

**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
PhD.04/30.09. 2020.Tib.123.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

XAYDAROVA DILRABO DAVRONOVNA

**O'PKANING SURUNKALI OBSTRUKTIV KASALLIGI FONIDA
COVID-19 (SARS-COV-2) ZOTILJAMINING KECHISHI
XUSUSIYATLARI**

14.00.05 – Ichki kasalliklar

**TIBBIYOT FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTASIYASI
AVTOREFERATI**

Samarqand - 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertasiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Xaydarova Dilrabo Davronovna

О‘pkaning surunkali obstruktiv kasalligi fonida COVID-19 (SARS-CoV-2) zotiljaming kechishi xususiyatlari..... 3

Хайдарова Дилрабо Давроновна

Клинико-иммунологические проявления SARS-CoV-2 пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких 21

Haydarova Dilrabo Davronovna

Clinical and immunological features of SARS-CoV-2 pneumonia against the background of chronic obstructive pulmonary disease..... 41

E‘lon qilingan ilmiy ishlar ro‘uxati

Список опубликованных работ
List of published works 45

**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
PhD.04/30.09. 2020.Tib.123.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

XAYDAROVA DILRABO DAVRONOVNA

**O'PKANING SURUNKALI OBSTRUKTIV KASALLIGI FONIDA
COVID-19 (SARS-COV-2) ZOTILJAMINING KECHISHI
XUSUSIYATLARI**

14.00.05 – Ichki kasalliklar

**TIBBIYOT FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTASIYASI
AVTOREFERATI**

Samarqand - 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2020.4. PhD/Tib1507-raqam bilan ro‘yxatga olingan.

Dissertatsiya Samrqand Davlat tibbiyot universitetida bajarilgan.
Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.urgfiltma.uz) va “ZiyoNet” axborot ta’lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar: **Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna**
tibbiyot fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar: **Axmedova Nilufar Sharipovna**
tibbiyot fanlari doktori, dotsent

Ziyadullayev Shuxrat Xudoyberdiyevich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Yetakchi tashkilot: **Toshkent Pediatriya tibbiyot instituti**

Dissertatsiya himoyasi Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 raqamli ilmiy kengashining 2024 yil “_____” _____ soat “_____” dagi majlisida bo‘lib o‘tadi. (Manzil: 220100, Xorazm viloyati, Urganch sh., Al-Xorazmiy ko‘chasi, 28. Tel./faks (+99862) 224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail.uz.)

Dissertatsiya bilan Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali Axborot-resurs markazida tanishish mumkin. (_____-raqam bilan ro‘yxatga olingan) Manzil: 220100, Xorazm viloyati, Urganch sh., Al-Xorazmiy ko‘chasi, 28. Tel./faks (+99862) 224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Dissertatsiya avtoreferati 2024 yil “_____” _____ kuni tarqatildi.
(2024 yil “_____” _____dagi _____ raqamli reyestr bayonnomasi).

R.Y.Ruzibayev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

Z.F.Djumaniyazova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy kotibi, tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent

R.B.Abdullayev
Ilmiy unvonlar beruvchi ilmiy kengash qoshidagi ilmiy seminar raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasining avtoreferati)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va ahamiyati. O‘pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (O‘SOK) bugungi kunda Sog‘liqni Saqlash sohasida dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda. O‘SOK JSSTning yuqumli bo‘lmagan kasalliklarning (YBK) oldini olish va nazorat qilish bo‘yicha Global Harakatlar Rejasida o‘z aksini topgan. Birlashgan Millatlar Tashkilotining (BTM) kun tartibidagi global maqsadlardan biri YBKlardan erta o‘limni 25%ga kamaytirishdir.¹

Yangi koronavirus infeksiyasining paydo bo‘lishi, ayniqsa, pandemiyadan, shu jumladan pastki nafas yo‘llari infeksiyasidan o‘limning ko‘payishiga hissa qo‘shganligi sababli tashvish uyg‘otadi. Taxminan 80% bemorlarning SARS-CoV-2 yengil shakli bo‘lsa-da, kasallik jiddiy oqibatlarga olib kelishi mumkin. Yangi koronavirus infeksiyasi, ayniqsa, uning og‘ir kechishi, ya‘ni shifoxonadan tashqarida orttirilgan og‘ir zotiljam rivojlanishi uchun bir yoki bir nechta xavf omillari odamlar uchun xavflidir. Butun dunyoda COVID-19 ning genetik asoslarini o‘rganishga qaratilgan bir qator ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Yangi koronavirus kasalligi (COVID-19) global sog‘liqni saqlash muammosini keltirib chiqaradi. Kasallik boshlanganidan beri tasdiqlangan holatlar soni 704 milliondan oshdi, butun dunyo bo‘ylab 7 milliondan ortiq kishi vafot etdi.² Kasallik tarqalishining oldini olishga qaratilgan sog‘liqni saqlash choralari tufayli bir qator mamlakatlar intensiv terapiya bo‘limlarining yetishmovchiligiga duch kelishmoqda. Hozirda SARS-CoV-2 ning etiologik omili bo‘lgan SARS-CoV-2 koronavirusining nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash bo‘yicha keng ko‘lamli ishlar olib borilmoqda. Minglab virus genomlarining global ketma-ketligi SARS-CoV-2 evolyutsiyasini kuzatish va uning vaqt o‘tishi bilan tarqalishini kuzatish imkonini beruvchi ko‘plab umumiy genetik variantlarni aniqladi. SARS-CoV-2 ning zamonaviy evolyutsiyasini tushunish nafaqat yangi koronavirus infeksiyasi tarqalishini retrospektiv tahlil qilish, balki SARS-CoV-2 ni davolash va oldini olishga yondashuvlarni ishlab chiqish uchun ham zarur.

Mamlakatimizda sog‘liqni saqlash tizimini rivojlantirishning zamonaviy jihatlari nafas yo‘llari kasalliklari va ular bilan bog‘liq patologik holatlarga chalingan bemorlarni reanimatsiyaning ilg‘or texnologiyalarini joriy etish orqali davolash natijalarini yaxshilashga qaratilgan ko‘plab tadbirlarni o‘z ichiga oladi. 2022-2026-yillarda yangi O‘zbekistonni yetti ustuvor yo‘nalish bo‘yicha rivojlantirish strategiyasida aholiga malakali tibbiy xizmat ko‘rsatish sifatini oshirish vazifalari belgilangan³.

Dissertatsiya ishi O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi “2017-2021-yillarda O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi 4947-sonli PF qarorlarida belgilangan vazifalarga ma‘lum darajada mos keladi. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018-yil 8-dekabrdagi “O‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash

¹ [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

² <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/geography/>

³ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi “2022-2026-yillarda yangi O‘zbekistonni rivojlantirish strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-60-son Farmoni.

tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida"gi 5590-son PF qarorlari; 2019-yil 3-fevraldagi 4191-sonli "Ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologik yordam tizimini takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarori; 2020-yil 26-martdagi 4649-sonli "O'zbekiston Respublikasida koronavirus infeksiyasi tarqalishining oldini olishga doir qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida"gi⁴ qarori va bu borada qabul qilingan boshqa me'yoriy hujjatlar muammolarni hal etishga xizmat qiladi. Ushbu ma'lumotlar shaxsiylashtirilgan terapiyaga yangi yondashuvlarni ishlab chiqish uchun O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljaming shakllanishi va rivojlanishidagi turli patogenetik bo'g'inlari o'rtasidagi munosabatlarni aniqlashga qaratilgan tegishli dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning O'zbekiston Respublikasi fan va texnikasini rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi. Ushbu tadqiqot ishi O'zbekiston Respublikasi fan va texnikasini rivojlantirishning VI ustuvor yo'nalishlari – "Tibbiyot va farmakologiya" yo'nalishiga muvofiq amalga oshirilgan.

Muammoni o'rganilganlik darajasi.

Bugungi kunga qadar dunyo bo'ylab olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, COVID-19 2020 yilda yurak xastaligi va saraton kasalligidan keyin o'limning uchinchi bosh sababchisi bo'lib, 3 milliondan ortiq odam halok bo'lgan. Koronavirus pandemiyasi dunyoda COVID-19 ning etiopatogenezi, klinik, immunologik va genetik ko'rinishlari sohasida ko'plab tadqiqotlar o'tkazilishiga turtki bo'ldi. Stokes va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tahlilga ko'ra, kasalxonaga yotqizishni talab qiladigan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning ulushi oldin kasalliklari mavjud bo'lgan bemorlarda, oldin kasalliklari bo'lmagan bemorlarga qaraganda 6 baravar yuqori (45,4% va 7,6%), Tadqiqotda shuningdek, kasallikdan vafot etgan bemorlarning ulushi oldin kasalliklari mavjud bo'lgan bemorlarda oldin kasalligi bo'lmagan bemorlarga qaraganda 12 baravar yuqoriligini (19,5% va 1,6%) ko'rsatdi.

Genetik moyillik va yallig'lanish sitokinlari O'RDS bilan bog'liqligi ko'rsatilgan. 40 dan ortiq genlar, ayniqsa ACE2, IL10, TNF va VEGF O RDS rivojlanishi bilan chambarchas bog'liq.⁵ Qonda interleykin-6 (IL-6) IL-8 darajasining oshishi O'RDSda yomon oqibatlariga olib kelishi bilan bog'liqligi isbotlangan.⁶

60 ta adabiyot manbalari COVID-19 va surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (O'SOK)ning komorbidligi bilan bog'liq asosiy jihatlariga bag'ishlangan. Unda O'SOK bilan kasallangan bemorlar o'pkasida angiotensin aylantiruvchi ferment 2 retseptorining miqdorining oshishi haqida ma'lumotlar mavjud bo'lib, bu esa ko'proq COVID-19 ga moyillikka olib kelishi mumkin. O'SOKda endotelial hujayra disfunksiyasi va trom hosil bo'lishiga moyillik aniqlangan, bu esa COVID-19 da

⁴ "O'zbekiston Respublikasida koronavirus infeksiyasi tarqalishining oldini olishga doir qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida"gi 2020-yil 26-martdagi 4649-son PF

⁵ Meyer N.J., Christie J.D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34 (4): 459–474. DOI: 10.1055/s-0033-1351121

⁶ Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077

salbiy oqibatlariga olib kelishi mumkin. O‘SOK bilan og‘rigan bemorlarning SARS-CoV-2 infeksiyasiga ko‘proq moyil ekanligini kogort ma‘lumotlari tasdiqlamaydi, ammo ularda COVID-19ning klinik ko‘rinishlari yomonroq kechib, ko‘pincha o‘pkaning sunniy ventilyatsiyasi va o‘limga olib keladi.⁷

So‘nggi yillarda Respublikamizda SARS-CoV-2 bo‘yicha ilmiy ishlar olib borilmoqda. O‘zbekistonda keyingi yillarda Respublikaning yetakchi mutaxassislari A.L. Alyavi, U.K. Kamilova, I.V. Liverko, A.G. Gadayev, E.N. Tashkenbayeva kabi yetakchi mutaxassislar faoliyat ko‘rsatgan. Ushbu ishlar keksa odamlarda va turli kasalliklarga chalingan bemorlarda kasallik yanada og‘irroq kechishi va o‘limga olib keladigan COVID-19 ni o‘rganishga bag‘ishlangan. Ular orasida surunkali kasalliklar tufayli uning komorbid rivojlanishiga alohida e‘tibor qaratilmoqda, biroq COVID-19 ning turli o‘pka kasalliklariga, shu jumladan surunkali obstruktiv o‘pka kasalliklariga ta‘siri haqida yakuniy xulosalar hali chiqarilmagan.

Dissertatsiya mavzusi va dissertatsiya tugallangan ilmiy-tadqiqot muassasasining tadqiqot rejalari o‘rtasidagi bog‘liqlik. Dissertatsiya ishi mavzusi tadqiqot rejasiga muvofiq Samarqand davlat tibbiyot universiteti va V.I Razumovskiy nomidagi Saratov davlat tibbiyot universitetining INTL-SARGMU-SAMGMI-2021-03 “Klinik-laborator, ruhiy-ijtimoiy omillarni o‘rganish va axborot texnologiyalari ma‘lumotlaridan foydalanish asosida bemorlarda shu jumladan, COVID-19 bilan kasalangan bemorlarday urak-qon tomir kasalliklarining rivojlanish oqibati va maxsuslashtirilgan terapiyasi” xalqaro grantiga muvofiq amalga oshirildi.

Tadqiqot maqsadi: O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarning klinik, immunologik va molekulyar genetik xususiyatlarini aniqlash, erta tashxislash va asoratlarni oldini olishdan iborat.

Tadqiqot vazifalari:

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 qo‘zg‘atuvchi zotiljami bo‘lgan bemorlarda kasallikning klinik kechish xususiyatlarini o‘rganish;

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bo‘lgan bemorlar va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda laborator–instrumental xususiyatlarini va o‘pka to‘qimasining zararlanishini aniqlash;

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar o‘rtasida immunologik ko‘rsatkichlarni solishtirish;

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bo‘lgan bemorlar va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda IL-6 genining C174G polimorfizmi, TNF- α genining G468A polimorfizmi va IL-4 genining C589T genotiplari va allellarining chastota taqsimotini tahlil qilish;

SARS-COV-2 qo‘zg‘atuvchi zotiljami, o‘pka surunkali obstruktiv kasalligi va ularning kombinatsiyasini erta va qiyosiy tashxislash uchun CAT so‘rovnomasidan foydalanish.

⁷ Ovsyannikov E. S., Avdeev S. N., Budnevskiy A. V., Drobysheva E. S., Kravchenko A. Y. COVID-19 va surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi: noma‘lum haqida ma‘lum / Tuberkulyoz va o‘pka kasalliklari. – 2021. – T. 99, No 2. – S. 6-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15>

Tadqiqot obyekti sifatida 2020 va 2022 yillarda Samarqand shahri ixtisoslashtirilgan COVID-19 ga qarshi kurash markaz bo'limida kasalxonada davolangan COVID-19 bilan kasallangan har xil og'irlik darajasidagi 190 nafar bemorlar, shu jumladan 96 nafar O'SOK fonida SARS-CoV-2 qo'zg'atuvchi zotiljami bo'lgan bemorlar va 94 nafar alohida O'SOK siz SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar olindi. Nazorat guruhini 60 nafar sog'lom odamlar tekshirildi.

