 10x40.

Исследование сети легочных артерий и морфологии легочной ткани в полутонких срезах при инфекции COVID-19 и артериальной гипертензии. Выявлена гипертрофия мышечных клеток стенки прекапиллярных артериол, резкие гипертрофические изменения циркулярных миоцитов. Установлено, что клетки эндотелиального слоя набухшие за счет гидропической дистрофии, в цитоплазме большинства эндотелиоцитов увеличены базофильные включения. При этом наблюдается набухание эндотелиоцитов в сосудистом пространстве, гиперхромное окрашивание их ядер, изменение траектории движения сосудов, неравномерность их границ, нарушение границы слоя интимы, отек базальной мембраны, слизистое отделяемое, а также обнаружено очаговое шелушение эндотелиальных клеток и развитие тромбоза в этих участках. В стенках артериол в среднем слое пролиферированы гладкомышечные клетки, в соединительной ткани выявляются гомогенные структуры розового цвета - очаги фибриноидного некроза. На участках, пораженных фибриноидным некрозом, выявляют скопление макрофагов и очаги кровоизлияний (Рис. 7). Выявляются тромбы, образовавшиеся вследствие повреждения стенки сосуда и в полости, определяются нити фибрина и различные клеточные компоненты тромбов. Установлено, что вены внезапно расширились, наполнились кровью, некоторые из них лопнули и вокруг них разлилась кровь, в их полости появились сгустки эритроцитов и фибрина.

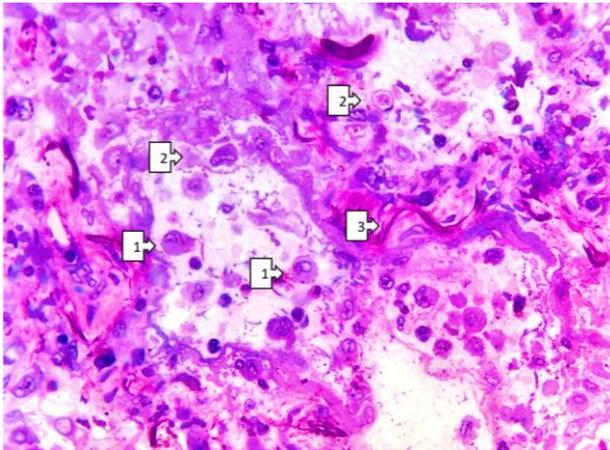


Рис. 7. Легочная ткань. В альвеолярных пространствах выявляются метапластические гигантклеточные макрофаги (1), первичные альвеолярные клетки также десквамированы (2), стенки артерий мелкого калибра повреждаются, вокруг них выявляются грубые волокнистые соединительнотканые структуры (3). Полутонкий срез. Окраска метиленовый синий и пикрофуссин. Ув. 10x40.

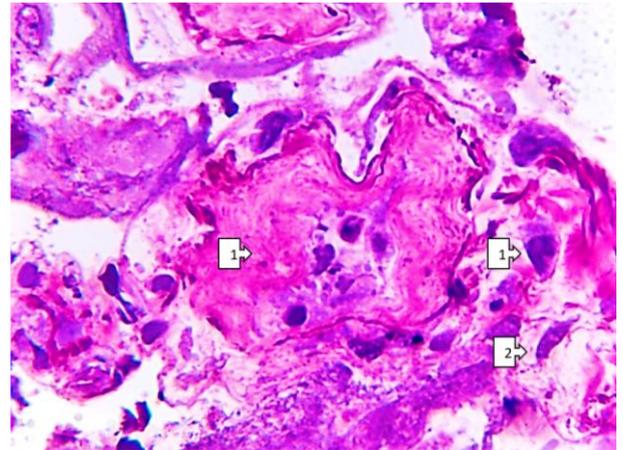


Рис. 8. Легочная ткань. В альвеолярных пространствах выявляют макрофаги с метапластическими гигантскими клетками (1), первичные альвеолярные клетки также десквамированы (2), вокруг артерий мелкого калибра выявляют склеротические изменения и грубоволокнистые соединительнотканые структуры (3). Полутонкий срез. Окраска метиленовый синий и пикрофуссин. Ув.10x40.

Морфогенез, морфологические и гистохимические изменения при тромбозах и тромбоэмболиях брыжеечных артерий у больных, умерших от коронавирусной инфекции. Основными аспектами морфологических изменений мезентериальных артерий, возникающих при COVID-19, являются качественные реакции в ткани сосудистой стенки, которые продолжаются с накоплением следующих промежуточных продуктов. В частности, при инфекции COVID-19 это проявляется накоплением кислых мукополисахаридов, принадлежащих к семейству гидрофильных гликозаминогликанов, создающих кислую среду в стенке брыжеечных артерий. Именно при определении этой качественной реакции используется реагент ШИФФ. В результате действия йодистой кислоты, содержащейся в реактиве Шиффа, проявляется окрашивание в сине-голубой цвет кислого мукополисахарида. Установлено, что именно в анатомических слоях брыжеечных артерий большинство ШИФФ-позитивных структур сосредоточено по субэндотелиальному и среднему слою (мышечные и фиброзные структуры) в виде неровных образований.

