

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**АХМЕДОВА ГУЛЧЕХРА АБДУЛЛАЕВНА**

**COVID-19 ДАН КЕЙИН КЕЛИБ ЧИҚҚАН МИОКАРДИТ ВА  
МИОПЕРИКАРДИТ РИВОЖЛАНИШИДА ПОЛИМОРФ ГЕНЛАР  
МАТРИКС МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗАСИ ВА УНИНГ ТЎҚИМА  
ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ РОЛИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарканд –2025**

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

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

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

**Ахмедова Гулчехра Абдуллаевна**

COVID-19дан кейин келиб чиққан миокардит ва миоперикардит  
ривожланишида полиморф генлар матрикс металлопротеиназа ва унинг  
тўқима ингибиторларининг роли.....3

**Ахмедова Гулчехра Абдуллаевна**

Роль полиморфных вариантов генов ММП и их тканевых ингибиторов  
в развитии миокардита и миоперикардита вызванном COVID-19.....27

**Akhmedova Gulchehra Abdullaevna**

Role of polymorphic variants of MMP genes and their tissue inhibitors in the  
development of myocarditis and myopericarditis caused by COVID-19.....56

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**АХМЕДОВА ГУЛЧЕХРА АБДУЛЛАЕВНА**

**COVID-19 ДАН ҚЕЙИН КЕЛИБ ЧИҚҚАН МИОКАРДИТ ВА  
МИОПЕРИКАРДИТ РИВОЖЛАНИШИДА ПОЛИМОРФ ГЕНЛАР  
МАТРИКС МЕТАЛОПРОТЕИНАЗАСИ ВА УНИНГ ТЎҚИМА  
ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ РОЛИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарканд –2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/Tib1501 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд Давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Ахмедова Нилуфар Шариповна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Мирахмедова Хилола Тухтасиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:** **Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги илмий даража берувчи PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли илмий кенгашнинг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz).

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Р.Ю.Рузибаев**

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

**З.Ф.Джуманиязова**

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

**Р.Б.Абдуллаев**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бутун дунёда COVID-19 пандемиясининг тарқалиши глобал соғлиқни сақлаш тизимида сезиларли ўзгаришларга сабаб бўлиб, мавжуд муаммоларни янада кучайтирди ва янги муаммоларни очиб берди. Инфекциянинг энг хавфли оқибатларидан бири миокардит ва миоперикардит каби юрак-қон томир асоратларининг ривожланиши бўлди. Бу патологиялар, юрак мушаклари ва уни ўраб турган тўқималарнинг яллиғланиши билан тавсифланадиган ҳолатлар сифатида, нафақат COVID-19 клиник кечишини оғирлаштиради, балки беморлар саломатлигига узоқ муддатли салбий таъсир кўрсатади, шу жумладан, юрак етишмовчилиги ва бошқа жиддий юрак-қон томир касалликлари хавфини оширади. Дунё бўйлаб COVID-19 билан касалланганларнинг кўплигини ҳисобга олган ҳолда, ушбу асоратларнинг ривожланиш механизмларини ўрганиш алоҳида долзарб аҳамият касб этади<sup>1</sup>.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришга қаратилган кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта уствор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислох қилиш, ногирогликнинг олдини олиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар кўйилган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш билан бир қаторда юрак қон томир тизими касалликлари ва улар билан боғлиқ патологик ҳолатларни даволаш усуллари жорий этиш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб, юрак қон томир тизими касалликларини даволаш тамоилларини ишлаб чиқиш беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 7-февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги ПФ-4947-сон Фармонида белгиланган вазифаларга маълум даражада мос келади. 2017-2021-йилларда, шунингдек, “Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 12-июндаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида”<sup>3</sup> ги ПҚ-3052-сон қарорларида соғлиқни сақлаш органлари фаолиятини такомиллаштириш” ҳамда 2017-йил 20-июндаги ПҚ – 3071-сон “2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига

<sup>1</sup> Анаев Э.Х, Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. // Журнал-Практическая пульмонология. 2020;(1):

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясига тўғрисидаги Фармони.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги “2022-2026-йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида” ги ПФ-60-сон Фармони.

ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида”ги қарори ҳамда бошқа меъёрий ҳужжатлар соғлиқни сақлаш соҳасида қабул қилинган. Ушбу маълумотлар шахсийлаштирилган терапияга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш учун COVID-19 дан кейинги келиб чиққан миокардит ва миоперикардит каби кардиал асоратларни турли патогенетик бўғинлари ўртасидаги муносабатларни аниқлашга қаратилган тегишли диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация ишининг давлат дастурлари ёки илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ № 012000260 рақамли “Юқумли ва ижтимоий аҳамиятга эга юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш” номли амалий лойиҳа доирасида амалга оширилди

**Муаммони ўрганилганлиги даражаси.** COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит пандемия бошланишидан бери илмий жамоатчиликнинг катта эътиборини тортди. Бу юрак мушаклари ва перикарднинг яллиғланиши билан боғлиқ касалликлар SARS-CoV-2 инфекциясининг энг жиддий асоратларидан бири бўлиб, узок муддатли салбий оқибатларга, шу жумладан, юрак етишмовчилиги ва тўсатдан кардиал ўлимга олиб келиши мумкин. (Шарвадзе Г.Г. ва бошқ., 2020). Пандемия бошлангандан ушбу асоратларга бағишланган кўплаб тадқиқотлар ўтказилган бўлса-да, уларнинг ривожланиш механизмларини тушуниш, айниқса генетик мойиллик ва ММП ҳамда ТИМП генларидаги полиморфик вариантлар роли контекстида, ҳамон тўлиқ ўрганилмаган (Deng Y. ва бошқ., 2020).

ММП ва ТИМП генларидаги полиморфик вариантларнинг миокардит ва миоперикардит патогенезидаги роли етарлича ўрганилмаган, ушбу ферментлар ҳужайралараро матрикснинг қайта тузилиши ва юрак тўқималаридаги яллиғланиш жараёнларида асосий рол ўйнайди. (Vakhshoogi M. ва бошқ., 2020). Сўнгги йилларда тадқиқотчилар ушбу генлардаги полиморфизмларнинг турли инфекциялар, шу жумладан вирусли касалликлар туфайли ривожланган юрак яллиғланиш касалликларига таъсирини фаолроқ ўрганишни бошладилар. Аммо, COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит билан боғлиқ ММП ва ТИМП полиморфизмлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганувчи аниқ тадқиқотлар ҳали ҳам бошланғич босқичда бўлиб, янада чуқурроқ тадқиқотларни талаб қилади (Seymen S.M. ва бошқ., 2021).

Ҳозирги кунда мавжуд маълумотлар ММП ва ТИМП генларидаги полиморфизмлар вирусли инфекциялар, шу жумладан COVID-19 пайтида, миокарддаги яллиғланиш даражаси ва тузилма ўзгаришларга сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади. (Guo T. ва бошқ., 2020). Аммо,

тадқиқотлар натижалари ҳанузгача зидди бўлиб қолмоқда, бу эса тадқиқот олиб борилган популяциялар, методологиялар ва баҳолаш мезонларидаги фарқлар билан боғлиқ. Бундан ташқари, ўтказилган тадқиқотларнинг аксарияти миокардитдаги яллиғланишнинг умумий жиҳатларини ўрганишга қаратилган бўлиб, ММП ва ТИМП генларидаги генетик вариантлар билан боғлиқ аниқ механизмлар етарлича ўрганилмаган (Mateu-Salat, M. ва бошқ., 2020).

Шу тариқа, COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитда ММП генлари ва уларнинг тўқимавий ингибиторлари полиморфик вариантларининг ролини ўрганиш масаласи долзарблигича қолмоқда ва янада чуқур илмий тадқиқотларни талаб қилади. Бу масаланинг чуқур ўрганилиши нафақат ушбу касалликлар патогенезини яхшироқ тушунишга, балки COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир асоратларини олдини олиш ва даволашга қаратилган янги диагностика ва терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин.

**Тадқиқотнинг мақсади:** SARS-CoV-2 келтириб чиқарадиган миокардит ва миоперикардит ривожланишида ММП-9 полиморф генлари ва ТИМП-1 металлопротеиназаларининг тўқима ингибитори ролини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардитнинг клиник, лаборатор хусусиятларини, характерли аломатлар, биокимёвий белгилар ва инструментал тадқиқот маълумотларини аниқлаш;

COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларда бирга келадиган ҳамроҳ касалликларнинг частотасини, ҳамда уларнинг ўрганилаётган касалликларни келтириб чиқаришдаги ролини баҳолаш;

SARS-CoV-2 вируси туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитли беморларда ММП-9 ва ТИМП-1 генларининг полиморф вариантлари аллеллари ва генотипларининг тарқалишини таҳлил қилиш;

COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардит ривожланиши билан боғлиқ бўлган генетик белгиларни ўрганиш асосида шахсийлаштирилган диагностика ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти:** Ушбу тадқиқотда 2021–2024 йиллар давомида Самарқанд шаҳри ихтисослаштирилган COVID-19 га қарши курашиш марказида (Самарқанд вилояти Кардиология диспансери) даволанган COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит аниқланган 100 нафар, ҳамда кардиал асоратлари бўлмаган, аммо COVID-19 касаллигини ўтказган 50 нафар, умумий 150 нафар беморлар иштирок этишган.