Tadqiqot predmeti SARS-COV-2 qo'zg'atuvchi zotiljami bo'lgan bemorlarda, hamda uchbu patologiyaning O'SOK bilan qo'shib kelgan bemorlarning klinik, laborator, biokimyoviy, immunologik va molekulyar genetik tekshirish uchun venoz qoni va qon zardobi.

Tadqiqot usullari. Dissertatsiyada klinik, immunologik, molekulyar genetik, instrumental va statistik kabi analitik usullardan foydalanildi.

Ilmiy yangilik.

Ilk bor SARS-COV-2 qo'zg'atgan zotiljaming O'SOK patologiyasi bilan qo'shib kelishi alohida SARS-COV-2 qo'zg'atgan zotiljami bo'lgan bemorlarda qaraganda kasallikning og'ir kechishi va uzoq muddatli davolanishni talab qilishi isbotlangan;

O'SOK fonida SARS-COV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda limfotsitar bog'lanishning adekvat javobidan dalolat beruvchi, kasallikning og'irligini baholashda qo'shimcha mezon bo'luvchi limfotsitlar miqdorining nisbiy kamayishga moyilligi, periferik qondagi umumiy oqsil va albumin miqdori me'yordan past ekanligi, hamda MSKT da "xira shisha" simptomi aniqlangan;

O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda immunologik reaktivlikning o'ziga xos xususiyati IL-6 darajasi, ayniqsa, komorbid patologiyasi bo'lgan bemorlarda alohida SARS-CoV-2 zotiljami ($76,8 \pm 14,6$ pg/ml) ($P \geq 0,001$) bilan kasallangan bemorlardan farqli o'laroq yuqori bo'lib, $102,8 \pm 17,8$ pg/ml ni tashkil etgan;

O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'irgan bemorlarda IL-4 genining (C589T) geterozigotali CT genotipi va gomozigotali TT genotipining ($P \geq 0,001$) uchrashining past chastotasi TNF- α genining G468A polimorfizmining A alleli sog'lom odamlarga qaraganda ko'p uchrashi isbotlangan;

O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'irgan bemorlar orasida O'SOK rivojlanishida va avj olishida minor G allelini muhimligini ko'rsatuvchi IL-6 genining C174G polimorf variantlarining gomozigotli GG va geterozigotali GA ni tashishuvchanligining yuqori chastotasi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat: immunitetning zaiflashishi va CAT shkalasi bo'yicha bemorlarning hayot sifatining pasayishi o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik, bu immunitet muvozanatining nafaqat o'pkaning zararlanish darajasi bilan, balki hayot sifati ko'rsatkichlari bilan ham bog'liqligini ko'rsatgan;

Turli og'irlikdagi O'SOK fonida SARS-COV-2 zotiljami bilan og'irgan bemorlarda immun javobning har tomonlama o'rganish immun reaktivligining kombinatsiyalangan buzilishlari, shu jumladan hujayra himoya mexanizmlarining yetarli emasligi, og'ir zotiljam bilan og'irgan bemorlarda sitokinlarning yaqqol

faollashuvi, o'pka to'qimalariga katta hajmdagi zararlanish fonida adekvat gumoral immun javob mavjudligi isbotlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi ishda qo'llaniladigan nazariy yondashuv va usullarning to'g'riligi, bemorlar sonining yetarliligi, olingan natijalarni xorijiy tadqiqotlar bilan taqqoslash, olingan natijalar va xulosalarning dalillarga asoslangan tibbiyot tamoyillari bilan asoslanishi, shuningdek ularning qonuniy organlar tomonidan tasdiqlanishi, zamonaviy statistik usullardan foydalangan holda raqamli ma'lumotlarni qayta ishlash bilan asoslangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati, O'SOK fonida SARS-COV-2 qo'zg'atuvchi zotiljami bilan og'riqan bemorlarda IL-4 genining (C589T) geterozigotli CT genotipi va gomozigotali TT genotipining sezilarli darajada kam uchrashi, TNF-a geni G468A polimorfizmining A alleli va IL-6 geni C174G polimorfizmining G allelining yuqori darajada uchrashi, komorbid patologiyaning rivojlanishi va progressivlanishida ushbu allellarning muhimligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati, CAT so'rovnomasidan foydalanish O'SOK kasallikning og'irlik darajasi va hayot sifatiga ta'sirini o'z vaqtida baholashga yordam berishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilinganligi.

O'pka surunkali obstruktiv kasalligi fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda genetik va klinik-biokimyoviy xususiyatlarini aniqlash uchun olingan natijalar asosida:

“O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi fonida SARS-CoV-2 zotiljami tashxislashini takomillashtirish” (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 18.08.2022y №8 H-p/869 ma'lumotnomasi); **“SARS-CoV-2 zotiljami tashxisining klinik va immunologik xususiyatlari”** (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 18.08.2022y №8 H-p/870 ma'lumotnomasi) kabi uslubiy tavsiyanomalari tasdiqlangan. Ushbu tavsiyanomalar, SARS-COV-2 zotiljami bo'lgan bemorlarda qimmatli genetik usullar mavjud bo'lmaganda, sitokin muvozanatini erta baholash orqali o'pka surunkali obstruktiv kasalligi rivojlanishini oldini olishi mumkin.

Davolanishni takomillashtirish bo'yicha ishlab chiqilgan usullarning ilmiy natijalari sog'liqni saqlash amaliyotida, jumladan, Oqdaryo tumani tibbiyot birlashmasi va Ishtixon tumani tibbiyot birlashmasida qo'llanilgan. Shuningdek O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashning 2024 yil “22” oktabrdagi 7-sonli yig'ilish bayonnomasiga asosan Ilmiy-tadqiqot ishlari natijalarini amaliyotga tatbig'i bo'yicha xulosa olingan.

Tadqiqot natijalarini aprobatsiya qilish. Ushbu tadqiqot natijalari 3 ta xalqaro va 2 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 21 ta ilmiy ish, ikkita uslubiy tavsiyanoma 9 ta O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan doktorlik dissertatsiyalarining asosiy ilmiy natijalari (PhD) chop etilishi uchun tavsiya etilgan jurnallarda maqola, jumladan, 8 tasi respublika jurnallarida va 1 ta Scopus bazasida chop etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, to‘rt bob, xulosa, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxatidan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 114 bet.

DISSERTASINING ASOSIY MAZMUNI

Dissertatsiyaning **Kirish** qismida o‘tkazilgan tadqiqotning dolzarbligi va dolzarbligi, tadqiqotning maqsadi va vazifalari asoslantirilgan, tadqiqot ob‘ekti va predmetining tavsifi berilgan, dissertatsiya ishining O‘zbekiston Respublikasi fan va yangi texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo‘nalishlariga muvofiqligi ko‘rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon etilgan, tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati va amaliyotga joriy etilishi, nashr etilgan ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi haqida ma‘lumot berilgan.

Dissertatsiyaning birinchi "Tibbiyotda yangi SARS-CoV-2 koronavirus infeksiyasi muammolari" bobida to‘rtta kichik bo‘limdan iborat adabiyotlar sharhi taqdim etilgan bo‘lib, unda SARS-CoV-2 zotiljaming zamonaviy tushunchalari haqida ma‘lumotlar keltirilgan, SARS-CoV-2 zotiljaming rivojlanishining turli etiopatogenetik omillari, shuningdek davolashning zamonaviy jihatlari keltirilgan.

Dissertatsiyaning ikkinchi "**O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami o‘tkazgan bemorlarning klinik va biokimyoviy xususiyatlari**" nomli bobida klinik, laboratoriya va funksional tadqiqot usullarini o‘tkazish texnikasi batafsil tavsiflangan, tekshirilgan bemorlarning umumiy tavsifi bo‘yicha ma‘lumotlar keltirilgan.

Tadqiqotga O‘SOK fonida SARS-Cov-2 qo‘zg‘atuvchi zotiljam bilan kasallangan 96 nafar va O‘SOK siz SARS-Cov-2 zotiljami bilan kasallangan 94 nafar bemor kiritilgan. Nazorat guruhi 60 nafar nisbattan sog‘lom xoxlovchilar tashkil etdi. Ushbu bemorlarga klinik, funksional, biokimyoviy, immun va genetik tadqiqotlar o‘tkazildi. Tekshiriluvchilarning o‘rtacha yoshi $61,8 \pm 1,2$ yoshni tashkil etdi.

Kuzatuv davomiyligi 4-5 haftani tashkil etdi. Barcha klinik, funksional, laborator, genetik va immunologik ma‘lumotlar O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar o‘rtasida qiyosiy jihatdan baholandi.

Bemorlarning hayot sifatini baholash uchun O‘SOK CAT klinik so‘rovnomasidan foydalangan. Bemor ushbu so‘rovnomaning oxirgi 7 kun ichida umumiy holatiga qarab to‘ldiradi. Anketa nafas yetishmovchiligi belgilarini va O‘SOKning og‘irlik darajasini aniqlash uchun mo‘ljallangan, so‘rovnoma jami o‘nta savoldan iborat.

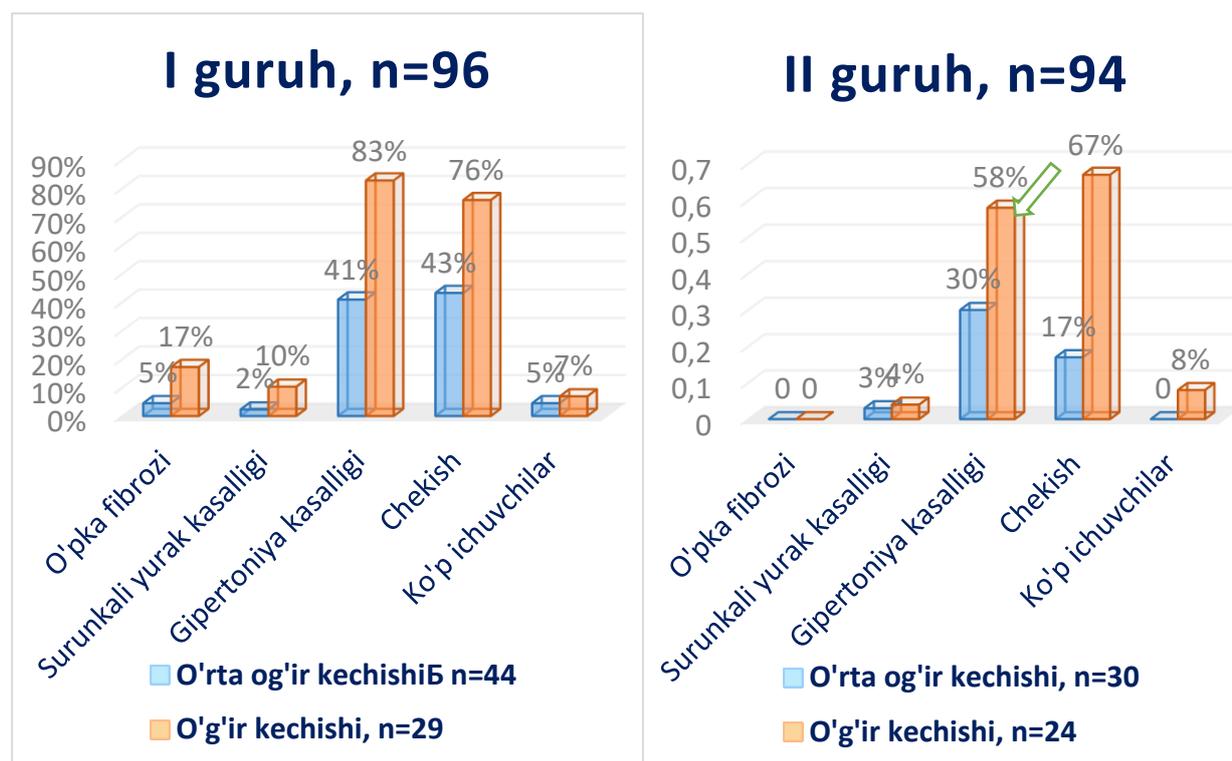
O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan va izolyastiyalangan SARS-CoV-2 zotiljamida immunitet holatining rolini o‘rganish uchun IgM va IgG, shuningdek qon zardobidagi yallig‘lanishga qarshi sitokinlar fermentga bog‘liq immunosorbent tahlili (Elisa) usuli bilan amalga oshirildi. **Genetik tadqiqotlar** O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Respublika ilmiy-amaliy tibbiyot gematologiya markazining molekulyar genetika laboratoriyasida, test sinov tizimlari to‘plamidan foydalangan holda polimeraza zanjiri reaksiyasi (PCR)

usulida o‘tkazildi. Tadqiqotning bevosita natijalari klinik muvaffaqiyatni baholash orqali tahlil qilindi. Kasallikning og‘irligi va natijasi modellarini yaratishda, eng kichik kvadratlar usuli yordamida, ularning samaradorligi sharti t-mezoniga ko‘ra $p < 0,05$ darajasidan past bo‘lmagan model parametrlariga qo‘yildi. Ma’lumotlarni saqlash va dastlabki ishlov berish Microsoft Excel 2010 ma’lumotlar bazasida Statistika 10 dasturi yordamida amalga oshirildi.

Ma’lumotlar quyidagicha ifodalangan: o‘rtacha (M) \pm standart og‘ish (m). Taqsimot turiga qarab doimiy qiymatlar orasidagi farqning statistik ahamiyatini aniqlash uchun t-styudent (me’yoriy taqsimot) va Kolmogorov-Smirnov, (normativ bo‘lmagan taqsimot) U- mezonining Mann-Uitni mezonlari ishlatilgan.