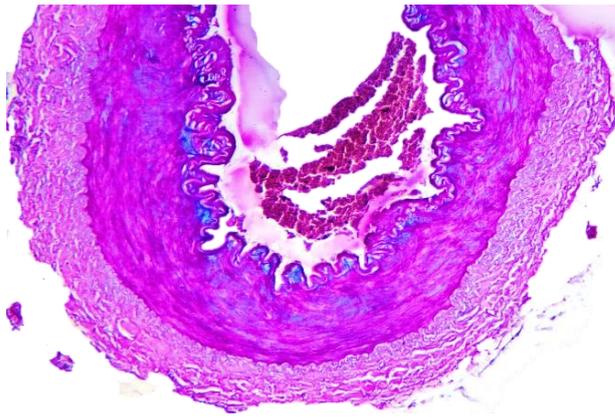


Рис. 9. Верхняя брыжеечная артерия при COVID-19. Анатомические слои артериальной стенки четко выражены, внутренняя поверхность сосуда извита, а между эндотелиальным и субэндотелиальным слоями определяется накопление ШИФФ-позитивных структур в разных очагах (1) Окраска ШИФФ. Ув. 10x10.

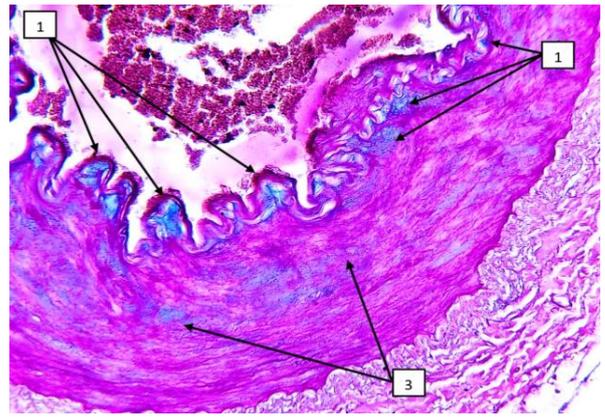


Рис. 10. Верхняя брыжеечная артерия при COVID-19. На поверхности слоя интимы выявляется агрегация тромбопластинов в мелкозернистой форме (1). На поверхности субэндотелиального слоя Шифф-позитивные структуры фокально сгруппированы (2). В волокнистых структурах среднего слоя выявляются ШИФФ-позитивные структуры различной интенсивности и ШИК-позитивные структуры различной интенсивности (3). Окраска ШИФФ. Ув. 10x20.

В четвертой главе диссертации «**Результаты изучения сосудистой патоморфологии и морфометрического исследования у больных COVID-19 с тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями**», приведены сведения о макроскопическом виде и строении тромбов, выявленных в легочных сосудах, характере и цвете тромбов, особенностях физических характеристик и форме тромбов в области локализации. При вскрытии сгусток крови, свернувшийся в полости сердца и сосудах крупного калибра, характеризуется тем, что под механическим воздействием он быстро меняет свою форму и переходит в аморфное полужидкое состояние. Таким образом, аблюдаем все компоненты триады Вирхова в образовании тромбов при патологических процессах: что тромбы образуются в результате замедления кровообращения, повреждения стенки сосуда и повышения реологических свойств крови. Морфологически по локализации тромбы формировались локально в поврежденных сосудах, не мигрировали из других участков, а внутренняя поверхность сосудов, где был обнаружен тромб, характеризовалась обнаружением очагов эрозивного повреждения.

Представлены морфогенез, морфологические и гистохимические изменения тромбозов и тромбоэмболий брыжеечных артерий у лиц, умерших от коронавируса. Основными аспектами морфологических изменений мезентериальных артерий, возникающих при COVID-19, являются качественные реакции в ткани сосудистой стенки, продолжающиеся с накоплением следующих промежуточных продуктов. В частности, заражение

COVID-19 проявляется накоплением кислых мукополисахаридов, принадлежащих к семейству гидрофильных гликозаминогликанов, создающих кислую среду в стенке брыжеечных артерий. Именно при определении этой качественной реакции используется реагент ШИФФ. В результате действия йодистой кислоты, содержащейся в реактиве Шиффа, проявляется окрашивание в сине-голубой цвет кислого мукополисахарида. Именно в анатомических слоях брыжеечных артерий установлено, что большинство Шифф-позитивных структур сосредоточено по субэндотелиальному и среднему слою (мышечные и фиброзные структуры) образуя неровные границы слоя.

Один из морфологических маркеров, указывающих на развитие гипоксии в процессе нарушения обмена веществ в стенках сосудов на фоне COVID-19 является отсутствие фермента гиалуронидазы, в норме расщепляющего кислые мукополисахариды (см. Рис. 9-10). При этом резких изменений в эндотелии сосудов крупного и среднего калибра и мезентериальных артерий не выявлено. Наибольшая часть изменений выявлена в субэндотелиальных и мышечных слоях, показано, что в этих областях угнетается процесс аэробного гликолиза и замедляется активность функционально активных клеток клеточного состава.