**Тадқиқот предмети:** Клиник кўрсаткичларни баҳолаш учун умумий ва биокимёвий таҳлилларни ўтказиш учун периферик қон намуналари, инструментал текширувлар натижалари, жумладан, ЭКГ, ЭхоКГ, кўкрак қафаси рентгенографияси, шунингдек, ПЗР усулида COVID-19 туфайли миокардит ва миоперикардит ривожланган беморлар қонидаги ММП-9 ва

ТИМР-1 генларининг полиморфик вариантлари таҳлил қилинган.

**Тадқиқот усуллари:** Тадқиқотда сўровномалар, объектив ва физикал текширувлар, COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардитнинг оғирлигини баҳолаш учун махсус шкалалар, инструментал текширувлар, шу жумладан электрокардиография, эхокардиография, умумий клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик лаборатория синовлари. Маълумотларни таҳлил қилиш учун статистик усуллар, жумладан Microsoft Excel дастурий пакети 2021, Arliquin статистик дастурий таминол туплами ва регрессия моделлари қўлланилган.

**Натижаларнинг ишончлилиқ даражаси:** Етарли миқдордаги кузатувлар ва «R-studio версия 2023.09.1» дастури ёрдамида адекват статистик ишлов бериш усуллариининг қўлланилиши таклиф этилган коидалар, хулосалар ва тавсияларнинг ишончлилигини таъминланган.

**Илмий янгилиги:**

Биринчи марта диагностика ва мониторинг кўрсаткичларнинг муҳимлигини тасдиқловчи ҳамда замонавий тадқиқотларга мос келадиган лаборатор маркерларининг диагностик хусусиятларини (тропонин, С-реактив оксил, Д-димер, креатинкиназа-МБ, миоглобин даражасининг ошиши), инструментал тадқиқот маълумотларини (ЭКГ ва эхокардиография натижалари: миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларда чап қоринча ҳажмининг ошиши ва қискарувчанликнинг бузилиши) COVID-19 касаллиги билан боғлиқлиги аниқланган.

Ўзбекистонда илк бор COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларда гипертония, II-тип қандли диабет, семизлик ва ЎСОК каби хамроҳ касалликларнинг частотаси баҳоланган ва олинган маълумотлар ушбу касалликларга чалинган беморларда COVID-19 билан миокардит ва миоперикардит ривожланиш хавфи юқорилиги касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш муҳимлиги исботланган.

Биринчи марта ММП-9 ва ТИМП-1 генларининг полиморф вариантларининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши бўйича таҳлил ўтказилиб, уларда COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардит ММП-9 генининг 8202 А>G (rs11697325) А аллели ва АА - гомозигот генотипи миокард яллиғланишининг юқори даражалари ва юрак функцияси бузилишлар билан боғлиқ миокардит хавфининг ошишига олиб келиши кузатилган ва тадқиқотлар натижасида ТИМП-1 генининг 536 С>Т (rs11551797) полиморфизми COVID-19 сабаб бўлган миокардит ривожланиши учун муҳим хавф омили эмаслиги аниқланган.

COVID-19да миокардит ва миоперикардит ривожланиши билан боғлиқ генетик маркерлар аниқланган, ММП-9 генининг 8202 А>G (rs11697325) полиморфизми ушбу касалликларнинг ривожланиш хавфини башорат қилиши ва уларнинг ҳимоя қийматини тасдиқлаши исботланган, беморларда яллиғланиш ва юрак шикастланишини камайтиришга қаратилган шахсий диагностика усуллари ишлаб чиқилган, ҳамда даволашни эрта бошлаш имконии берган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари:**

Олинган натижалар асосида кардиал маркерлар жумладан, тропонин, креатин киназа, D-димер даражалари ҳамда электролитлар натрий, калий, кальций даражаларидаги ўзгаришлар COVID-19 ва унинг асоратларининг эрта маркерлари сифатида хизмат қилиши аниқланган.

COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитга чалинган беморларда артериал гипертензия, қандли диабет ва семизлик каби хамрох касалликлар кардиал асоратлар ривожланишда сезиларли даражада таъсири борлиги исботланган, натижада кардиал оқибатларни олдини олиш учун беморларни янада интенсив мониторинг қилиш ва мақсадли даволаш зарурлиги ўрганилган.