Ma’lumotlar quyidagi shaklda ifodalangan: Hardi-Vaynberg ekvivalent taqsimotining nazariy jihatdan kutilgan genotip chastotasining empirik taqsimotga muvofiqligi χ^2 mezoni yordamida baholandi. Farqlarning statistik ishonchligi uchun $p < 0,05$ qabul qilindi.

Uchinchi, "**Tadqiqotimiz natijalari**" bobi 3 ta kichik bo‘limdan iborat. "**O‘pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bilan og‘rigan bemorlarda SARS-CoV-2 virusining klinik xususiyatlari**" kichik bo‘limida O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og‘rigan bemorlarni klinik o‘rganish natijalari batafsil bayon etilgan.



1-rasm. O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljami bilan og‘rigan bemorlarda komorbid kasalliklar va xavf omillari

Tadqiqotning dastlabki bosqichida o‘pka fibrozi, surunkali yurak kasalliklari, gipertoniya kasalligi kabi komorbid kasalliklar va chekish, ekzogen omillar kabi xavfli odatlar tarqalishi tahlili o‘tkazildi.

Klinik tahlil shuni ko'rsatdiki, birinchi guruh bemorlari orasida balg'amli yo'tal bemorlarning 86.5% da, ikkinchi guruh bemorlarida esa balg'amsiz yo'tal 77.6% (P=0.001) kuzatildi. O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda shilliq-yiring balg'amli yo'tal bemorlarning 57.8%da, SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda esa 64.3% da shilliq balg'am aniqlangan. Nafas qisilishi belgilarini o'rganish shuni ko'rsatdiki, qo'shma patologiyasi bo'lgan bemorlar orasida tez-tez (92.7%) ekspirator nafas qisilishi belgilari aniqlangan (P<0.001). O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda febril harorat 51% da, alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda esa 90,4% da subfebril harorat kuzatildi (P=<0.001).

Shunday qilib, bizning klinik tadqiqotlarimiz shuni ko'rsatdiki, O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljaming komorbid patologiyasi bo'lgan bemorlarda asosiy kasallikning kechishi og'irroq bo'lib, uzoq davolanishni talab qiladi va shifoxonada davolanishning o'rtacha davomiyligi 10±2,1 kuni tashkil etdi. COVID-19 da esa izolyatsiya qilingan davolash usulining o'rtacha davomiyligi 8,6±1,7 kuni tashkil qiladi.

1-jadval

Tadqiqot o'tkazilayotgan guruhlarining klinik tasnifi

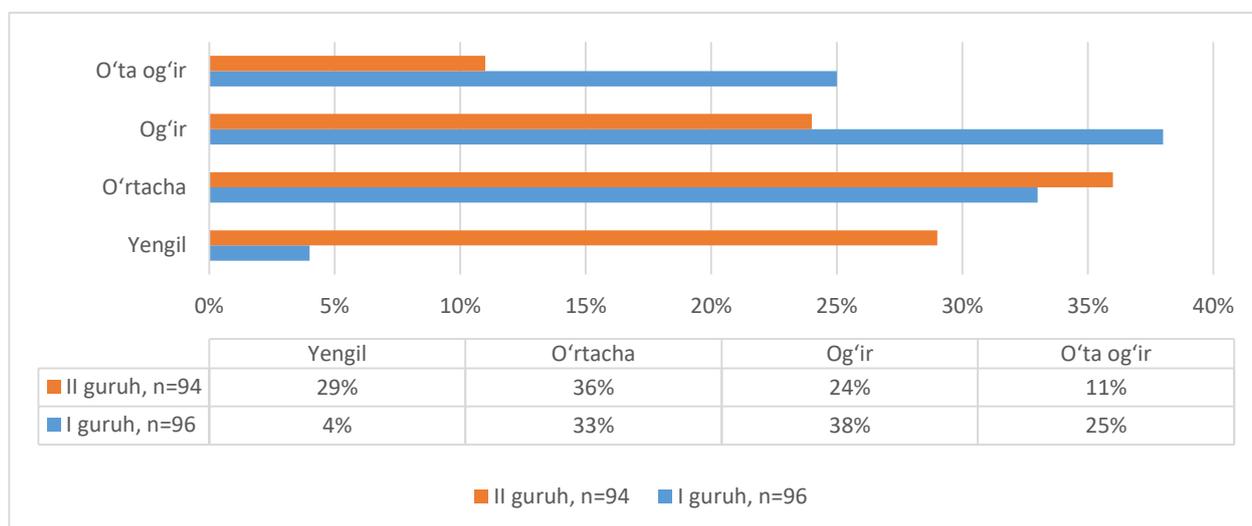
Simptomlar		I guruh, n=96	II guruh, n=94	P-value
		abs. %	abs. %	
Yotal	Balg'amsiz	13 (13,6%)	73 (77,7%)	0,001
	Balg'amli	83 (86,5%)	14 (14,9%)	0,001
	Yo'q	-	7 (7,4%)	0,02
Balg'am	shilliq	16 (19,3%)	9 (64,3%)	<0,001
	shilliq - yiringli	48 (57,8%)	4 (28,6%)	0,104
	yiringli	19 (22,9%)	1 (7,1%)	<0,001
	Qon tupurush	5 (5,2%)	2 (2,1%)	0,260
Hansirash	Bor	89 (92,7%)	68 (72,3%)	<0,001
	Yo'q	7 (7,3%)	26 (27,7%)	<0,001
Qaltirash	Bor	52 (54,2%)	76 (80,9%)	<0,001
	Yo'q	44 (45,8%)	18 (19,1%)	<0,001
t°C oshishi	Subfebril	47 (49%)	85 (90,4%)	<0,001
	Febril	49 (51%)	9 (9,6%)	<0,001
Auskultativ belgilar	Vezikulyar nafasning susayishi	96 (100%)	92 (97,9%)	0.485
	Quruq xirillashlar	82 (85,4%)	2 (2,13%)	0.021
	Nam xirillashlar	68 (70,8%)	76 (80,8%)	0.095
	Krepitasiya	28 (29,2%)	18 (19,1%)	0.039
Sp O ₂		79,07±4,98	84,93±2,96	<0.001

“O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bo'lgan bemorlarda COVID-19 virusining laborator xususiyatlari” nomli ikkinchi kichik bo'limda SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda qonning biokimyoviy ko'rsatkichlari norma chegarada yoki normaning pastki chegarasiga yaqin edi. O'SOK fonida SARS-CoV-

2 zotiljami holatida biokimyoviy ko'rsatkichlarning yaqqol o'zgarishlari e'tibor bilan ko'rib chiqishni talab qiladi. Ayniqsa, umumiy oqsil, albumin periferik qonda normal chegaralarda bo'lib, SARS-CoV-2 zotiljami ko'rsatkichlardan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qiladi. Og'ir O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'riqan bemorlarda fibrinogen D-dimer va ferritin darajasi sezilarli darajada yuqori edi. Bemorlarning ikkala guruhidagi protrombin indeksi normal qiymatlardan sezilarli darajada farq qilmadi ($p \geq 0,05$).

Kuzatilgan immunologik reaktivlik birinchi guruhdagi (O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami) limfotsitlarning nisbiy sonining pasayish tendentsiyasini ko'rsatadi, bu komorbid holatlari bo'lgan bemorlarda limfositlar darajasining adekvat javobini ko'rsatadi. Ushbu tendentsiya taniqli parametrlar bilan birga kasallikning og'irligini baholashda qo'shimcha mezon bo'lishi mumkin.

Uchinchi kichik bo'lim "**O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bo'lgan va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda instrumental tekshirish natijalari**". Ushbu kichik bo'limda O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarning ko'pchiligida multispiralli kompyuter tomografiyasi (MSKT) yordamida patologik jarayonning lokalizatsiyasi o'rganildi. MSKT natijalari shuni ko'rsatdiki, ikkala guruhda ham virusli etiologiyali zotiljami ehtimoli birinchi guruhning 45,8 foizida va ikkinchi guruhning 44,7 foizida yuqori bo'lgan. Birinchi guruhdagi bemorlarning 33,3 foizida va ikkinchi guruhning 31,9 foizida diffuz lokalizatsiyasi kuzatilgan va barcha hollarda ular bir xil bo'lgan, birinchi guruh bemorlarining 20,9 foizi va ikkinchi guruhning 23,4 foizida esa har ikki tomonning lokalizatsiyasining o'zgarishlari kuzatildi.



2-rasm. MSKT natijalari asoslanib og'irlik darajasini aniqlash.

Biz o'rgangan guruhlar orasida aniqlangan o'zgarishlar darajasiga qarab MSKT natijalarini tasniflashda, O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'riqan bemorlar orasida bemorlarning ko'pchiligida KT-3 va KT-4 o'zgarishlari aniqlandi va mos ravishda 38% va 25,0% ni tashkil etdi. Izolyatsiyalangan SARS-

CoV-2 zotiljami bo‘lgan bemorlar orasida bu raqamlar mos ravishda 24% va 11% ga teng edi (2-rasm).

Biz o‘rgangan bemorlar orasida o‘pka zararlanishining og‘irlik darajasini baholashda asosiy guruhdagi bemorlarning 4% va ikkinchi guruhdagi 29% da yengil daraja ya’ni hajmi 3 sm gacha bo‘lgan va maksimal diametrli uchta mahalliy patologik maydonga ega bo‘lgan “xira oyna” aniqlandi. O‘pka parenximasining 25-50% gacha ba’zi joylarida muzli shisha konsolidatsiyasi va infiltrativ o‘zgarishlar tipidagi 3 dan ortiq zichlashish maydonlari va maksimal diametri 3 sm dan ortiq bo‘lgan muzli shisha, birinchi guruhning 33% va ikkinchi guruhning 36% da qayd etilgan

Taqdim etilgan ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar orasida zotiljamning og‘ir va o‘rtacha og‘ir belgilari bo‘lgan bemorlar sezilarli darajada ko‘proq ($P \geq 0,001$).

Dissertatsiya ishining to‘rtinchi "**O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljaming rivojlanishida immun javob molekularining roli**" bobi uchta kichik bo‘limdan iborat. "**O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va alohida SARS-CoV-2 zotiljami rivojlanishida immunitet holati tahlili**" nomli birinchi kichik bobida SARS-CoV-2 zotiljami shakllanishi va O‘SOK bilan qo‘shilib kelgandagi immunologik ko‘rsatkichlari batafsil ko‘rib chiqildi. Biz tomondan IL-6, IgM va IgG kabi immunologik ko‘rsatkichlar o‘rganildi. Ma’lumotlar kasalxonaga yotqizilganidan keyin birinchi kuni va 10-kunida olindi.

2-jadval.

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami (I guruh) va SARS-CoV-2 zotiljami (II guruh) bilan kasallangan bemorlarda gumoral immunitet indekslarining dinamikasi

Tekshirilgan bemorlar (n=190) (M±m)		Immunoglobul in M, g/l	Immunoglobul in G, g/l	IL-6, pg/ml
I guruh (n=96)	1-sutka	1,01±0,27	10,87±0,45*	102,8±17,8
	10- sutka	1,12±0,23	14,42±0,57*	54,2±7,7
II guruh (n=94)	1- sutka	0,96±0,08	11,12±1,2	76,8±14,6
	10- sutka	1,07±0,15	11,89±1,38	34,8±6,9
Nazorat guruhi (n=60)		0,14±0,02	4,74±0,82	14,6±2,92

Eslatma: * - nazorat guruhi bilan statistik jihatdan muhim farq ($p < 0,05$)

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljaming immunologik holati o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash uchun CAT shkalasi bo‘yicha hayot sifatiga qarab, biz yallig‘lanish sitokini IL-6 va immunoglobulinlar IgM, IgGning o‘rtacha ko‘rsatkichlarini o‘rganib chiqdik. CAT testi, ma’lumotlar 3-jadvalda keltirilgan.

Shunday qilib, taqdim etilgan ma’lumotlar immunitetning zaiflashishi va CAT shkalasi bo‘yicha bemorlarning hayot sifatining pasayishi o‘rtasidagi to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlikni ko‘rsatdi, bu immunitetning nomutanosibliqi nafaqat o‘pkaning

shikastlanish darajasi bilan, balki hayot sifati ko'rsatkichlari bilan ham bog'liqligini ko'rsatadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, turli og'irlikdagi O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bo'lgan va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda immunitet reaksiyasining turli qismlarini har tomonlama o'rganish immunitet reaktivligining kombinatsiyalangan buzilishlari, shu jumladan hujayra himoya mexanizmlarining yetarli emasligini, og'ir zotiljam, o'pka to'qimalarining katta hajmdagi zararlanishi (kasallikning o'ninchi kunida ham IL-6 darajasining doimiy o'sishi) bo'lgan bemorlarda aniq sitokin faollashuvi fonida gumoral immun javob adekvat ekanligini ko'rsatdi.

O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljamida aniqlagan immunologik parametrlar dinamikasi, sitokin regulyatsiyasining buzilishi fonida bakterial agentlar keltirib chiqaradigan yaqqol infeksiyaga chalingan bemorlarda Th1 yo'li bo'ylab immun javob faollashishini aytishga imkon beradi. Tadqiqot natijalari, shuningdek, immun reaksiyasining turli xil buzilishlarining patogenezida interleykinlarning dominant rolini tasdiqlaydi.

3-jadval.

CAT test ko'rsatkichlariga qarab, O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarning immunologik parametrlari

Immunologik ko'rsatkichlar		IgM, г/л 0,4-2,3	IgG, г/л 7-16	IL-6, пг/мл 0-7
Yengil	I guruh (n=96)	0,96±0,05	11,4±1,4	92,4±6,1
	II guruh (n=94)	0,88±0,1	11,8±1,1	82,8±5,2
O'rta og'ir	I guruh (n=96)	1,01±0,3	11,1±1,5	96,0±4,4
	II guruh (n=94)	0,94±0,1	11,4±1,9	94,7±3,8
Og'ir	I guruh (n=96)	1,06±0,2	11,12±1,6	102,4±7,6
	II guruh (n=94)	1,02±0,1	11,16±1,3	98,8±4,1
O'ta og'ir	I guruh (n=96)	1,18±0,2	10,3±1,4	108,1±6,3
	II guruh (n=94)	1,12±0,1	10,8±1,2	104,1±6,1

“O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami rivojlanishida ba'zi nomzod genlar assotsiatsiyasining tahlili” ikkinchi kichik bo'limida TNF- α (468G-A rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) kabi yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi sitogenlarning molekulyar genetik tadqiqotlari batafsil tavsiflangan.