4.1. Морфометрические показатели сосудов при тромбозе и тромбоземболии брыжеечных артерий у людей, умерших от коронавируса.

При морфометрическом исследовании легочных сосудистых изменений при COVID-19 микропрепараты, окрашенные методом IGX, сканировали при 200-кратном увеличении на NanoZoomer. REF-C13140-21.S/N000198/-НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ, плоскости поперечного сечения траектории по осям X,Y определялись программой QuPath 0.4.0url. Полученные результаты сравнивали с изменениями в контрольной группе и анализировали.

Таблица 1

Морфометрические показатели сосудов при тромбозе и тромбоземболии легочной артерии

№	Сосудистая стенка	Гипертоническая болезнь и COVID-19	Сахарный диабет и COVID-19
1	Эндотелиальный слой легочных сосудов (мкм)	1,09±0,1*	1,42±0,1*
2	Мышечный слой легочной вены (мкм)	8,47±0,23*	7,21±0,98*
3	Средний диаметр верхней ветви легочной вены (первичной) (мм)	15,2±0,33**	14,1±0,34**
4	Средний диаметр верхней ветви легочной вены, вторичной ветви (мм)	4,6±0,11**	3,6±0,41**
5	Средний диаметр верхней ветви легочной вены, третичной ветви (мм)	2,52±0,11**	2,11±0,22**

*Примечание: P<0,05 *, P<0,1**.*

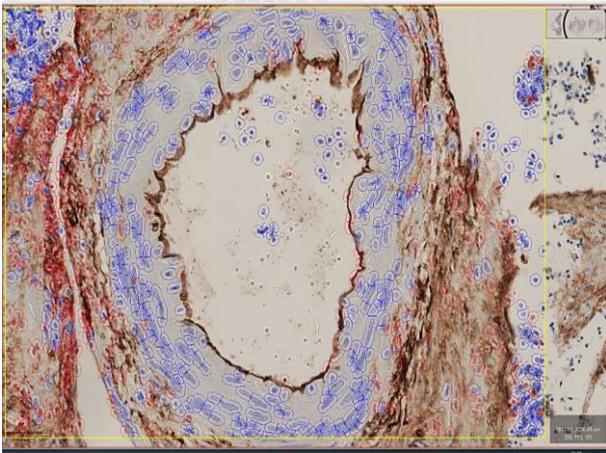


Рис.11. Легочная артерия. Стенку сосуда и клеточное содержимое сканировали на приборе NanoZoomer. Границы клеточных и фиброзных структур артериальных стенок представлены в точных размерах. Даб хромоген. Размер 10x20.

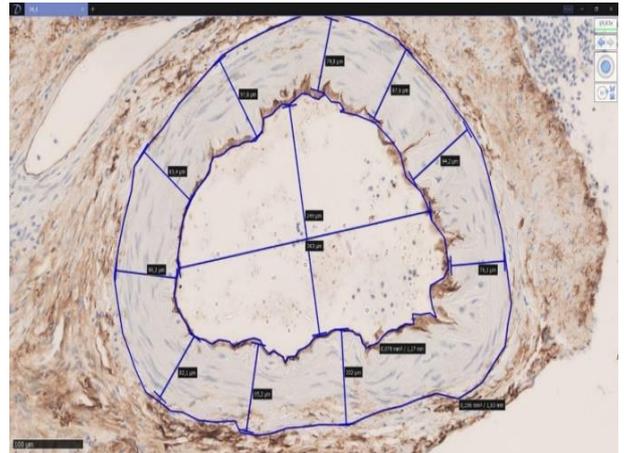


Рис.12. Правая легочная артерия. Продольную толщину стенки сосуда во всех ветвях измеряли и сканировали на приборе NanoZoomer. Морфограмма толщины артериальной стенки, выраженная конкретными цифрами. Даб хромоген. Размер 10x20.

При инфекции COVID-19 резкое изменение клеточного состава в эндотелиальном слое легочных артерий также свидетельствует о высоких пролиферативных показателях. В результате прямого повреждения эндотелиоцитов и повышения пролиферативного индекса вследствие воздействия коронавирусной инфекции отмечается резкое уменьшение гиперклеточности с усилением десквамации эндотелия показывает, что она снизилась в 3,5 раза по сравнению с таковой при контрольной группе.

Характеристики различных анатомических слоев легочных сосудов при инфекции COVID-19 характеризуются преимущественно утолщением эндотелиальных слоев и редукцией других слоев по сравнению с разными контрольными группами, что проявляется в виде системных сосудистых изменений, что подтверждается морфометрически (Табл. 1).