ММП-9 генидаги -8202 A>G (rs11697325) полиморфик локуси А аллели ва АА гомозиготали генотиби COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишининг юқори хавфи билан боғлиқ эканлиги ҳамда беморларда юрак-қон томир асоратлари хавфини прогноз қилиш учун генетик тестлашни жорий этиш зарурлиги таъкидланган.

Клиник амалиётга COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитни диагностикалаш ва даволашнинг янги ёндашувлари асосида клиник-демографик маълумотлар, лаборатория кўрсаткичлари ва генетик маркерларнинг комплекс таҳлили ишлаб чиқилган бўлиб, клиник натижаларни яхшилашга ва беморлар ўртасида ўлим даражасини камайтиришга ёрдам берилганлиги исботланган.

#### **Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 сабаб ривожланган миокардит ва миоперикардит каби кардиал асоратлари бор беморларда ММП-9 генининг 8202 A>G (rs11697325) полиморфизмларининг ўзгариши миокард яллиғланишининг юқори даражалари ва юрак функцияси бузилиши билан боғлиқ миокардит хавфининг ошишига олиб келиши ҳамда вирусли инфекциялар вақтида юрак-қон томир тизимининг шикастланиш механизмларини чуқурроқ тушунишга ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардит каби кардиал асоратлар ривожланишини эрта аниқлаш ва даволаш учун юрак биомаркерлари жумладан, тропонин, креатин киназа, D-димер, қондаги электролитлар натрий, калий, кальций даражалари ҳамда ММП-9 генининг полиморф вариантларини генетик тестлашни стандарт дастурларига киритиш терапия самарадорлигини ошириб, оғир асоратларни ривожланиш хавфини камайтириши билан изоҳланади.

#### **Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилинганлиги.**

Олинган илмий натижалар асосида, COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитга чалинган пациентларда клиник кечиш хусусиятлари ва лаборатория кўрсаткичлари бўйича ишлаб чиқилган ва тасдиқланган «COVID-19 билан касалланган миокардит ва перикардит билан асоратланган беморларнинг клиник хусусиятлари» мавзусидаги методик тавсиялар (СамДавТУнинг 2024 йил 29 майдаги 10-сонли маказий кенгаш баённомаси) тузилди. Ушбу методик тавсиялар COVID-19 билан боғлиқ

кардиал асоратларнинг диагностикаси, мониторинги ва даволашни яхшилашга қаратилган бўлиб, бу тиббий ёрдам сифати ошишига ва ўлим ҳолатларининг камайишига ёрдам беради.

Шунингдек, COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда генетик полиморфизмлар ва электролит кўрсаткичларининг аҳамияти бўйича маълумотлар асосида, асоратларни прогноз қилиш ва олдини олиш воситалари сифатида генетик тестлаш ва электролитларни мониторинг қилиш бўйича клиницистлар учун қўшимча тавсиянома «COVID-19 сабабли келиб чиққан миокардит ва миоперикардит ривожланишида полиморф генлар ММП-9 ва ТИМП-1 тўқима ингибиторларининг роли» ишлаб чиқилди. (СамДавТУнинг 2024 йил 29 майдаги 10-сонли маказий кенгаш баённомаси). Бу тавсиялар қатор тиббиёт муассасалари амалиётига жорий қилинди, бу эса COVID-19нинг оғир шаклларига чалинган беморларни даволаш натижаларини яхшилашга ёрдам берди.

Иқтисодий самарадорлик: ушбу усулни амалиётга жорий этиш натижасида оғир асоратлар сонини сезиларли даражада камайтиришга ва беморларнинг стационарда бўлиш давомийлигини ўртача 2 кунга қисқартиришга имкон берилган ва давлат бюджетидан 260 000 сўм (Самарқанднинг кўп тармоқли клиникаси кардиология бўлимидаги бир койка-кун қиймати 130 000 сўмни ташкил этади) маблағларни тежашга эришилган

Иқтисодий самарадорлик: COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда мунтазам зарур бўладиган умумий ва биокимёвий кон тахлиллари (35400 сўм ва 115000 сўм) ва инструментал текширишлар (ЭКГ 51 900 сўм ва ЭхоКГ 60 900 сўм) текширувларга талаб камайган ва умумий 263 200 сўм маблағ иқтисод қилинган.

Иқтисодий самарадорлик: Генетик ва лаборатория маркерларнинг эрта диагностикаси ва мониторинги туфайли асоратлар сони ва интенсив терапияга бўлган эҳтиёж сезиларли даражада камайган, натижада реанимация бўлимларида даволаш харажатларини қисқартириш ҳисобига ҳар бир бемор учун 180 000 сўм иқтисод қилишга эришилган.