Ushbu tadqiqotning maqsadi O'zbekiston Respublikasi hududida yashovchi fuqarolarda O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami rivojlanishi va progressivlanishida yuqoridagi genlarning polimorf variantlari bog'lanishini aniqlashdan iborat edi.

Biz o'rgangan nomzod genlarning polimorfizmi O'SOK va SARS-CoV-2 zotiljami kabi holatlarning rivojlanishi, shuningdek ularning kombinatsiyasi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash uchun biz genotip va allel chastotalarining bemorlar guruhlar va sog'lom shaxslar o'rtasida taqsimlanishining qiyosiy tahlilini o'tkazdik.

Tadqiqot 190 nafar bemorni qamrab oldi, ulardan 96 nafar bemorda O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami patologiyasi va 94 nafar bemorda izolyatsiyalangan COVID-19 mavjud edi, nazorat guruhi 60 nafar nisbattan sog‘lom odamlardan iborat edi. Ushbu lokuslar bo‘yicha natijalar 4 va 5-jadvallarda keltirilgan.

4-jadval.

O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda TNF-a (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) polimorfizmining allel chastotalarini taqsimlash.

Allel	Chastota (%)		χ^2	P-value	OP	Pastki chegarasi 95% SI	Yuqori chegarasi 95% SI
	I guruh (n=96)	Nazorat guruhi (n=60)					
TNF-α (G468A, rs1800629)							
G	59,5	83,3	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46
A	40,5	16,7	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
IL-4(C589T, rs1800629)							
C	44,0	66,7	17,13	0,031	1,018	0,981	1,218
T	56,0	33,3	11,32	0,715	1,541	0,995	1,913
IL-6 (C174G, rs1800795)							
C	36,9	65,5	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
G	63,1	34,5	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46

4-jadval O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bemorlari orasida TNF-a genining G468A polimorfizmining A alleli sog‘lom odamlarga qaraganda 23,8% ko‘proq tarqalganligini ko‘rsatadi. O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og‘rigan bemorlar guruhida IL-4 geni C589T polimorfizmining T alleli 56,0% ni tashkil etgan bo‘lsa, nazorat guruhida T alleli bemorlarning 33,3 foizida topilgan. IL-6 genining C174G polimorfizmini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og‘rigan bemorlarda C asosiy allelning paydo bo‘lish chastotasi 36,9%, nazorat guruhida - 65,5%, O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljamidagi kichik G alleli nazorat guruhida mos ravishda 63,1% va 34,5% ni tashkil etdi.

Izolyatsiyalangan SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda TNF-a genining 468G-A polimorfizmini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, bemorlarning 28,7% A mutant alleliga ega. IL-4 genining T mutant allelining paydo bo‘lishi chastotasi (C/T 589) SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda 39,8% ni tashkil etgan bo‘lsa, nazorat guruhida bu 33,3% shaxslar orasida kuzatilgan. SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda asosiy allel C ning paydo bo‘lish chastotasi 51,9% va kichik allel 48,1% ni tashkil etgan bo‘lsa, nazorat guruhida C va G allelining paydo bo‘lish chastotasi mos ravishda 65,5% va 34,5% ni tashkil etdi.

TNF-a genining (468G-A, rs1800629), IL-4 genining (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) polimorfik variantlarini O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bemorlarida va sog‘lom odamlarda taqsimlanishida qiziqarli faktlar aniqlandi: O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda TNF-a genining (468G-A) mutant gomozigotali AA genotipi paydo bo‘lish

chastotasi 16,7% ni tashkil etdi, bu sog‘lom odamlardan farqli o‘laroq 7,2% ga ortiq, yoki GA geterozigotali genotipining chastotasi nazorat guruhining 33,3% ga yuqori bo‘lgan, bu O‘SOK va uning fonida SARS-CoV-2 zotiljami kabi holatlarning rivojlanishini bashorat qilishi mumkin.

5-jadval.

COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va sog‘lom odamlarda TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) polimorfizmining allel chastotalarini taqsimlash

Allel	Chastota (%)		χ^2	P-value	OP	Pastki chegara 95% SI	Yuqori chegara 95% SI
	II guruh (H=94)	Nazorat guruhi (H=60)					
TNF-α (468G-A, rs1800629)							
G	71,3	83,3	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46
A	28,7	16,7	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
IL-4(C/T 589, rs1800629)							
C	60,2	66,7	17,13	0,031	1,018	0,981	1,218
T	39,8	33,3	11,32	0,715	1,541	0,995	1,913
IL-6 (C174G, rs1800795)							
C	51,9	65,5	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
G	48,1	34,5	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46

IL-4 genining C/T 589 polimorfik variantlarini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, O‘SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og‘rigan bemorlarda IL-4 genining geterozigot genotipi CT (C589T) ($p \geq 0,001$) va IL-4 genining TT homozigot genotipi (C589T) ($p \geq 0,001$) nazorat guruhiga sezilarli darajada tez-tez uchraydi. Bizning tadqiqotimiz SARS-CoV-2 zotiljami belgilarining namoyon bo‘lishida sitozin lokusini timin bilan almashtirish muhimligini ko‘rsatadi.

Keyinchalik, IL-6 genining (C174G) genotiplarining paydo bo‘lish chastotasi o‘rganildi. Tadqiqotimiz natijalari interleykin-6 ishlab chiqarish uchun mas‘ul bo‘lgan 174-pozitsiyada guaninni (G) almashtirish muhimligini ko‘rsatdi. IL-6 genining gomozigotli mutant GG genotipining tashuvchilari nazorat guruhiga qaraganda 23,7% ko‘proq, geterozigot CG genotipining tashuvchilari esa sog‘lom odamlardan farqli o‘laroq 9,6% ko‘proq edi.

TNF- α genining mutant gomozigotli AA genotipi (468G-A) ning SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda paydo bo‘lish chastotasi 9,2% ni tashkil etgan bo‘lsa, nazorat guruhida bu bemorlarning 9,5 foizida, ya‘ni SARS-CoV-2 zotiljami ning rivojlanishida statistik ahamiyatga ega emas edi. Biroq, TNF- α genining (468G-A) geterozigotali GA genotipining paydo bo‘lish chastotasi buning aksini ko‘rsatadi va SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarning 38,9 foizida, nazorat guruhida esa sog‘lomlarning 14,3 foizida topilgan bo‘lib, bu munozarali masala bo‘lib qolmoqda.

IL-4 genining C/T 589 polimorfik variantlarini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, SARS-CoV-2 zotiljami bilan og‘rigan bemorlarda IL-4 (C589T) genining geterozigot genotipi tez-tez uchraydi va 38,9% ni tashkil qiladi va nazorat guruhiga

nisbatan IL-4(C589T) genining TT gomozigot genotipi mos ravishda 33,3% va 16,7% ni tashkil qildi.

Keyinchalik, IL-6 genining (C174G) genotiplarining paydo bo'lish chastotasi o'rganildi. IL-6 genining gomozigotli GG genotipining tashuvchilari nazorat guruhiga qaraganda 18,0% ko'proq bo'ldi.

Biz o'rganigan genlarning polimorfizmining O'SOK va SARS-CoV-2 zotiljami komorbid kechishi, shuningdek, izolyatsiyalangan SARS-CoV-2 zotiljami kechishi bilan bog'liqligini aniqlash uchun biz o'rganilayotgan bemorlarning ikki guruhi o'rtasida allel va genotiplarning paydo bo'lish chastotasini solishtirishga qaror qildik.

TNF-a genining 468G-A polimorfizmining SARS-CoV-2 zotiljami va O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar guruhlari o'rtasida chastota taqsimoti mutant gomozigot AA genotipi O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda 7,5% ko'proq tarqalganligini ko'rsatdi. O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda GA geterozigot genotipining paydo bo'lishi 8,7% ga yuqori bo'lgan, bu O'SOK rivojlanishida kichik A allelni tashuvchanligining muhimligini ko'rsatadi.

IL-4 genining C/T 589 polimorfizmining SARS-CoV-2 zotiljami va O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar guruhlari o'rtasida chastota taqsimoti shuni ko'rsatdiki, O'SOK fonida COVID-19 bilan og'rikan bemorlar orasida mutant gomozigotali genotip TT 37,7%da tashkil qildi, izolyatsiyalangan SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlar orasida bu ko'rsatkich 20,4%ni tashkil etdi.

IL-6 genining C174G polimorf variantlari chastotasining tarqalishini o'rganishda O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda gomozigotli GG genotipining tashilishi 5,7% ga va geterozigotali genotipning tashilishi 10,9% ga ko'p ekanligi aniqlandi. O'SOK kabi birga keladigan holatlarning rivojlanishi va progressivlanishida kichik G allelni tashuvchanligining muhimligini ko'rsatadi.

“Ba’zi nomzod genlarning O’SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljami rivojlanishining klinik va laborator ko’rsatkichlari bilan bog’liqligi” kichik bo'limida O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljaming TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) genlarining polimorfik variantlariga qarab klinik va laborator kechishining o'zaro bog'liqligini aniqlash vazifasi qo'yilgan.

TNF- α genining 468G-A lokusining G allelni tashuvchilarda yallig'lanish jarayonining rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlash uchun biz O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljamida ba'zi immunoglobulinlarning, shuningdek, yallig'lanish sitokini IL-6 ning o'rtacha qiymatini o'rgandik. Ko'rinib turibdiki, O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda, yallig'lanish sitokini IL-6 darajasi TNF-a genining gomozigotli mutant AA genotipiga ega bo'lgan bemorlarda gomozigot GG va geterozigot GA bo'lgan bemorlarga qaraganda statistik jihatdan yuqori bo'lgan. Xususan, IL-6 genining C174G polimorfizmida (rs1800795) gomozigotli GG genotipini tashuvchilar orasida ham O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan

kasallangan bemorlarda, ham SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda interleykin-6 darajasi sezilarli darajada yuqori bo'lgan.

TNF-a (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629)ning polimorfik variantlariga qarab, O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va alohida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlarda o'pka parenximasining zararlanish darajasi IL-6 (C174G, rs1800795) O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan va COVID-19 bilan kasallangan bemorlar orasida mos ravishda 5 (11,9%) va 5 (9,26%), shuningdek, 6 ta (14,29%) geterozigotali CG genotipining tashuvchisi ekanligini ko'rsatdi. O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda IL-6 genining 6 (11,11%) gomozigotali GG (C174G, rs1800795) o'pka parenximasi 50-75% oralig'ida zarar ko'rgan. Shuningdek, TNF-a genining (G468A, rs1800629) gomozigotli GG genotipini tashuvchilar orasida COVID-19 + O'SOK bilan og'rikan bemorlarda o'pka parenximasi 50-75% oralig'ida shikastlangan, bu 6 (14,29%) nafar bemorlar orasida sodir bo'lgan. Bizning natijalarimiz o'pka parenximasining zararlanish darajasi va biz o'rgangan genlarning polimorfizmi o'rtasidagi mumkin bo'lgan bog'liqlikni ko'rsatadi.

TNF-a (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629) ning polimorfik variantlariga qarab, O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami va SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda CAT test shkalasi bo'yicha so'rov o'tkazishda, IL-6 genlari (C174G, rs1800795) TNF-a genining (G468A, rs1800629) gomozigotli GG genotipining tashuvchisi COVID-19 bilan kasallangan 10 (18,52%) nafar bemorlarning holati o'rtacha deb baholanganligi aniqlandi, TNF-a genining (G468A, rs1800629) 7 (19,85%) nafar bemorida geterozigot genotipli GA, CAT testi natijalariga ko'ra, holat o'rta og'ir deb baholanadi. Gomozigotli GG genotipidagi O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan 6 (14,29%) nafar bemor va IL-6 geni (C174G, rs1800795) geterozigotli CG genotipi bo'lgan 5 (11,9%) nafar bemorning ahvoli CAT testi natijalariga ko'ra og'ir deb baholandi.

Molekulyar genetik tadqiqot natijalari TNF-a genining polimorf lokusi G468A (rs1800629) ning o'zbek populyatsiyasida O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljamiga irsiy moyillikni shakllantirishdagi ahamiyatini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, o'zbek millatiga mansub shaxslarda O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami kasalliklarining xavfining ortishi belgilari TNF-a genotipi (A468A) va -468A alleli, pasaytirilgan xavf belgilari TNF-a (G468G) genotipi va -468G alleli ekanligini ko'rsatadi.

XULOSA

1. O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlar orasida balg'amli yo'tal 86,5% bemorlarda, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda esa 77,6% balg'amsiz yo'tal ($P=0,238$). O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'rikan bemorlar orasida shilliq-yiringli balg'am bemorlarning 56,25%, SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda esa 44,7% ni shilliq tashkil etdi. Nafas qisilishi belgilarini o'rganish shuni ko'rsatdiki, komorbid patologiyasi bo'lgan bemorlarda ekspirator nafas qisilishi belgilari statistik jihatdan sezilarli

darajada tez-tez aniqlangan (92.7%) ($P < 0,001$) O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'riqan bemorlarda febril harorat bemorlarning 51% da, SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda esa febril harorat 9.6% ni tashkil etdi.

2. O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda periferik qondagi umumiy oqsil va albumin miqdori me'yordan past ekanligi aniqlandi. IL-6 darajasi, ayniqsa, komorbid patologiyasi bo'lgan bemorlarda izolyatsiyalangan SARS-CoV-2 zotiljami ($76,8 \pm 14,6$ pg/ml) ($P \geq 0,001$) bilan kasallangan bemorlardan farqli o'laroq yuqori bo'ldi va $102,8 \pm 17,8$ pg/ml ni tashkil etdi. Fibrinogen miqdori me'yordan yuqori bo'lib, $7,6 \pm 3,1$ g/l ni tashkil etdi, bu o'z vaqtida tashxis qo'yish va hamroh kasallik bilan og'riqan bemorlarni davolashni talab qiladi.