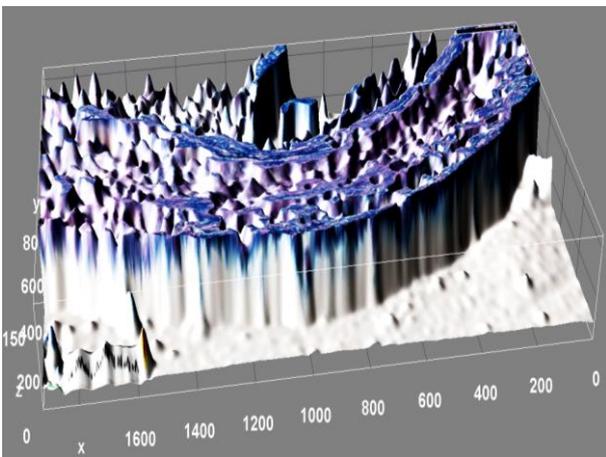


Рис. 13. Представлены конфокальное точечное изображение правой легочной артерии и объемная проекция области, занимаемой полостью сосуда.

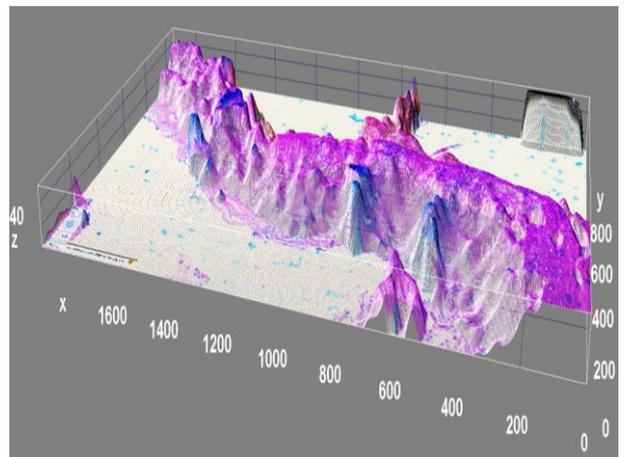


Рис. 14. Представлены конфокальное точечное изображение легочной артерии и объемная проекция пространства полости сосуда. Сканирован в

Сканерирован в NanoZoomer. QuPath-0.5.0- был загружен в программе ImageJ и измерена пространственная структура. NanoZoomer. Был загружен в программе QuPath-0.5.0-ImageJ и измерена пространственная форма.

Таблица 2

Показатели объема сосудистого пространства сети легочных артерий, выраженные в мкм², по формуле $v=\pi r^3$.

№	Области измеряемого сосуда	Контрольная группа	При гипертонии + сахарном диабете	При болезни COVID-19
1.	Объем сосуда верхней ветви вторичной левой легочной артерии, мм ³	21,37мм ³	5,22 мм ³	11,09 мм ³
2.	Объем сосуда верхней ветви вторичной правой легочной артерии, мм ³	18,16мм ³	4,65 мм ³	9,88 мм ³
3.	Сосудистый объем третичной легочной артерии левой легочной артерии, мм ³	5,17 мм ³	3,41 мм ³	3,72 мм ³
4.	Сосудистый объем третичной легочной артерии правой легочной артерии, мм ³	4,85 мм ³	3,11 мм ³	3,21 мм ³
5	Артериолы мелкого калибра легочной ткани, мм ³	1,117мм ³	0,922 мм ³	0,435 мм ³

Примечание: приведенные измерения объема рассчитываются по размерам среза ткани длиной 3 мм и толщиной 8 мкм, со средней погрешностью не более $R \leq 0,01$.

По данным анализа данных, полученных методом конфокальной мультиплексной морфометрии легочных сосудов при атеросклерозе, сахарном диабете и заболевании COVID-19, по сравнению с контрольной группой гипертонической болезни, сахарного диабета и атеросклероза внутрисосудистый объем во вторичных ветвях левого легкого составляет 5,22 мм³. При COVID-19 этот показатель составил 11,09 мм³, а в контрольной группе этот показатель составил 21,37 мм³, при атеросклерозе, сахарном диабете и гипертонической болезни с сочетанным основным поражением установлено сужение сосудов до 4,1 раз. Таким образом при COVID-19 этот показатель снизился в 1,92 раза.

В вторичных ветвях правого легкого при гипертонической болезни, сахарном диабете и атеросклерозе, сужение внутрисосудистого пространства составляло 4,65 мм³, тогда как при COVID-19 оно составляло 9,88 мм³, а в контрольной группе оно составляло 18,16 мм³, основное повреждение и сужение полости сосудов в 3,9 раза наблюдалось при сочетанном атеросклерозе, сахарном диабете и гипертонической болезни, тогда как при COVID-19 этот показатель снизился в 1,84 раза.

В третичных ветвях левого легкого внутрисосудистое пространство при гипертонической болезни, диабете и атеросклерозе составило 3,11 мм³, тогда как при COVID-19 оно оказалось равным 3,21 мм³, а в контрольной группе этот показатель составил 5,17 мм³, тогда как основное повреждение и

сужение сосудов составляет 1,6 раза при сочетании атеросклерозе, сахарном диабете и гипертонической болезни, установлено, что при COVID-19 этот показатель снизился в 1,4 раза.