Иқтисодий самарадорлик: терапевтик режимларни оптималлаштириш орқали COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларни даволаш харажатлари камайган, самарасиз терапевтик воситалар буюрилиши сонини ва юзага келиши мумкин бўлган асоратларини камайтирган. Бунинг натижасида стационарда даволаниш муддати ўртача 2 кунга қисқарганлиги ҳисобига 518 000 сўм (Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Карши филиалида 1 кунлик койка пули 259 000 сўм) ва шифохонада ўртача 2 кунлик дори воситалари учун 520 300 сўм маблағ иқтисод қилишига эришилган

Тадқиқот натижалари ва ишлаб чиқилган методик тавсиялар бир қатор тиббиёт муассасалари, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт университетининг кўп тармоқли клиникаси кардиология бўлими (2024 йил 30 июлдаги №123-К-сонли буйруқ), Самарқанд вилояти Ургут туман тиббиёт

бирлашмаси (2024 йил 15 июндаги 1685-7-105-ТБ-2024-сон буйруқ) ва Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Карши фелиали (2024 йил 10 июлдаги №439-К-сонли буйруқ) амалиётига жорий қилинди. Бу жорий қилиш COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратларга чалинган беморлар натижаларини яхшилашга ва соғлиқни сақлаш харажатларини оптималлаштиришга ёрдам бермоқда.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та республика ва 2 та ҳорижий илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 20 та чоп этилган иш, жумладан, 6 та мақола Халқаро ОАК томонидан тасдиқланган журналларда, 7 та мақола ЎЗР ОАК томонидан тасдиқланган журналларда, 2 та методик тавсиялар, 1 та ЭХМ дастурлар ва 4 та тезислар нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Иш 115 саҳифадан иборат. Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифи ва ўз тадқиқот натижаларини ўз ичига олган бўлим (4 қисм), хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш қисмда** диссертация мавзусининг долзарблиги, мақсад ва вазифалар, шунингдек, тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси илмий ва технология ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, илмий янгилик ва тадқиқотларнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **биринчи боби** "Адабиётлар шарҳи"да COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит патогенезида матрикс металопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқимавий ингибиторлари (ТИМП) генларининг полиморфик вариантлари ролини муҳокама қилади. Адабиётларда миокардит ва миоперикардит SARS-CoV-2 инфекциясининг жиддий асоратлари сифатида қайд этилиб, улар юрак етишмовчилиги каби саломатликка узоқ муддатли таъсир кўрсатиши мумкинлиги таъкидланади. Ушбу асоратлар COVID-19 билан касалланган беморларнинг нисбатан кичик қисмида кузатилган бўлса-да, уларнинг соғлиқни сақлаш тизимига кўрсатган таъсири сезиларли даражада юқори.

Махсус эътибор ММП ва ТИМП ферментларининг ҳужайралараро матриксни қайта тузиш ва юрак тўқималаридаги яллиғланиш жараёнларидаги ҳал қилувчи ролини ўрганишга қаратилган. Ушбу ферментлар генларидаги полиморфик вариантлар юрак яллиғланиш касалликларининг ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин, бу уларни кейинги тадқиқотлар учун муҳим номзодларга айлантиради. SARS-CoV-2 инфекцияси туфайли юзага келган сурункали яллиғланиш ушбу ферментлар фаолияти ва

уларнинг миокардит ва миоперикардит патогенезидаги роли контекстида кўриб чиқилади.

Ушбу боб COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитга генетик мойилликни тушуниш учун назарий асос яратади ва ММП ва ТИМП генларининг полиморфик вариантларини ўрганиш ушбу асоратларнинг диагностика ва терапевтик стратегияларини яхшилашга қандай ёрдам бериши мумкинлигини муҳокама қилади. Эпидемиологик омиллар, патогенез ва даволаш вариантларининг батафсил таҳлили муаммонинг ҳар томонлама кўриб чиқирилишини таъминлайди ва диссертациянинг кейинги бўлимларида баён этилган батафсил тадқиқотлар учун замин ҳозирлайди.

Диссертациянинг «Тадқиқот материаллари ва методлари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланган статистик, клиник-лаборатория усуллари баён этилган. Тадқиқот материалы тасвирланган ва тавсифланган, натижаларнинг статистик ишлови тақдим этилган.

Ушбу иш COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитга чалинган 18 дан 68 ёшгача бўлган 150 нафар бемор иштирок этган проспектив кузатув тадқиқоти ҳисобланади. Беморлар 2021 йилдан 2024 йилгача COVID-19 га қарши курашиш марказида (Самарқанд вилояти Кардиология диспансери) даволанган (жадвал 1).