3. O'SOK fonida SARS-CoV-2 zotiljami bilan og'riqan bemorlarda o'pkaning jiddiy zararlanishi bemorlarning ko'pchiligida KT-3 va KT-4 dagi o'zgarishlari aniqlandi va bu o'zgarishlar mos ravishda 38% va 25% ni tashkil etdi. Izolyatsiyalangan SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda bu ko'rsatkichlar mos ravishda 24% va 11% ni tashkil etdi.

4. Yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi genlar, yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi sitokinlar polimorfizmi genotiplari va allellarining chastota taqsimoti tahlili TNF-a genining G468A polimorfizmining mutant allel A paydo bo'lishining yuqori chastotasini ko'rsatdi (40,5%), IL-4 genining C589T polimorfizmining alleli T (56,0%), shuningdek, O'SOK bilan birga keladigan kasallik SARS-CoV-2 zotiljami bilan kasallangan bemorlarda IL-6 genining C174G (63,1%) polimorfizmi alleli kasallikning og'ir kechishini rag'batlantiradi.

5. CAT so'rovnomasidan foydalanilganda, SARS-CoV-2 zotiljami erta diagnostikasi va qiyosiy tashxislash omillari ochilgan, o'pka surunkali obstruktiv kasalligi va SARS-CoV-2 kombinatsiyasi aniqlandi. SARS-CoV-2 zotiljami alohida kechishi bilan taqqoslaganda, O'SOK +SARS-CoV-2 zotiljami bo'lgan bemorlar hayot sifati pasayadi ($p < 0,001$), bu bemorlarda klinik belgilarida ham, laboratoriya ko'rsatkichlarida ham kasallikning og'ir darajali kechishi tasdiqlangan, erta o'lim holatini kamaytirish uchun nazoratno oshirish va davolanishni o'z vaqtida boshlash talab qilinadi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD 04/30.09.2020 Tib 123.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ХАЙДАРОВА ДИЛРАБО ДАВРОНОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПНЕВМОНИИ
SARS-COV-2 НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

Самарканд - 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей Аттестационной Комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.4.PhD/Tib1507.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском Университете.
Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-странице Научного совета (www.urgfiltma.uz) и информационно-образовательном портале «Ziyounet».

Научный руководитель:	Ташкенбаева Элеонора Негматовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Ахмедова Нилуфар Шариповна доктор медицинских наук, доцент Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский Педиатрический Медицинский институт

Защита диссертации состоится “___” _____ 2024 года в ___ на заседании ученого совета Ph.D.04/30.09.2020.Тиб.123.01 при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии (Адрес: 220100, Хорезмская область, г. Ургенч, ул. Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № ___). Адрес: 220100, Хорезмская область, г. Ургенч, ул. Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Автореферат диссертации разослан “___” _____ 2024 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от “___” _____ 2024 года).

Р.Ю.Рузибаев

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

З.Ф.Джуманиязова

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

Р.Б.Абдуллаев

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день остается одной из актуальных вопросов в глобальном общественном здравоохранении. Проблема ХОБЛ отражена в глобальном плане действий Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними. На повестке дня Организации Объединенных Наций (ООН) стоит одна из глобальных задач – снижение преждевременной смертности от НИЗ на 25%.⁸

Появление новой коронавирусной инфекции вызвало особую озабоченность из-за ее вклада в рост смертности от данной патологии, включая коморбидные инфекции нижних дыхательных путей. Хотя около 80% пациентов имеют легкую форму SARS-CoV-2, заболевание может иметь серьезные последствия. Новая коронавирусная инфекция особенно опасна для людей, имеющих один или несколько факторов риска развития ее тяжелого течения, то есть тяжелой внебольничной пневмонии.

Современные аспекты развития системы здравоохранения в нашей стране включают множество мероприятий, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с респираторными заболеваниями и связанными с ними патологическими состояниями путем внедрения передовых технологий интенсивной терапии. В стратегию развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы по семи приоритетным направлениям включены задачи повышения качества квалифицированных медицинских услуг населению⁹.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение генетической основы COVID-19. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой проблему для глобального здравоохранения. С момента начала вспышки число подтвержденных случаев заболевания превысило 704 миллионов, при этом во всем мире погибло более 7 миллиона человек.¹⁰ Благодаря мерам общественного здравоохранения, направленным на сдерживание распространения заболевания, несколько стран столкнулись с кризисом доступности отделений интенсивной терапии. В настоящее время ведутся масштабные работы по выявлению нуклеотидных последовательностей коронавируса SARS-CoV-2, который является этиологическим агентом SARS-CoV-2. Глобальное секвенирование тысяч вирусных геномов выявило множество общих генетических вариантов, что позволяет отслеживать эволюцию SARS-CoV-2 и отслеживать его распространение с течением времени. Понимание современной эволюции SARS-CoV-2 необходимо не только для ретроспективного анализа

⁸[https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

⁹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

¹⁰ <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/geography/>

распространения новой коронавирусной инфекции, но и для разработки подходов к терапии и профилактике SARS-CoV-2.

Диссертационная работа в определенной степени соответствует задачам, определенным в Указах Президента Республики Узбекистан УП № 4947 о Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы от 7 февраля 2017 года; УП № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» в решениях Президента Республики Узбекистан от 8 декабря 2018 года; УП № 4191 от 3 февраля 2019 года – «О мерах по усовершенствованию систему специализированной фтизиатрической и пульмонологической помощи»; ПП № 4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предотвращению распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан»¹¹ и другие нормативные документы, принятые в этой сфере, помогут решить данную проблему.

Эти данные делают актуальным исследование, направленное на раскрытие взаимосвязи между различными патогенетическими звеньями в формировании и прогрессировании SARS-CoV-2 пневмонии протекающей на фоне хронической обструктивной болезни легких для разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая исследовательская работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Результаты исследований, проведенных к настоящему времени в мировом масштабе, показали, что COVID-19 стал третьей по значимости причиной смертности в 2020 году после болезней сердца и рака, при этом погибло более 3 млн человек. Пандемия коронавирусной инфекции потенцировано проведение большого числа исследований в мире в области этиопатогенеза, клинико- иммунологических и генетических проявлений COVID-19. Согласно анализу Stokes et al., процент пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, был в 6 раз выше у пациентов с ранее имеющиеся коморбидными заболеваниями, (45,4% против 7,6%), которые были зарегистрированы. В исследовании также сообщалось, что процент пациентов, скончавшихся от этого заболевания, был в 12 раз выше у лиц с ранее существовавшими заболеваниями, чем у тех, у кого их не было (19,5% против 1,6%).

Показано, что генетическая восприимчивость и воспалительные цитокины ассоциированы с ОРДС. Более 40 генов, особенно ACE2, IL10, TNF и VEGF, тесно связаны с развитием ОРДС¹². Продемонстрировано, что

¹¹ ПП № 4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предотвращению распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан»

¹² Meyer N.J., Christie J.D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34 (4): 459–474. DOI: 10.1055/s-0033-1351121

повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6) IL-8 в крови связаны с неблагоприятным исходом ОРДС¹³

Обзор 60 источников литературы посвящен ключевым аспектам, касающимся коморбидности COVID-19 и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Содержит сведения, что у больных ХОБЛ повышена экспрессия рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 в легких, это может способствовать большей предрасположенности к COVID-19. При ХОБЛ выявлены признаки дисфункции эндотелиальных клеток и склонность к тромбообразованию, что может быть риском неблагоприятных исходов COVID-19. Данные когортных исследований не подтверждают, что пациенты с ХОБЛ в большей степени подвержены заражению SARS-CoV-2, но, по-видимому, клинические исходы COVID-19 у них хуже, включая потребность в искусственной вентиляции легких и летальность.¹⁴

В последние годы в нашей Республике ведутся научные работы, посвященные SARS-CoV-2. В Узбекистане за последние годы имеются работы ведущих специалистов республики, таких как академик А.Л. Аляви, У.К. Камилова, И.В. Ливерко, А.Г. Гадаев, Э.Н. Ташкенбаева и др. Данные работы посвящены изучению COVID-19, при котором заболевание протекает более тяжело и смертельно у пожилых людей и пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Среди них особое внимание уделяется его коморбидному развитию на почве хронических заболеваний, однако до сих пор не сделано окончательных выводов о влиянии COVID-19 на различные заболевания легких, в том числе хроническую обструктивную болезнь легких.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ согласно международному гранту INTL-SARGMU-SAMGMI-2021-03 “Прогноз развития и персонализированная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, в том числе перенесших COVID-19, на основании исследования клинико-лабораторных, психосоциальных факторов и использования информационных технологии” Самаркандского государственного медицинского университета и Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Цель исследования: Разработать комплексный подход ранней диагностики и профилактики осложнений пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии протекающие на фоне ХОБЛ, с учетом клинико-иммунологических, молекулярно-генетических факторов.

Задачи исследования:

¹³ Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077

¹⁴ Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С., Кравченко А. Я. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 6-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15>

Изучить особенности клинического течения SARS-CoV-2 индуцированной пневмонии на фоне ХОБЛ;

Выявить лабораторно-инструментальные особенности течения и поражения легочной ткани у больных с SARS-CoV-2 пневмонией на фоне ХОБЛ и изолированных SARS-CoV-2 пневмоний;

Сравнить иммунологические показатели у больных SARS-CoV-2 пневмонией на фоне ХОБЛ и у больных с изолированным SARS-CoV-2;

Провести анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма C174G гена IL-6, G468A гена TNF- α и C589T гена IL-4 у больных SARS-CoV-2 на фоне ХОБЛ и у больных с изолированным SARS-CoV-2;

Использование САТ теста для ранней и дифференциальной диагностики пневмонии, хронической обструктивной болезни легких, вызванной SARS-CoV-2, и их комбинации.

Объектом исследования стали 190 больных COVID-19, среди которых 96 пациентов с различной степенью тяжести, SARS-CoV-2 индуцированной пневмонией на фоне ХОБЛ, 94 - с SARS-CoV-2 индуцированной пневмонией без ХОБЛ, находившиеся на лечении в стационарных условиях, в отделение специализированного центра по борьбе с COVID-19 города Самарканда с 2020 по 2022 гг. Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей.

Предметом исследования являются материалы венозной крови и сыворотки больных SARS-CoV-2 индуцированной пневмонией и данной патологии в коморбидности с ХОБЛ для клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследований.

Методы исследования. В диссертации использованы такие аналитические методы, как клинический, иммунологический, молекулярно-генетический, инструментальный и статистический.

Научная новизна

доказано, что среди больных с коморбидной патологией, в частности ХОБЛ, SARS-CoV-2 индуцированная пневмония протекает значительно тяжелее и требует продолжительного лечения, в отличие от больных, которые имеют изолированное течение SARS-CoV-2 пневмонии;

определено, у больных пневмонией SARS-CoV-2 на фоне ХОБЛа выявлена тенденция к относительному снижению количества лимфоцитов, что свидетельствует об адекватном ответе лимфоцитарной связи, дополнительным критерием при оценке тяжести заболевания, к снижению уровня общего белка и альбумина в периферической крови ниже нормы, а также симптом “матового стекла” при МСКТ;

установлено, что особенности иммунологической реактивности уровни IL-6 у больных с пневмонией SARS-CoV-2 на фоне ХОБЛа были особенно высоки у пациентов с коморбидной патологией, в отличие от пациентов с изолированной пневмонией SARS-CoV-2 ($76,8 \pm 14,6$ пг/мл) ($P \leq 0,001$), которая

составляла $102,8 \pm 17,8$ пг/мл;

доказана низкая частота встречаемости носительства гетерозиготного генотипа СТ гена IL-4 (C589T) и гомозиготного генотипа ТТ гена IL-4 (C589T) ($P \geq 0,001$) среди больных SARS-CoV-2 пневмонией на фоне ХОБЛ. Среди больных SARS-CoV-2 индуцированной пневмонией на фоне ХОБЛ носительство аллеля А полиморфизма G468A гена TNF- α встречалась чаще, чем среди здоровых индивидов;

определено высокая встречаемость носительства гомозиготного GG и гетерозиготного генотипа GA полиморфных вариантов C174G гена IL-6 среди больных SARS-CoV-2 пневмонией на фоне ХОБЛ, что говорит о важности носительства минорного аллеля G в развитии и прогрессирование сопутствующего состояния таких как ХОБЛ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

прямую корреляционную связь нарушения иммунного ответа со снижением качества жизни больных по шкале CAT (COPD assessment test) показывает на связь иммунного дисбаланса не только со степенью поражения легких, но и с показателями качества жизни.

комплексное исследование различных звеньев иммунного ответа у пациентов с SARS-CoV-2 индуцированной пневмонией на фоне ХОБЛ различной степени тяжести показало наличие сочетанных нарушений иммунной реактивности, включающее неадекватность клеточных механизмов защиты, адекватный гуморальный иммунный ответ на фоне выраженной цитокиновой активности у больных с тяжелым течением пневмонии и большим объемом поражения легочной ткани.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода и методов, достаточностью количества больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными исследованиями, обоснованностью полученных результатов и сделанных выводов с принципами доказательной медицины, а также их утвержденностью со стороны легитимных органов, обработкой цифровых данных с использованием современных статистических методов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что у больных SARS-CoV-2 индуцированной пневмонией на фоне ХОБЛ достоверно редкая встречаемость гетерозиготного генотипа СТ гена IL-4 (C589T) и гомозиготного генотипа ТТ гена IL-4 (C589T), а также высокая встречаемость аллеля А полиморфизма G468A гена TNF- α и аллеля G полиморфизма C174G гена IL-6 среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ, что говорит о важности носительство данных аллелей в развитии и прогрессирование сопутствующего состояния как ХОБЛ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что было предложено использование анкетирования по CAT-опроснику, что

способствовало своевременной оценке влияния ХОБЛ на тяжесть течения и качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных результатов по определению генетических и клинико-биохимических характеристик SARS-COV-2 индуцированной пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких:

утверждены методические рекомендации «Улучшение диагностики SARS-COV-2 при хронической обструктивной болезни легких» (Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, 18.08.2022 справка №8 н-р/869); «Клинико-иммунологические особенности диагностики пневмонии SARS-CoV-2» (Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, 18.08.2022 справка №8 н-р/870).