В третичных ветвях правого легкого при гипертонической болезни, диабете и атеросклерозе внутрисосудистое пространство составило 3,41 мм³, тогда как при COVID-19 установлено, что этот показатель равен 3,72 мм³, а в контрольной группе этот показатель равен 4,85 мм³, причем установлено, что основное поражение и сужение сосудов до 1,7 раза наблюдается при сочетанном атеросклерозе, сахарном диабете и гипертонической болезни, тогда как при COVID-19 этот показатель снижается в 1,6 раза.

Установлено, что средний объем артериол мелкого калибра легочной ткани составляет 0,922 мм³ при гипертонической болезни, сахарном диабете и атеросклерозе, а при COVID-19 - 0,435 мм³. В контрольной группе этот показатель составил 1117 мм³, и наиболее интересные аспекты подтверждают, что поражение при COVID-19 наблюдается преимущественно в стенках сосудов мелкого калибра, что приводит к резкому нарушению тканевой перфузии.

Таким образом, по данным, представленным при анализе результатов, полученных с помощью морфометрических тестов, изменения в виде системного поражения стенок сосудов всех органов в 2,15-2,65 раза больше чем в контрольной группе. Анатомически во всех кровеносных сосудах толщина слоев увеличилась в среднем в 2,11-2,65 раза по сравнению с контрольной группой, что подтверждает системное поражение сосудов при инфекции COVID-19. По большинству показателей, представленных на микрофотографиях, полученных гистохимическими методами, площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами с грубыми волокнами, увеличилась в среднем в 2,11 раза по сравнению с контрольной группой, что подтверждает развитие метаболических изменений в сосудах.

В пятой главе диссертации **«Результаты иммуногистохимического исследования»**, залитый в парафин биоптат подвергали иммуногистохимическому исследованию стандартными методами с использованием моноклональных антител. В нашем исследовании высокая экспрессия маркера CD 3 указывает на значительное увеличение числа Т-лимфоцитов, что свидетельствует о протекании процесса в острой экссудативной фазе. Это подтверждает высокую концентрацию вирусной этиологии воспаления, а также высокий показатель инфицирования COVID-19.

В нашем исследовании низкий уровень экспрессии маркера CD 20 указывает на то, что инфекция COVID-19 не вызывает характерную положительную экспрессию В-лимфоцитов. Это чаще проявляется в снижении иммуноглобулинов IgM или IgG при полимерных цепных реакциях или иммуноферментных исследованиях.

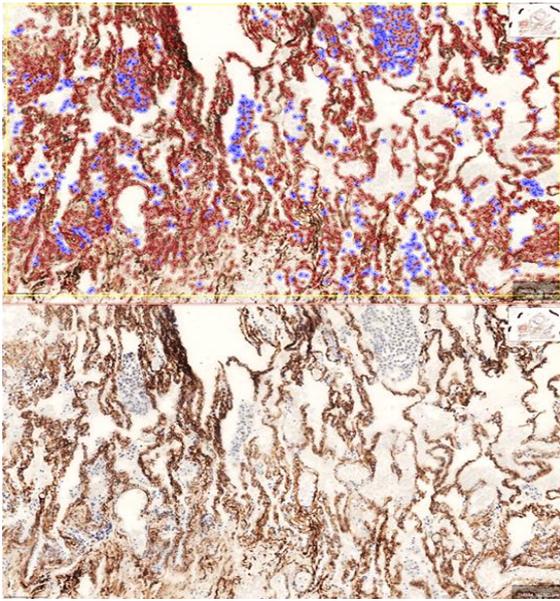


Рис. 15. Верхняя средняя часть легочной ткани. Высокая положительная экспрессия маркера CD 34. Краска Dab хромогенная. Кат. X40. QuPath-0.4.0.ink. сканировали в программе и определяли уровень экспрессии. Экспрессированные клетки темно-красного цвета.

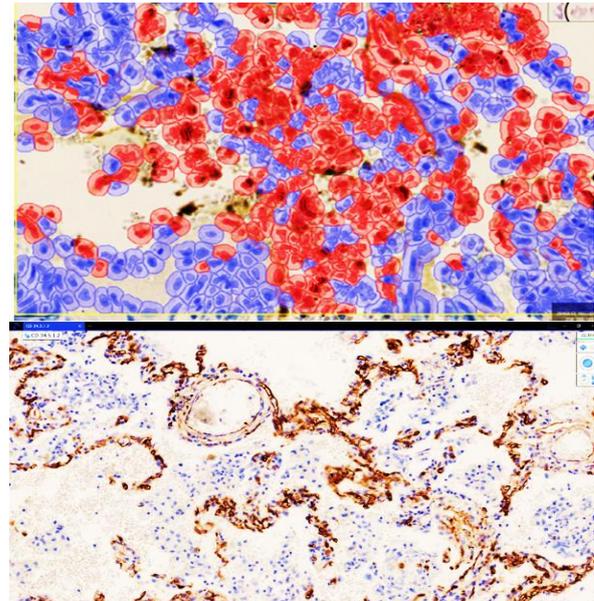


Рис. 16. Легочная ткань окружает стенку артерии мелкого калибра. Высокая положительная экспрессия маркера CD 34. Краска Dab хромогенная. Кат. X40. QuPath-0.4.0.ink. сканировали в программе и определяли уровень экспрессии. Экспрессированные клетки темно-красные.