Асосий гуруҳ 65% эркаклар ва 35% аёллардан иборат бўлиб, уларнинг ёши  $45,8 \pm 10,5$  йил ва касаллик давомийлиги ўртача  $5,2 \pm 1,7$  йилни ташкил этди. Бу гуруҳдаги беморларнинг тана массаси индекси (ТВИ)  $28,5 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этди. Назорат гуруҳи 64% эркаклар ва 36% аёллардан иборат бўлиб, уларнинг ёши  $46,2 \pm 11,0$  йил ва касаллик давомийлиги ўртача  $4,8 \pm 1,9$  йилни ташкил этди. Контроль гуруҳидаги беморларнинг ТВИ  $24,8 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этди. Жинс бўйича беморларнинг тақсимотини таҳлил қилишда гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

Миокардит ва миоперикардитга чалинган беморларни клиник тадқиқот қилиш шикоятлар ва анамнезга тўплаш, пальпация, перкуссия, аускультация усулларида фойдаланган ҳолда кўрик ўтказиш, антропометрия параметрларини (бўйи, тана вазни, ТВИ) ўлчашни ўз ичига олди. Барча беморларда умумий қон ва сийдик таҳлиллари, қоннинг биокимёвий тадқиқоти ўтказилди. С-реактив оқсил, тропонинлар, D-димер, шунингдек, умумий оқсил ва унинг фракциялари, билирубин, глюкоза, креатинин даражалари, АлАТ, АсАТ, протромбин индекси, фибриноген қийматлари аниқланди. Инструментал усуллардан кўкрак қафаси рентгенографияси, ЭКГ, ЭхоКГ ва миокарддаги яллиғланиш ва тузилма ўзгаришларини баҳолаш учун юракнинг МРТси ўтказилди.

Диссертациянинг " COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитга чалинган беморларнинг клиник хусусиятлари" деб номланган учинчи бобида COVID-19 билан касалланган беморларнинг асосий клиник кўрсаткичлари тақдим этилган.

Тадқиқотда гуруҳлардаги беморларнинг демографик хусусиятларини таққослаш 1-жадвалда кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра, икки гуруҳ

иштирокчилари ёши бир-бирига ўхшаш бўлган. Шу тариқа, асосий гуруҳдаги ўртача ёш  $45,8 \pm 10,5$  йилни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида у  $46,2 \pm 11,0$  йилни ташкил этган ва статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмаган ( $p=0.78$ ).

### 1-жадвал

#### Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг демографик хусусиятларини таққослаш

| Кўрсаткичлар             | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи<br>n=50 | P-қиймат |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Ёш (йил)                 | $45.8 \pm 10.5$       | $46.2 \pm 11.0$        | 0.78     |
| Эркаклар (n, %)          | 65 (65%)              | 32 (64%)               | 0.89     |
| Аёллар (n, %)            | 35 (35%)              | 18 (36%)               | 0.89     |
| Вазн (кг)                | $83.2 \pm 15.3$       | $71.5 \pm 14.0$        | 0.001    |
| ТВИ (кг/м <sup>2</sup> ) | $28.5 \pm 4.2$        | $24.8 \pm 3.5$         | 0.001    |
| Чекиш (n, %)             | 40 (40%)              | 10 (20%)               | 0.005    |
| Алкогол (n, %)           | 20 (20%)              | 8 (16%)                | 0.56     |

*Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05дан кичик аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.*

Шунингдек, ҳар икки гуруҳда жинс бўйича тақсимланишда гуруҳлар ўртасида фарқлар аниқланмади ва бу омил тадқиқот натижаларига таъсир кўрсатмаганлиги аниқланди. Хусусан, асосий гуруҳда 65 нафар эркак (65%) ва 35 нафар аёл (35%) бўлган бўлса, назорат гуруҳида 32 нафар эркак (64%) ва 18 нафар аёл (36%) бўлган, бу статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги кузатилди ( $p=0.89$ ).

Бундан ташқари, тадқиқот натижалари асосий гуруҳдаги беморлар вазни кўпроқ ва уларнинг ТВИ юқорироқ бўлганини кўрсатди. Асосий гуруҳда ўртача тана вазни  $83,2 \pm 15,3$  кг ни ташкил этган бўлса, бу назорат гуруҳидаги ўртача вазндан ( $71,5 \pm 14,0$  кг) сезиларли даражада юқори бўлган ( $p=0.001$ ). Тадқиқотда шунингдек, беморлар орасида чекиш омили гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилганлигини, асосий гуруҳ беморлари орасида чекиш кенгроқ тарқалганлигини кўрсатди. Аммо, тадқиқот натижасида алкоголь истеъмоли бўйича гуруҳлар ўртасида аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Асосий гуруҳда 20 нафар (20%) бемор алкоголь истеъмол қилиб турса, назорат гуруҳида 8 нафар (16%) бемор алкоголь истеъмол қилиб туриши ҳақида маълумот берган ( $p=0.56$ ).