Эти рекомендации способствовали предотвратить прогрессирование хронической обструктивной болезни легких у больных с пневмонией SARS-COV-2 путем ранней оценки дисбаланса цитокинов в отсутствие ценных генетических методов. Научные результаты разработанных методов по улучшению лечения были применены в практике здравоохранения, в том числе в Акдаринском районном медицинском объединение и в Иштиханском районном медицинском объединение. Также на основании протокола заседания научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 22 октября 2024 года № 7 было получено заключение о применении результатов научно-исследовательских работ на практике.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 21 научных работ, в том числе две методические рекомендации и 9 журнальных статей, из которых 8 в республиканских, один в зарубежных и одна статья на платформе базирующиеся в Scopus, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, даны характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и новых технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты

исследования, раскрыты научная и практическая значимость и внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Проблемы новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в медицине»** представляется обзор литературы, состоящий из четырех подглав, в которых приводятся сведения об современных представлениях пневмонии SARS-CoV-2, перечисляются различные этиопатогенетические факторы прогрессирования пневмонии SARS-CoV-2, а также современные аспекты лечения.

Во второй главе диссертации **«Клинико-биохимическая характеристика пациентов перенесших SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ»** приведены данные по общей характеристике обследованных больных с подробным описанием техники проведения клинических, лабораторных и функциональных методов исследования.

В исследование были включены 96 больных ХОБЛ, перенесших SARS-CoV-2 пневмонии и 94 больных с SARS-CoV-2 пневмонии. Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей. Данным больным проводились клинические, функциональные, биохимические, иммунные и генетические исследования. Средний возраст респондентов составил $61,8 \pm 1,2$ лет.

Длительность наблюдения составило 4–5 недель. Оценивались все клиничко – функциональные, лабораторные, генетические и иммунные данные в сравнительном аспекте между больными SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированным SARS-CoV-2 пневмонии.

Для оценки качества жизни пациентов использовали Клинический опросник ХОБЛ САТ. Пациент заполняет эту анкету исходя из своего общего состояния за последние 7 дней. Анкета предназначена для определения симптомов дыхательной недостаточности и тяжести ХОБЛ, всего анкета состоит из десяти вопросов.

Для изучения роли иммунного статуса на течение SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированным SARS-CoV-2 пневмонии были изучены IgM и IgG, а также провоспалительные цитокины в сыворотке крови, проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (Elisa). **Генетическое исследование** проводилось в лаборатории молекулярной генетики Республиканского гематологического центра научной и прикладной медицины МЗ РУз, тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов тест-систем. Непосредственные результаты исследования анализировались посредством оценки клинического успеха. При построении моделей степени тяжести и исхода заболевания, методом наименьших квадратов на параметры модели, накладывалось условие их эффективности не ниже уровня $p < 0,05$ по t-критерию. Хранение данных и первичная обработка, проводились в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Статистика 10.

Данные выражались в следующем виде: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (m). Для определения статистической значимости разницы между непрерывными величинами в зависимости от типа распределения использовались критерии t Стьюдента (нормативное распределение) и Колмогорова-Смирнова, (ненормативное распределение) U-критерий критерия Манна-Уитни.

Данные выражены в следующей форме: Соответствие теоретически ожидаемой частоты генотипа эквивалентного распределения Харди-Вайнберга эмпирическому распределению оценивали по критерию χ^2 . Для статистической достоверности различий было принято $p < 0,05$.

Третья глава «**Результаты собственных исследований**», состоит из 3 подглав. В подглаве «**Клиническая характеристика вируса SARS-CoV-2 у больных хронической обструктивной болезнью легких**» подробно описаны результаты клинического исследования больных с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированным SARS-CoV-2 пневмонии.

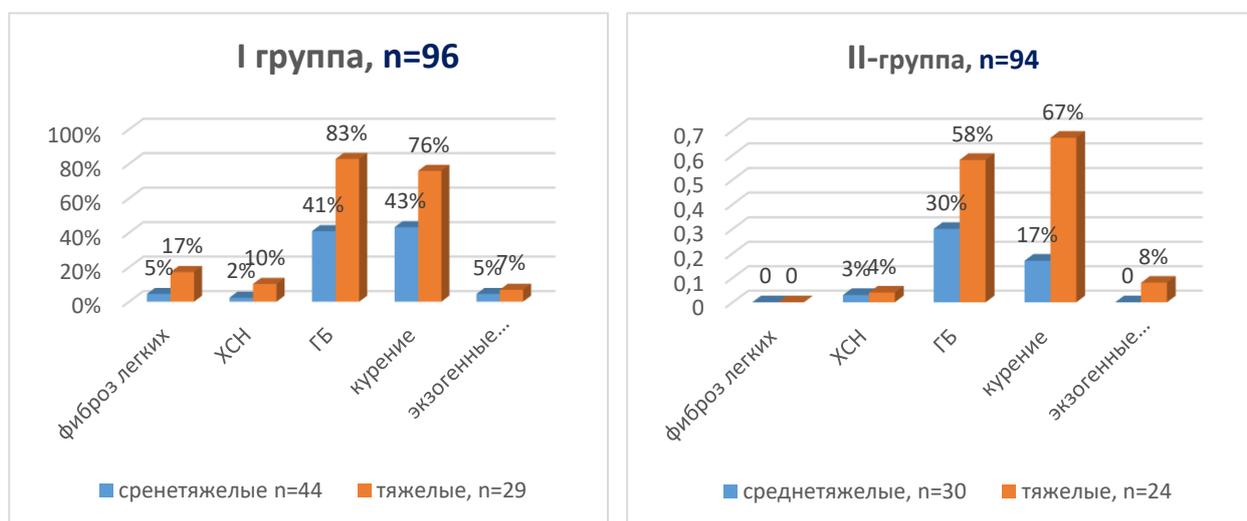


Рис. 1. Анализ частоты встречаемости коморбидных заболеваний и факторов риска у больных SARS-CoV-2 пневмонии и ХОБЛ

На начальном этапе исследования был проведен анализ частоты встречаемости коморбидных состояний, таких как фиброз легких, хронические болезни сердца, гипертоническая болезнь и вредные привычки таких как, курение и экзогенные факторы риска.

Клинический анализ показал, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ продуктивный кашель встречался среди 86,5% больных, тогда как среди больных SARS-CoV-2 пневмонии, непродуктивный кашель встречался 77,7% ($P=0.238$). Среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ слизисто-гнойная мокрота встречалась среди 57,8% больных, тогда как среди больных с SARS-CoV-2 пневмонии встречалась 64.3% слизистая мокрота. Исследование признаков одышки показало что, среди больных с сочетанной патологией статистически значимо часто (92.7%) были выявлены признаки экспираторной одышки ($P=<0.001$). Среди больных SARS-CoV-2

пневмонии на фоне ХОБЛ фебрильная температура встречалась у 51% больных, тогда как у больных с SARS-CoV-2 пневмонии субфебрильная температура была у 90.4% ($P < 0.001$).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

Признак		COVID-19 + ХОБЛ, n=96	COVID-19, n=94	P-value
		абс. %	абс. %	
Кашель	Непродуктивный	13 (13,6%)	73 (77,7%)	0.001
	продуктивный	83 (86,5%)	14 (14,9%)	0.001
	Нет	-	7 (7,4%)	0.02
Мокрота	Слизистая	16 (19,3%)	9 (64,3%)	<0.001
	Слизисто-гнойная	48 (57,8%)	4 (28,6%)	0.104
	Гнойная	19 (22,9%)	1 (7,1%)	<0.001
	кровохарканье	5 (5,2%)	2 (2,1%)	0.260
Одышка	Есть	89 (92,7%)	68 (72,3%)	<0.001
	Нет	7 (7,3%)	26 (27,7%)	<0.001
Озноб	Есть	52 (54,2%)	76 (80,9%)	<0.001
	Нет	44 (45,8%)	18 (19,1%)	<0.001
Температура тела	Субфебрильная	47 (49%)	85 (90,4%)	<0.001
	Фебрильная	49 (51%)	9 (9,6%)	<0.001
Аускультативная картина	Притупление перкуторного звука	96 (100%)	92 (97,9%)	0.485
	Ослабление везикулярного звука	82 (85,4%)	2 (2,13%)	0.021
	Влажные хрипы	68 (70,8%)	76 (80,8%)	0.095
	Крепитация	28 (29,2%)	18 (19,1%)	0.039
Уровень сатурации O ₂ в крови		79,07±4,98	79,07±4,98	84,93±2,96

Таким образом, проведенные нами клинические исследования доказали, что среди пациентов с коморбидной патологией SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированным SARS-CoV-2 пневмонии, течение основного заболевания было значительным и требовало длительного лечения, а средняя продолжительность стационарного лечения составила $10 \pm 2,1$ дня. Средняя продолжительность изолированного метода лечения COVID-19 составляет $8,6 \pm 1,7$ дня.

Во второй подглаве «Лабораторная характеристика вируса SARS-CoV-2 пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью»

легких» у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии заболевания биохимические показатели крови находились в пределах нормы или были приближены к нижней границе нормы. В случае с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ пристального внимания требуют изменения выраженности биохимических показателей. В частности, содержание общего белка, альбуминов в периферической крови было в пределах нормы и статистически значимо отличались от значений при SARS-CoV-2 пневмонии. Уровень фибриногена, D-димера и ферритина было достоверно выше у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ. Протромбиновый индекс в обеих группах больных достоверно не отличался от нормальных значений ($p \geq 0,05$).

Наблюдаемая иммунологическая реактивность демонстрирует тенденцию к снижению относительного количества лимфоцитов в первой группе (SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ), что свидетельствует об адекватной реакции уровня лимфоцитов у пациентов с коморбидными состояниями. Данная тенденция может являться дополнительным критерием в оценке тяжести заболевания вместе с общеизвестными параметрами.

В третьей подглаве **«Результаты инструментального исследования у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированной SARS-CoV-2 пневмонии»** В данной подглаве с помощью компьютерной томографии (КТ) исследована локализация патологического процесса у большинства пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированной SARS-CoV-2 пневмонии. Результаты КТ показали, что среди обеих групп вероятность пневмонии вирусной этиологии была высокой у 45,8% первой группы и 44,7% второй группы. У 33,3% больных первой группы и 31,9% второй группы наблюдалась диффузная локализация, причем во всех случаях они были одинаковыми, а у 20,9% больных первой группы и 23,4% второй группы, произошло изменение локализации обеих сторон.

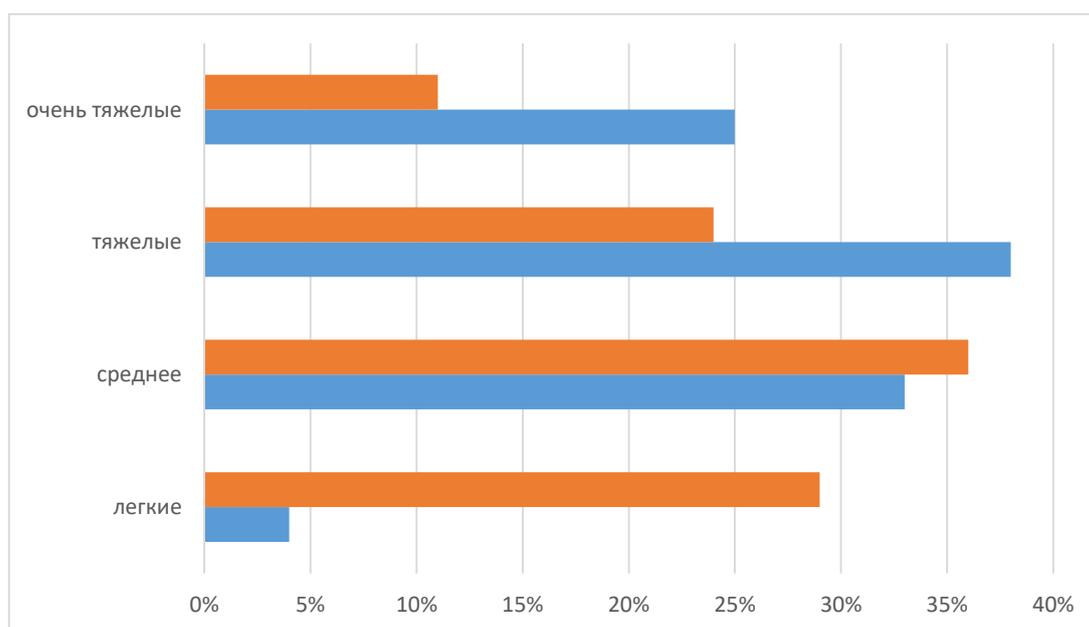


Рис. 2. Определение степени тяжести по данным MSKT

При классификации результатов MSKT в зависимости от степени выявленных изменений среди нами изученных групп было обнаружено, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ КТ-3 и КТ-4 изменения было выявлено у большинства больных и составило 38% и 25%, соответственно. Тогда как среди больных с изолированным течением COVID-19 эти показатели были равны 24% и 11%, соответственно. (Рис.2)

При оценке степени тяжести поражения легких среди нами изученных больных было выявлено легкое поражение среди нами изученных больных, т.е. матовое стекло с тремя локальными патологическими участками, объемом до 3 см и максимальным диаметром у 4% больных первичной группы и 29% - второй группы. Матовое стекло с более чем 3 точками уплотнения по типу «матовое стекло», максимальным диаметром более 3 см, консолидация матового стекла с единичными участками и инфильтративными изменениями с 25-50 % легочной паренхимы отмечено у 33% первой группы и 36% второй группы, а также за счет уплотнения «матового стекла» с множественными участками, ретикулярными изменениями и архитектурными нарушениями легочной паренхимы, диффузным изменением, полисегментарные поражения различной эластичности. Представленные данные доказывают, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ с тяжелым и умеренно тяжелым течением признаков пневмонии было значимо больше.