По высокой положительной экспрессии маркера CD 31 (PECAM-1), свидетельствующей о развитии процесса реангиогенеза поврежденных капилляров и мелких кровеносных сосудов, наибольшее поражение внутренней поверхности сосудистой стенки при COVID-19 приходится на микротромбы. Процесс тромбообразования в средних и крупных сосудах подтверждает высокую вероятность развития и позволяет на ранней стадии прогнозировать тромбоэмболические осложнения, ожидаемые при COVID-19. Это служит одним из основных критериев определения экономической и социальной эффективности научно-исследовательской работы.

В нашем исследовании положительная экспрессия маркера CD 34 при COVID-19 указывает на важность пролиферативной фазы в поражённых областях, где мезенхимальные клетки, формирующиеся из стволовых клеток, а также макрофаги и гистиоциты, способствуют фазе затухания воспалительного процесса. Это свидетельствует о том, что после перенесённой COVID-19 инфекции в паренхиме лёгочной ткани и мезенхимальных компонентах развивается интенсивный рубцевой процесс в форме заместительной регенерации, а также формируются очаги ангиогенеза.

Анализ данных, полученных при окрашивании маркером VEGFA-1, показал, что низкий уровень положительной экспрессии VEGFA-1 при COVID-19 указывает на резкое торможение факторов роста сосудов под воздействием любых стимулирующих факторов. Это связано с прямым повреждением стенок мелких сосудов и капилляров, что препятствует достаточной концентрации мезенхимальных клеток, способных активировать

эндотелиальный фактор роста сосудов. Следовательно, восстановление повреждённых тканей и сосудов завершается либо в виде заместительной регенерации, либо полным рубцеванием и склерозом.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Морфологические основы осложнений тромбоэмболии при коронавирусной инфекции» сформулированы следующие выводы:

1. Анализ клинических анамнестических данных 126 пациентов, умерших от COVID-19, показал, что среди них у 29% был сахарный диабет 2-го типа, у 20% — гипертоническая болезнь, а у 10,5% имелись одновременно гипертония и сахарный диабет 2-го типа, что увеличивало частоту тяжелых осложнений (летальность). Среди пациентов с COVID-19 было выявлено 68 мужчин и 58 женщин. Средний возраст мужчин и женщин, умерших от COVID-19, составил $55 \pm 1,5$ лет. Выявлено, что пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 41–50 лет, а у женщин — на 51–60 лет.

2. При экссудативной и пролиферативной фазе COVID-19, морфологически выявлялась распространенная интерстициальная пневмония, основными признаками которой явилось развитие лимфогистиоцитарной инфильтрации в интерстициальной ткани легкого; в пролиферативной фазе в паренхиме легочной ткани установлено развитие пневмофиброза и пневмосклероза, а в легочных сосудах формировались очаги периваскулярного склероза.

3. При COVID-19 увеличение CD3 лимфоцитов в очагах воспаления, особенно вокруг периваскулярной и интраваскулярной субэндотелиальной ткани, указывает на тяжёлое течение процесса и подтверждается высокой позитивной экспрессией маркера CD3. Высокая позитивная экспрессия маркера CD31 (PECAM-1) свидетельствует о развитии процесса реангиогенеза в повреждённых капиллярах и мелких кровеносных сосудах. Одновременно с этим, низкая позитивная экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-1 указывает на значительное повреждение внутренней поверхности сосудов при COVID-19, что подтверждает высокий риск микротромбообразования в мелких и средних сосудах и развитие тромбоза в крупных сосудах.

4. При COVID-19 воспалительный процесс, развившийся в большинстве органов, в конечном итоге сопровождается позитивной экспрессией маркера CD34 в альвеолярных структурах лёгочной ткани, особенно в стенках мелких сосудов. Экспрессия маркера CD34 в этих участках указывает на наличие мезенхимальных клеток в областях воспаления, что подтверждает участие этих клеток в регенеративных процессах на фоне воспалительных изменений при COVID-19.

5. При инфекции COVID-19 у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом толщина эндотелиального слоя сосудов лёгких составила 1,42 мкм,

что в 2 раза превышает показатели контрольной группы. У пациентов с сопутствующей гипертонией мышечный слой стенки сосудов лёгких достигал 8,47 мкм, что в 1,2 раза превышает показатели контрольной группы.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

OMONOV SHOKHRUKH RAKHIMOVICH

**MORPHOLOGICAL BASES OF COMPLICATIONS OF THROMBOEM-
BOLISM IN CORONAVIRUS INFECTION**

14.00.15 – Pathological anatomy

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

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of a Doctor of Philosophy (PhD) is registered at Higher Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.PhD/Tib2803.