Асосий гуруҳдаги беморларнинг COVID-19 билан боғлиқ асоратлар тури бўйича асосий гуруҳда 56 нафар (56%) беморда миокардит, 27 нафар (27%) беморда перикардит ва 17 нафар (17%) беморда миоперикардит каби асоратлар кузатилган (2-жадвалда)

### 2-жадвал

#### COVID-19 асоратларининг учраш тезлиги бўйича беморларнинг тақсимоти

| Кўрсаткичлар | Асосий гуруҳ n=100 |
|--------------|--------------------|
|--------------|--------------------|

|               |          |
|---------------|----------|
| Миокардит     | 56 (56%) |
| Перикардит    | 27(27%)  |
| Миоперикардит | 17(17%)  |

COVID-19 оғирлик даражаси бўйича беморларнинг тақсимоти 3-жадвалда кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда кардиал асоратлар билан боғлиқ енгил COVID-19 ҳолатлари қайд этилмаган. Асосий гуруҳдаги беморларнинг 62% ўрта оғир даражадаги COVID-19 билан касалланган. Шунингдек, асосий гуруҳдаги 38% беморларда, яъни 38 нафар беморда оғир даражадаги COVID-19 аниқланган. Шундай қилиб, тадқиқот кардиал асоратлар, жумладан, миокардит ёки перикардит билан касалланган беморлар ўртача оғир ёки оғир формадаги COVID-19 билан касалланганлиги аниқланди.

### 3-жадвал

#### COVID-19 оғирлик даражаси бўйича беморларнинг тақсимоти

| Кўрсаткичлар | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи<br>n=50 | P-қиймат |
|--------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Енгил        | 0(0.0%)               | 50(100%)               | <0.005   |
| Ўрта оғир    | 62(62%)               | 0(0.0%)                | <0.001   |
| Оғир         | 38(38%)               | 0(0.0%)                | <0.001   |

*Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05дан кичик аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.*

COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси бўйича кардиал асоратлар тақсимоти 4-жадвалда кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра, миокардит ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 32.3% да кузатилагн бўлса, оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида эса миокардитнинг учраш тезлиги 65.8% ни ташкил этган ( $p < 0.001$ ) ва касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқ миокардитнинг кўпроқ учрашини англатади.

Шунингдек, биз перикардит ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 16.1% да, оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг эса 39.5% да кузатган бўлсак ( $p = 0.002$ ) бу ҳам COVID-19 касаллигининг оғир кечиши перикардит хавфини ошириши мумкинлигини билдиради.

Бундан ташқари, тадқиқот натижалари миоперикардит ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 8.1% да, оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг эса 26.3% да кузатилди ( $p = 0.005$ ). Аналогик тарзда ушбу асоратларнинг биргаликда кечиши ҳам COVID-19 касаллигининг оғирлик даражасига боғлиқлиги аниқланди.

### 4-жадвал

#### COVID-19 беморларида касалликнинг оғирлик даражаси бўйича асоратлар тақсимоти

| Кўрсаткичлар         | Ўрта оғир даража<br>n=62 | Оғир даража<br>n=38 | p- қиймат |
|----------------------|--------------------------|---------------------|-----------|
| Миокардит (n, %)     | (32.3%)                  | (65.8%)             | <0.001    |
| Перикардит (n, %)    | (16.1%)                  | (39.5%)             | 0.002     |
| Миоперикардит (n, %) | (8.1%)                   | (26.3%)             | 0.005     |

*Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05дан кичик аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.*

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида миокардит, перикардит ва миоперикардит учраш тезлиги оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ўртача оғир формага қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари COVID-19 билан касалланган беморларда, айниқса, оғир формага эга бўлганларда кардиал асоратларни эрта аниқлаш ва мониторинг қилишнинг аҳамиятини таъкидлайди.

COVID-19 билан касалланган беморларда ҳамроҳ касалликлар тақсимоти бўйича маълумотлар 5-жадвалда тақдим этилган. Тадқиқот натижалари артериал гипертензия асосий гуруҳдаги беморларнинг 46% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 22% да аниқланганлигини кўрсатди. Бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб ( $p=0.003$ ), COVID-19 билан касалланган беморлар орасида артериал гипертензиянинг кенг тарқалганлигини кўрсатади.