Четвёртая глава диссертационной работы «Роль молекуло иммунного ответа в развитии SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ» состоит из трёх подглав. В первой подглаве «Анализ иммунного статуса в прогрессирование SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и COVID-19» подробно были исследованы иммунологические показатели при формировании SARS-CoV-2 пневмонии и его сочетания с ХОБЛ. Нами были исследованы такие иммунологические показатели как IL-6, IgM и IgG. Данные были взяты на первый день и на 10-й день после госпитализации.

Таблица 2.

Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ (I-я группа) и изолированной SARS-CoV-2 пневмонии (II-я группа)

Обследованные больные (n=190) (M±m)		Иммуноглобулин M, г/л	Иммуноглобулин G, г/л	IL-6, пг/мл
I-я группа, n-96	1-е сутки	1,01±0,27	10,87±0,45*	102,8±17,8
	10-е сутки	1,12±0,23	14,42±0,57*	54,2±7,7
II-я группа, n-94	1-е сутки	0,96±0,08	11,12±1,2	76,8±14,6
	10-е сутки	1,07±0,15	11,89±1,38	34,8±6,9
Группа контроля (n=60)		1,14±0,02	0,14±0,02	4,74±0,82

Для выявления связи иммунологического состояния SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ в зависимости от показателей качества жизни по шкале САТ, нами были исследованы средние показатели провоспалительного ИЛ-6, иммуноглобулины: IgM и IgG в зависимости от параметров САТ теста, данные предоставлены на таблице 3.

Таблица 3.

Иммунологические показатели больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ (I-я группа) и изолированной SARS-CoV-2 пневмонии (II-я группа) в зависимости от показателей САТ теста

Иммунологические показатели		IgM, г/л 0,4-2,3	IgG, г/л 7-16	ИЛ-6, пг/мл 0-7
Незначительное	I-я группа, n-96	0,96±0,05	11,4±1,4	92,4±6,1
	II-я группа, n-94	0,88±0,1	11,8±1,1	82,8±5,2
Умеренное	I-я группа, n-96	1,01±0,3	11,1±1,5	96,0±4,4
	II-я группа, n-94	0,94±0,1	11,4±1,9	94,7±3,8
Выраженное	I-я группа, n-96	1,06±0,2	11,12±1,6	102,4±7,6
	II-я группа, n-94	1,02±0,1	11,16±1,3	98,8±4,1
Очень серьёзное	I-я группа, n-96	1,18±0,2	10,3±1,4	108,1±6,3
	II-я группа, n-94	1,12±0,1	10,8±1,2	104,1±6

И так приведенные данные показали прямую корреляционную связь нарушения иммунного ответа со снижением качества жизни больных по шкале САТ, что показывает связь иммунного дисбаланса не только со степенью поражения легких, но и с показателями качества жизни.

Следует отметить, что комплексное исследование различных звеньев иммунного ответа у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и изолированной SARS-CoV-2 пневмонии различной степени тяжести показало наличие сочетанных нарушений иммунной реактивности, включающее неадекватность клеточных механизмов защиты, адекватный гуморальный иммунный ответ на фоне выраженной цитокиновой активации у больных с тяжелым течением пневмонии, большим объемом поражения легочной ткани (сохраняющееся повышение уровня ИЛ-6 даже на десятые сутки заболевания).

Выявленная нами динамика иммунологических показателей при SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ позволяет констатировать активацию иммунного ответа по Th1 пути у пациентов с выраженной инфекцией, вызванной бактериальными агентами, на фоне нарушения цитокиновой регуляции. Результаты проведенного исследования также подтверждают главенствующую роль интерлейкинов в патогенезе различных нарушений иммунного ответа.

Во второй подглаве «Анализ ассоциации некоторых генов кандидатов в прогрессирование SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ» подробно

описаны молекулярно-генетические исследования про и противовоспалительных цитогинов, таких как TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795).

Целью данного фрагментного исследования являлось выявление ассоциации полиморфных вариантов выше перечисленных генов с развитием и прогрессированием SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ у жителей Республики Узбекистан.

Для выявления связи полиморфизма нами изученных генов кандидатов с прогрессированием таких состояний как ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии, а также их сочетание, нами был проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей между группами больных и здоровыми индивидами. В исследование были включены 96 больных, из них 96 больных были с сочетанной патологией SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и 94 больных были с изолированным SARS-CoV-2 пневмонии, контрольную группу составили 60 практически здоровых индивидов. Результаты данных локусов представлены на таблицах 4 и 5.

Таблица 4.

Распределение частот аллелей полиморфизма TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) у больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и здоровых индивидов

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% СИ	Верхн. гр. 95% СИ
	I-я группа (n=96)	Контроль (n=60)					
TNF-α (G468A, rs1800629)							
G	59,5	83,3	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46
A	40,5	16,7	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
IL-4(C589T, rs1800629)							
C	44,0	66,7	17,13	0,031	1,018	0,981	1,218
T	56,0	33,3	11,32	0,715	1,541	0,995	1,913
IL-6 (C174G, rs1800795)							
C	36,9	65,5	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
G	63,1	34,5	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46

В таблице 4. продемонстрировано, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ аллель А полиморфизма G468A гена TNF- α на 23,8% встречается чаще, чем среди здоровых индивидов. Аллель Т полиморфизма C589T гена IL-4 в группе больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ составило 56,0%, тогда как в контрольной группе аллель Т

встречался у 33,3% больных. Исследование полиморфизма С174G гена IL-6 показало, что частота встречаемости майорного аллеля С среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ составило 36,9%, в контрольной 65,5%, частота встречаемости минорного аллеля G у SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ 63,1% и 34,5% в контрольной группе, соответственно.

Исследование полиморфизма 468G-A гена TNF- α среди больных изолированной SARS-CoV-2 пневмонии показало, что у 28,7% больных отмечался мутантный аллель А. Частота встречаемости мутантного аллеля Т гена IL-4(С/Т 589) среди больных изолированной SARS-CoV-2 пневмонии составило 39,8%, тогда как в контрольной группе встречался среди 33,3% индивидов. Среди больных изолированной SARS-CoV-2 пневмонии частота встречаемости майорного аллеля С составило 51,9% и минорного аллеля 48,1%, тогда как в контрольной группе частота встречаемости аллеля С и G составило 65,5% и 34,5%, соответственно.

При распределении полиморфных вариантов генов TNF- α (468G-A, rs1800629), гена IL-4(С/Т 589, rs1800629), IL-6 (С174G, rs1800795) у больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и здоровых индивидов, нами были выявлены интересные факты: частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа AA гена TNF- α (468G-A) среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ составило 16,7%, что было на 7,2% больше в отличие от здоровых индивидов или же частота встречаемости гетерозиготного генотипа GA было больше на 33,3% контрольной группы, что возможно является предиктором развития таких состояний как ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ.

Таблица 5.

Распределение частот аллелей полиморфизма TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4(С/Т 589, rs1800629), IL-6 (С174G, rs1800795) у больных изолированной SARS-CoV-2 пневмонии (II-я группа) и здоровых индивидов

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% СИ	Верхн. гр. 95% СИ
	II-я группа (n=94)	Контроль (n=60)					
TNF-α (468G-A, rs1800629)							
G	71,3	83,3	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46
A	28,7	16,7	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
IL-4(С/Т 589, rs1800629)							
С	60,2	66,7	17,13	0,031	1,018	0,981	1,218
Т	39,8	33,3	11,32	0,715	1,541	0,995	1,913
IL-6 (С174G, rs1800795)							
С	51,9	65,5	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
G	48,1	34,5	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46

Исследование полиморфных вариантов гена IL-4C/T 589 показало, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ достоверно часто встречался гетерозиготный генотип СТ гена IL-4 (C589T) ($P \geq 0,001$) и гомозиготный генотип ТТ гена IL-4 (C589T) ($P \geq 0,001$) по отношению к контрольной группе. Наше исследование показывает важность замены локуса цитозина на тимин в проявление признаков SARS-CoV-2 пневмонии.

Далее были исследованы частота встречаемости генотипов гена IL-6 (C174G). Результаты нашего исследования показали важность замены гуанина (G) в позиции 174, который отвечает за продукцию интерлейкина-6. Носители мутантного гомозиготного генотипа GG гена IL-6 встречались на 23,7% чаще, чем в контрольной группе и носителей гетерозиготного генотипа CG было больше на 9,6% в отличие от здоровых индивидов.

Частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа AA гена TNF- α (468G-A) среди больных SARS-CoV-2 пневмонии составило 9,2%, тогда как в контрольной группе встречалось у 9,5% больных, т. е. не имело статистической значимости в прогрессирование SARS-CoV-2 пневмонии. Однако частота встречаемости гетерозиготного генотипа GA гена TNF- α (468G-A) говорит об обратном и встречалось среди 38,9% больных SARS-CoV-2 пневмонии, тогда как в контрольной группе встречалось среди 14,3% практически здоровых индивидов, что является спорным вопросом.

Исследование полиморфных вариантов гена IL-4C/T 589 показало, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии достоверно часто встречался гетерозиготный генотип СТ гена IL-4(C589T) и составило 38,9% и мутантный гомозиготный генотип ТТ гена IL-4(C589T) - 20,4% по отношению к контрольной группе - 33,3% и 16,7%, соответственно.

Далее были исследованы частота встречаемости генотипов гена IL-6 (C174G). Носители мутантного гомозиготного генотипа GG гена IL-6 встречались на 18,0% чаще, чем в контрольной группе.

Для выявления связи полиморфизма нами изученных генов с коморбидным течением SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ, а также изолированным течением SARS-CoV-2 пневмонии, мы решили сравнить частоту встречаемости аллелей и генотипов среди двух нами исследуемых групп больных.

Распределение частот полиморфизма 468G-A гена TNF- α между группами больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии показало, что мутантный гомозиготный генотип AA на 7,5% чаще встречалось у лиц с коморбидным течением SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ, а также частота встречаемости гетерозиготного генотипа GA было больше на 8,7% среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ, что говорит о важности носительства минорного аллеля A в прогрессирование ХОБЛ.

Распределение частот полиморфизма C/T 589 гена IL-4 между группами больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии

показало, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ носительство мутантного гомозиготного генотипа ТТ составило 37,7%, тогда как среди больных с изолированным течением COVID-19 составило 20,4%.

При исследовании частоты распределения полиморфных вариантов С174G гена IL-6 было выявлено, что носительство гомозиготного генотипа GG среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ было больше на 5,7% и носительство гетерозиготного генотипа было больше на 10,9%, что говорит о важности носительство минорного аллеля G в развитии и прогрессирование сопутствующего состояния таких как ХОБЛ.

В подглаве «Связь ассоциации некоторых генов кандидатов с клинико-лабораторными показателями прогрессирования SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии» была поставлена задача выявить связь клинико-лабораторного течения SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии в зависимости от полиморфных вариантов генов TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4(C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795).

Для подтверждения связи прогрессирования воспалительного процесса у носителей аллеля G локуса 468G-A гена TNF- α , нами были изучены среднее значение некоторых иммуноглобулинов, а также провоспалительного цитокина 6 среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии. Как видно, показатели провоспалительного цитокина IL-6 были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом AA гена TNF- α , чем у пациентов с гомозиготным GG и гетерозиготным GA генотипом полиморфного локуса 468G-A гена TNF- α среди больных как с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ, также и SARS-CoV-2 пневмонии. В частности, показатели интерлейкина-6 были значительно высокие среди носителей гомозиготного генотипа ТТ гена IL-6 в полиморфизме С174G (rs1800795) больных как с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ, так и среди больных SARS-CoV-2 пневмонии, среди больных с коморбидным течением ХОБЛ показатели были незначительно высокие ($P \geq 0,78$).

Степень поражения паренхимы легких у пациентов SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии в зависимости от полиморфных вариантов генов TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) показало что, 5 (11,9%) и 5 (9,26%) носители гетерозиготного генотипа CG среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии, соответственно, а также 6 (14,29%); 6 (11,11%) гомозиготного генотипа GG гена IL-6 (C174G, rs1800795) среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии имели поражение паренхимы легких в пределах 50-75%. А также среди носителей гомозиготного генотипа GG гена TNF- α (G468A, rs1800629) больных с SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ имели поражение паренхимы легких в пределах 50–75%, что встречалось среди 6 (14,29%) больных. Нами полученные результаты показывают возможную

связь степени поражения паренхимы легких с полиморфизмом нами изученных генов.

При проведении опроса по шкале САТ теста у пациентов SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии в зависимости от полиморфных вариантов генов TNF- α (468G-A, rs1800629), IL-4 (C/T 589, rs1800629), IL-6 (C174G, rs1800795) было обнаружено, что носители гомозиготного генотипа GG гена TNF- α (G468A, rs1800629) среди больных SARS-CoV-2 пневмонии у 10 (18,52%) состояние оценивалось как умеренное, у 7 (19,85%) больных гетерозиготного генотипа GA гена TNF- α (G468A, rs1800629) состояние по результатам САТ теста оценивается как выраженное. У 6 (14,29%) больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ гомозиготного GG генотипа и 5 (11,9%) больных гетерозиготного генотипа CG гена IL-6 (C174G, rs1800795) имели выраженное состояние по результатам САТ теста.

Результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность полиморфного локуса (G468A, rs1800629) гена TNF- α в формировании генетической предрасположенности к ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии в узбекской популяции. Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска прогрессирования ХОБЛ и SARS-CoV-2 пневмонии у лиц узбекской этнической популяции является генотип TNF- α (A468A) и аллель 468A, маркерами пониженного риска генотип – TNF- α (G468G) и аллель -468G.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ продуктивный кашель встречался среди 86,5% больных, тогда как среди больных SARS-CoV-2 пневмонии встречались непродуктивный кашель 77,6% ($P=0.238$). Среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ слизисто-гнойная мокрота встречалась среди 56.25% больных, тогда как среди больных с SARS-CoV-2 пневмонии были выявлены слизистый мокрота 44,7%. Среди больных с сочетанной патологией статистически значимо часто (92.7%) были выявлены признаки экспираторной одышки ($P=<0.001$). Среди больных SARS-CoV-2 пневмонией на фоне ХОБЛ фебрильная температура встречалась у 51% больных, тогда как у больных с SARS-CoV-2 пневмонии субфебрильная температура была у 90,4% ($P=<0.001$).

2. Установлено, что среди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ содержание общего белка, альбуминов в периферической крови было ниже нормы. Показатели IL-6 особенно было выше среди больных коморбидной патологией и составили $102,8\pm 17,8$ пг/мл, в отличие от пациентов с изолированным COVID-19 ($76,8\pm 14,6$ пг/мл) ($P\geq 0,001$). Уровень фибриногена были выше границ нормы и составили $7,6\pm 3,1$ г/л, что требует своевременной диагностики и лечения больных с коморбидным состоянием.

3. Установлено значительное поражение легких посреди больных SARS-CoV-2 пневмонии на фоне ХОБЛ КТ-3 и КТ-4 изменения было выявлено у

большинства больных и составило 38% и 25,%, соответственно. Тогда как среди больных с изолированным течением COVID-19 эти показатели были равны 24% и 11%, соответственно.

4. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма генов про- и противовоспалительных генов про- и противовоспалительных цитокинов показал высокую частоту встречаемости мутантного аллеля А полиморфизма G468A гена TNF- α (40,5%), аллеля Т полиморфизма C589T гена IL-4 (56,0%), а также аллеля G полиморфизма C174G гена IL-6 (63,1%) среди больных SARS-CoV-2 пневмонии в коморбидности с ХОБЛ, что стимулировало тяжелое течение заболевания.

5. Применении САТ-опросника при SARS-CoV-2 индуцированной пневмонии позволило оценить влияние хронической обструктивной болезни легких на течение заболевания в сравнении с изолированным течением SARS-CoV-2 пневмонии, где были отмечены сниженные показатели качества жизни ($P < 0,001$), данная категория больных имела как клинически, так и лабораторно-инструментально подтвержденное тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, что требуют высокого контроля и своевременного лечения для снижения риска фатальных исходов.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD 04/30.09.2020 Tib 123.01 ON THE
AWARD OF ACADEMIC DEGREES AT THE URGENCH BRANCH OF
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

HAYDAROVA DILRABO DAVRONOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SARS-COV-2
PNEUMONIA AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

14.00.05 - Internal diseases

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

Samarkand – 2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number №B2020.4.PhD/Tib1507.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.urgfiltma.uz) and on the information and educational portal "Ziyonet".

Scientific adviser: **Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Axmedova Nilufar Sharipovna**
Doctor of Medical Sciences, associate professor

Ziyadullayev Shuxrat Xudoyberdiyevich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the academic council numbered Ph.D.04/30.09. 2020.Tib.123.01 at the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy on "_____" _____, 2024 at _____. (Address: 220100, Khorezm region, Urganch district, Al-Khorazmi street, 28. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

The dissertation can be viewed at the Information and Resource Center of the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy (registered with the number ____). Address: 28 Al-Khorazmi street, Urganch district, Khorezm region, 220100. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

The abstract of the dissertation was distributed on "_____" _____ 2024.
(Register protocol numbered _____ in 2024 "_____" _____).

R.Yu.Ruzibaev

Chairman of the academic council
awarding academic degrees, Doctor of
Medical Sciences professor

Z.F.Djumaniyazova

Scientific secretary of the scientific
council awarding scientific degrees,
Candidate of Medical Sciences,
associate professor

R.B.Abdullaev

Chairman of the scientific seminar
under the scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, professor

INTRODUCTION (annotation of PhD dissertation)

The purpose of the study. To develop an integrated approach to early diagnosis and prevention of complications of patients with SARS-CoV-2 pneumonia occurring against the background of COPD, taking into account clinical, immunological, molecular and genetic factors.

The object of the study were 190 patients with COVID-19, including 96 patients with varying degrees of severity, SARS-CoV-2 induced pneumonia against the background of COPD, 94 with SARS-CoV-2 induced pneumonia without COPD, who were treated in an inpatient setting, in the department of a specialized center for the fight against COVID-19 in the city of Samarkand from 2020 to 2022.

The subject of the study were the materials of venous blood and serum of patients with SARS-COV-2 induced pneumonia and this pathology in comorbidity with COPD for clinical, laboratory, biochemical, immunological and molecular genetic research methods.

Research methods. The thesis uses such analytical methods as clinical, immunological, molecular genetic, instrumental and statistical.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been proven that among patients with comorbid pathology, in particular COPD, SARS-CoV-2 induced pneumonia is much more severe and requires prolonged treatment, unlike patients who have an isolated course of SARS-CoV-2 pneumonia;

it was determined that in patients with SARS-CoV-2 pneumonia, against the background of COPD, a tendency to a relative decrease in the number of lymphocytes was revealed, which indicates an adequate response of the lymphocytic connection, an additional criterion in assessing the severity of the disease, to a decrease in the level of total protein and albumin in peripheral blood below normal, as well as a symptom of “frosted glass” in MSCT;

it was found that the features of immunological reactivity of IL-6 levels in patients with SARS-CoV-2 pneumonia on the background of COPD were especially high in patients with comorbid pathology, in contrast to patients with isolated SARS-CoV-2 pneumonia (76.8 ± 14.6 pg/ml) ($P \leq 0.001$), which was 102.8 ± 17.8 pg/ml;

the low incidence of carriage of the heterozygous CT genotype of the IL-4 gene (C589T) and the homozygous TT genotype of the IL-4 gene (C589T) ($P \geq 0.001$) among patients with SARS-CoV-2 pneumonia on the background of COPD has been proven. Among patients with SARS-CoV-2 induced pneumonia on the background of COPD, the carriage of the allele A of the polymorphism G468A of the TNF- α gene was more common than among healthy individuals;

the high incidence of carriage of homozygous GG and heterozygous GA genotype of polymorphic variants of the C174G IL-6 gene among patients with SARS-CoV-2 pneumonia against COPD was determined, which indicates the importance of carriage of the minor G allele in the development and progression of concomitant conditions such as COPD.

Implementation of research results. Based on the results obtained to determine the genetic and clinical and biochemical characteristics of SARS-COV-2 induced pneumonia in the background of chronic obstructive pulmonary disease:

approved the methodological recommendations "Improving the diagnosis of SARS-COV-2 in chronic obstructive pulmonary disease" (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Date of approval 18.08.2022 No8 n-r/869); "Clinical and immunological features of the diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia" (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Samarkand State Medical Institute. Date of approval 18.08.2022 No8 n-r/870).

These recommendations helped prevent the progression of chronic obstructive pulmonary disease in patients with SARS-COV-2 pneumonia by early assessment of cytokine imbalances in the absence of valuable genetic methods. The scientific results of the developed methods to improve treatment were applied in health care practice, including in the Akdara District Medical Association and in the Ishtikhan District Medical Association.

Publication of research results. A total of 21 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including two methodological recommendations and 9 journal articles, of which 8 are in republican, one article on the platform based in Scopus, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations (PhD).

The 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 114 pages.

ELON QILINGAN ISHLAR RO‘YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo‘lim (I часть; I part)

1. Tashkenbayeva E.N., Abdiyeva G.A., Xaydarova D.D., Togayeva B.M. Muxiddinov A.I Effect of comorbid conditions on the course of COVID -19 in patients with chronic diseases of the cardiovascular and pulmonari systems (Scopus, макола) Web of Conferences Interagromash 2023

2. Хайдарова Д. Д. Ташкенбаева Э. Н. Clinical characteristics of the course and criteria for Diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease in patients with covid-19 pneumonia (макола) Журнал биомедицины и практики 2023г том 8 номер 4 стр 366-374. (14.00.00;№ 24).

3. Хайдарова Д. Д. Ташкенбаева Э. Н. Клиническое течение COVID -19 на фоне хронической обструктивной болезни легких (макола) Биология ва тиббиёт муаммолари 2023 №5 (148) 219–221 бет. (14.00.00;№ 19).

4. Хайдарова Д. Д. Ташкенбаева Э. Н. Течение клинико-иммунологических особенностей хронической обструктивной болезни легких и ее сочетание с COVID-19 пневмонией (макола) Биология ва тиббиёт муаммолари 2023 №6 (150) 261–266 бет. (14.00.00;№ 19).

5. Хайдарова Д. Д. Ташкенбаева Э. Н. Особенности течения и современные методы диагностики хронической обструктивной болезни легких и ее сочетание с COVID-19 пневмонией (макола) Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси 2024 й №2 стр. 202–206. (14.00.00;№ 13).

6. Касимова Б. С, Мухиддинов А.И, Хайдарова Д Д. COVID-19 билан оғриган беморларда сурункали обструктив ўпка касаллиги ва артериал гипертензиянинг замонавий диагностикаси ва беморлар хаёт сифатини яхшилаш тамоиллари О‘zbekiston harbiy tibbiyoti. 2024 Maxsus son №3 339–341 бет. (14.00.00).

7. Мухиддинов А.И, Хайдарова Д Д. Ташкенбаева Э. Н. Клиническое течение COVID-19 на фоне хронической обструктивной болезни легких и пути коррекции качество жизни больных. О‘zbekiston harbiy tibbiyoti. 2024 Maxsus son №3 342–344 бет. (14.00.00).

8. Мухиддинов А.И, Хайдарова Д Д., Ташкенбаева Э. Н. Современные методы диагностики больных с хронической обструктивной болезни легких у больных с COVID-19 пневмонией и улучшение их качество жизни. О‘zbekiston harbiy tibbiyoti. 2024 Maxsus son №3 399–403 бет. (14.00.00).

9. Мухиддинов А.И, Хайдарова Д Д., Ташкенбаева Э. Н. Клинические особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с пневмонией COVID-19 и способы улучшения качества их жизни. О‘zbekiston harbiy tibbiyoti. 2024 Maxsus son №3 416–420 бет. (14.00.00).

II bo'lim (II часть; II part)

10. Хайдарова Д.Д., Ташкенбаева Э.Н. Study of clinical and immunological features of Chronic obstructive pulmonary disease and its Combination with COVID-19 pneumonia international bulletin of medical sciences and clinical research 2023. UIF = 8.2 | SJIF = 5.94

11. Маджидова Г.Т., Хайдарова Д.Д. Features of the clinical course of unstable angina on the background of COPD Web of scientist: international scientific research journal Volume 3, Issue 5, May., 2022 Page. 82-86.

12. Хайдарова Д.Д., Ташкенбаева Э.Н. Chronic obstructive pulmonary disease (макола) Eurasian Medical Research Periodical Volume 7| April, 2022

13. Маджидова Г.Т., Хайдарова Д.Д. Nutritional Support for Patients with Coronavirus Infection (макола) Texas Journal of medical science Volume 13, 2022. P. 22–30.

14. Мухиддинов А. И., Хайдарова Д. Д., Ташкенбаева Э. Н. Особенности клиническое течение COVID-19 на фоне хронической обструктивной болезни легких (макола) Современная медицина: традиции и инновации том 2.стр. 273–275.

15. Мухиддинов А.И., Хайдарова Д. Д. Клинико-иммунологические особенности COVID-19 на фоне хронической обструктивной болезни легких. Инновации в медицине: от науки к практике. 71 научно-практическая конференция с международным участием. Душанбе, Таджикистан. 547–547 стр

16. Ташкенбаева Э. Н., Хайдарова Д. Д., Мухиддинов А.И. Оценка клинического состояния до и после лечения пациентов перенесших пневмонии COVID-19 на фоне хронической бструктивной болезни легких. Инновации в медицине: от науки к практике. 71 научно-практическая конференция с международным участием. Душанбе, Таджикистан. 591–593 стр

17. Ташкенбаева Э. Н., Хайдарова Д. Д., Мухиддинов А.И. Критерии диагностики хронической обструктивной болезни легких у больных с пневмонией COVID-19. Инновации в медицине: от науки к практике. 71 научно-практическая конференция с международным участием. Душанбе, Таджикистан. 680–683 стр

18. Ташкенбаева Э. Н., Хайдарова Д. Д., Мухиддинов А.И. Особенности методы диагностики и течение COVID-19 пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких. Инновации в медицине: от науки к практике. 71 научно-практическая конференция с международным участием. Душанбе, Таджикистан. 704–705 стр

19. Madjidova G.T., Sunnatova G.I., Haydarova D.D., Mirzayev R.Z. Comparative Assessment of Clinical and Immunological Features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Combination with Covid-19 (макола). International Journal of Alternative and Contemporary Therapy. IJACT, Volume 2, Issue 1, 2024 ISSN: 2995-5378 23-28 <http://medicaljournals.eu/index.php/IJACT>

20. Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д. О'рпалarning surunkali obstruktiv kasalligi fonida SARS-COV-2 zotiljami tashxislanishini takomillashtirish. Услугий тавсиянома. Тошкент-2022-й

21. Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д. SARS-COV-2 зотилжами ташхисининг клиник ва иммунологик хусусиятлари. Услугий тавсиянома. Тошкент - 2022-й.

Avtoreferat Samarqand davlat tibbiyot universitetining “Biologiya va tibbiyot muammolari”
jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi (18.12.2024-yil).

Bosmaxona tasdiqnomasi:



4268

2024-yil 19-dekabrda bosishga ruxsat etildi:
Ofset bosma qog‘ozi. Qog‘oz bichimi 60x84_{1/16}.
“Times” garniturası. Raqamli bosma usulda bosildi.
Hisob-nashriyot t.: 3,0. Shartli b.t. 2,6.
Adadi 100 nusxa. Buyurtma №19/12.

SamDCHTI tahrir-nashriyot bo‘limida chop etildi.
Manzil: 140104, Samarqand sh., Bo‘stonsaroy ko‘chasi, 93.