The dissertation was prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary) is posted on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information and Educational Portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific leader:

Tursunov Xasan Ziyaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Nishanov Daniyar Anarbaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Don Andrey Nikolaevich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Lead organization:

Ahmet Yassawi University
(Republic of Kazakhstan)

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2024 at _____ in a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10 educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building «B» wing, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2024.

(Mailing protocol register No. _____ on «_____» _____ 2024).

G.I. Shaikhova

Chairman of the Scientific Council for the awarding of academic degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

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

R.D. Usmanov

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to determine the morphological basis of thromboembolic complications during coronavirus infection.

The object of the study was medical histories, autopsy reports, histological preparations, paraffin blocks and archival materials of 126 patients who died from COVID-19 at the Republican Center for Pathological Anatomy.

The scientific novelty of the study is as follows:

based on the analysis of clinical and anamnestic data of patients who died from COVID-19, it was found that the increase in the frequency of severe complications (mortality) depends on the presence of concomitant diseases, gender and age;

in the proliferative phase of development of lymphohistiocytic infiltration in the interstitial tissue of the lung, the formation of foci of pneumofibrosis and pneumosclerosis in place of the parenchyma of the lung tissue, foci of perivascular sclerosis in the pulmonary vessels was determined;

it has been substantiated that an increase in CD3 lymphocytes in areas of inflammation, especially around perivascular and intravascular subendothelial tissues during COVID-19 infection, is expressed by high positive expression of the CD3 marker, which indicates a severe course of the process;

in diseases associated with COVID-19 infection, differences in morphological and morphometric changes in blood vessels have been established, that is, an increase in the endothelium and muscle layers of the walls of the pulmonary vessels compared to the control group.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to identify the morphological basis of thromboembolic complications in coronavirus infection:

first scientific novelty: based on the analysis of clinical and anamnestic data of patients who died from COVID-19, the establishment that the increase in the frequency of severe complications (mortality) depends on the presence of concomitant diseases, gender and age is included in the content of the methodological recommendation «Effectiveness of assessment and diagnosis of pathomorphological changes in the pulmonary vessels for COVID-19 infection», approved by the coordination expert council of the Tashkent Medical Academy No. 24/236-t dated January 24, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Republican Center for Pathological Anatomy No. 10-2/I dated 15.02.2024 and the Bureau of Pathological Anatomy of the Bukhara Region No. 9 dated 21.02.2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/24 dated July 15, 2024). *Social efficiency:* the effectiveness of treatment of patients with COVID-19 infection increases, which reduces the incidence of thromboembolism, improves the quality of life of patients, and reduces mortality associated with thromboembolic complications. *Economic efficiency:* The data obtained from the study results from the fact that predicting the morphological changes that may be observed in the great arteries due to metabolic syndrome leads to savings in treatment costs. *Conclusion:* budget funds in the amount of 650,000 UZS spent on the

treatment of this disease in an inpatient setting will be saved as a result of using the proposed practical recommendation based on data from autopsies of those who died from COVID-19;

second scientific novelty: determination of the formation of foci of pneumofibrosis and pneumosclerosis in place of the parenchyma of the lung tissue, foci of perivascular sclerosis in the pulmonary vessels in the proliferative phase of development of lymphohistiocytic infiltration in the interstitial tissue of the lung is included in the content of the methodological recommendation «Effectiveness of assessment and diagnosis of pathomorphological changes in the pulmonary vessels for COVID-19 infection», approved by the coordination expert council of the Tashkent Medical Academy No. 24/236-t dated January 24, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Republican Center for Pathological Anatomy No. 10-2/I dated 15.02.2024 and the Bureau of Pathological Anatomy of the Bukhara Region No. 9 dated 21.02.2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/24 dated July 15, 2024). *Social efficiency:* the effectiveness of treatment of patients with COVID-19 infection increases, which reduces the incidence of thromboembolism, improves the quality of life of patients, and reduces mortality associated with thromboembolic complications. *Economic efficiency:* The data obtained from the study results from the fact that predicting the morphological changes that may be observed in the great arteries due to metabolic syndrome leads to savings in treatment costs. *Conclusion:* budget funds in the amount of 650,000 UZS spent on the treatment of this disease in an inpatient setting will be saved as a result of using the proposed practical recommendation based on data from autopsies of those who died from COVID-19;

third scientific novelty: substantiation that an increase in CD3 lymphocytes in areas of inflammation, especially around perivascular and intravascular subendothelial tissues during COVID-19 infection, is expressed by high positive expression of the CD3 marker, which indicates a severe course of the process, is included in the content of the methodological recommendation «Effectiveness of assessment and diagnosis of pathomorphological changes in the pulmonary vessels for COVID-19 infection», approved by the coordination expert council of the Tashkent Medical Academy No. 24/236-t dated January 24, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Republican Center for Pathological Anatomy No. 10-2/I dated 15.02.2024 and the Bureau of Pathological Anatomy of the Bukhara Region No. 9 dated 21.02.2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/24 dated July 15, 2024). *Social efficiency:* the effectiveness of treatment of patients with COVID-19 infection increases, which reduces the incidence of thromboembolism, improves the quality of life of patients, and reduces mortality associated with thromboembolic complications. *Economic efficiency:* The data obtained from the study results from the fact that predicting the morphological changes that may be observed in the great arteries due to metabolic syndrome leads to savings in treatment costs. *Conclusion:* budget funds in the amount of 650,000 UZS spent on the treatment of this disease in an inpatient setting will be saved as a result of using the proposed practical recommendation based on data from autopsies of those who died from COVID-19;

fourth scientific novelty: establishing differences in morphological and morphometric changes in blood vessels, that is, an increase in the endothelium and muscle layers of the walls of the pulmonary vessels compared to the control group, in diseases associated with COVID-19 infection, is included in the content of the methodological recommendation «Effectiveness of assessment and diagnosis of pathomorphological changes in the pulmonary vessels for COVID-19 infection», approved by the coordination expert council of the Tashkent Medical Academy No. 24/236-t dated January 24, 2024. These proposals were put into practice by orders of the Republican Center for Pathological Anatomy No. 10-2/I dated 15.02.2024 and the Bureau of Pathological Anatomy of the Bukhara Region No. 9 dated 21.02.2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/24 dated July 15, 2024). *Social efficiency*: the effectiveness of treatment of patients with COVID-19 infection increases, which reduces the incidence of thromboembolism, improves the quality of life of patients, and reduces mortality associated with thromboembolic complications. *Economic efficiency*: The data obtained from the study results from the fact that predicting the morphological changes that may be observed in the great arteries due to metabolic syndrome leads to savings in treatment costs. *Conclusion*: budget funds in the amount of 650,000 UZS spent on the treatment of this disease in an inpatient setting will be saved as a result of using the proposed practical recommendation based on data from autopsies of those who died from COVID-19.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Омонов Ш.Р., Турсунов Х.З., Аллаберганов Д.Ш. COVID-19 инфекциясида ўпка ва буйрак артерияларининг ўзига хос патоморфологик ўзгаришларидаги клиник морфологик параллели // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2023. - № 9. – Б. 157-161 (14.00.00; 13).

2. Omonov Sh.R., Tursunov X.Z., Allaberganov D.Sh. Morphological Changes In Lung Tissue And Small Caliber Arterial Blood Vessels During Covid-19 Infection // Art of Medicine International Medical Scientific Journal. – 2023. - 3(9). – P. 131-139 (14.00.00; 3).

3. Omonov Sh.R., Tursunov X.Z., Boboyev H.N., Xoliyeva N.X. Statistical analysis of pathological anatomy of thromboembolic complications in coronavirus infection // Central Asian Journal of Medicine. – 2023. - 1(6). – P. 85-92 (ОАК Раёсатининг 30.07.2020 йилдаги 283/7.1-сон қарори).

4. Omonov Sh.R., Boboyev H.N., Allaberganov D.Sh. Pathomorphological Changes in Blood Vessels of Pulmonary and Intestinal Mesenteric Arteries in COVID-19 infection // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. - 8(6). – P. 85-92 (14.00.00; 2).

5. Omonov Sh.R. Коронавирус инфекциясида ўпка, буйрак, ичак тутқичи қон томирларининг гистокимёвий жиҳатларидаги параллел морфологик ўзгаришлар // Инфекция, Иммунитет ва Фармакология. – 2023. - № 4. – Б. 94-103 (14.00.00; 15).

6. Omonov Sh.R. Коронавирус инфекцияси ўпка тўқимаси қон томирларининг иммуногистокимёвий жиҳатлари // Тиббиётда янги кун. – 2023. - № 8(58). – Б. 258-262 (14.00.00; 22).

II бўлим (II часть, part II)

7. Омонов Ш.Р., Турсунов Х.З. Коронавирус инфекциясида ўпка артериясининг ўзига хос патоморфологик ўзгаришлари // Internationales Deutsches Akademika Aachener. – Germany, 2023. P. 38-40.

8. Омонов Ш.Р., Турсунов Х.З. COVID-19 инфекциясида ўпка тоқимаси қон томирларининг эндотелий ҳужайраларининг патоморфологик ўзгаришида CD34 экспрессия даражаси // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding. – Indonesia, 2024. P. 44-48.

9. Омонов Ш.Р., Бобоев Ҳ.Н. Коронавирус инфекциясидан вафот етган беморларнинг патологоанатомик текширувидан сўнги таҳлили // «Современные научные решения актуальных проблем». – Россия, 2022. P. 56-58.

10. Омонов Ш.Р., Турсунов Х.З. Коронавирус инфекциясида буйрак артерияси қон томирларининг гистокимёвий жиҳатлари бўйича морфологик

ўзгаришлари // «Янги Ўзбекистон илмий конференция» №66. – Фарғона, 2024. Б. 64-65.

11. Омонов Ш.Р., Турсунов Х.З. Коронавирус инфекциясида тромбоемболик асратларининг патоморфологик асослари // «Янги Ўзбекистон илмий конференция» №67. – Жиззах, 2024. Б. 94-95.

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