Қандли диабет ҳам асосий гуруҳдаги беморларнинг 31% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 16% да аниқланган. Бу фарқ ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятлидир ( $p=0.04$ ), бу эса COVID-19 билан касалланган беморлар орасида қандли диабетнинг кўпроқ учрашини кўрсатади. Бундан ташқари, семизлик асосий гуруҳдаги беморларнинг 38% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 18% да кузатилган ( $p=0.01$ ), бу эса COVID-19 билан касалланган беморлар орасида семизликнинг кенг тарқалганлигини кўрсатади.

#### 5-жадвал

#### COVID-19 билан касалланган беморларда ҳамроҳ касалликларнинг тақсимоти

| Кўрсаткичлар                | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи<br>n=50 | P-қиймат |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Артериал гипертензия (n, %) | 46 (46%)              | 11 (22%)               | 0.003    |
| Қандли диабет (n, %)        | 31 (31%)              | 8 (16%)                | 0.04     |
| Семизлик (n, %)             | 38 (38%)              | 9 (18%)                | 0.01     |
| УСОК (n, %)                 | 23 (23%)              | 6 (12%)                | 0.12     |
| Юрак етишмовчилиги (n, %)   | 25 (25%)              | 3 (6%)                 | 0.01     |

|  |          |        |      |
|--|----------|--------|------|
| %)   |          |        |      |
| Сурункали буйрак касаллиги (n, %)  | 14 (14%) | 3 (6%) | 0.15 |
| <i>Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05 дан кичик аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.</i> |          |        |      |

Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) асосий гуруҳдаги беморларнинг 23% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 12% да аниқланган бўлса-да, бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги кузатилди ( $p=0.12$ ).

Олинган натижалар артериал гипертензия (46%), қандли диабет (31%), семизлик (38%) ва юрак етишмовчилиги (25%) каби ҳамроҳ касалликларнинг COVID-19 билан касалланган беморлар орасида кўпроқ учрашини кўрсатади. Бу омилларни хавфни баҳолаш ва даволашни режалаштиришда ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлайди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида артериал гипертензия, қандли диабет, семизлик, ЎСОК, юрак етишмовчилиги ва сурункали буйрак касаллиги оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ўртача оғир формага нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраши кузатилди.

Натижалар оғир COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ҳамроҳ касалликларнинг учраши сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатади, бу омилларни хавфни баҳолаш ва натижаларни прогноз қилишда ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлайди.

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларинининг қиёсий таҳлили б-жадвалда келтирилган.

**б-жадвал**

**Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили**

| Кўрсаткичлар   | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи<br>n=50 | P-қиймат |
|--|-----------------------|------------------------|----------|
| Лейкоцит ( $\times 10^9$ /л)   | 9.7 $\pm$ 2.5         | 6.1 $\pm$ 1.5          | <0.001   |
| Эритроцит ( $\times 10^{12}$ /л)   | 4.6 $\pm$ 0.4         | 4.8 $\pm$ 0.4          | 0.01     |
| Гемоглобин (г/л)   | 115.7 $\pm$ 12.1      | 131.2 $\pm$ 11.4       | <0.001   |
| Тромбоцит ( $\times 10^9$ /л)  | 202.5 $\pm$ 64.9      | 254.2 $\pm$ 51.5       | <0.001   |
| Лимфоцит ( $\times 10^9$ /л)   | 1.2 $\pm$ 0.7         | 2.4 $\pm$ 0.4          | <0.001   |
| ЭЧТ (мм/ч)   | 37.2 $\pm$ 12.7       | 11.4 $\pm$ 5.4         | <0.001   |
| <i>Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони <math>p &lt; 0,05</math> аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.</i> |                       |                        |          |

Асосий гуруҳда лейкоцитлар даражаси 9,7 $\pm$ 2,5  $\times 10^9$ /л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги 6,1 $\pm$ 1,5  $\times 10^9$ /л га нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ( $p < 0,001$ ). Эритроцитлар даражаси асосий гуруҳда 4,6 $\pm$ 0,4  $\times 10^{12}$ /л ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳидаги 4,8 $\pm$ 0,4  $\times 10^{12}$ /л га нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги қайд этилди ( $p=0,01$ ). Шунингдек, гемоглобин даражаси асосий гуруҳда 115,7 $\pm$ 12,1 г/л ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳидаги 131,2 $\pm$ 11,4 г/л кўрсаткичига нисбатан

сезиларли даражада паст эканлигини кўрсатади ( $p < 0,001$ ). Тромбоцитлар даражаси ҳам асосий гуруҳда  $202,5 \pm 64,9 \times 10^9/\text{л}$  ни ташкил этди ва назорат гуруҳидаги  $254,2 \pm 51,5 \times 10^9/\text{л}$  билан солиштирганда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ( $p < 0,001$ ). Лимфоцитлар даражаси ҳам асосий гуруҳда  $1,2 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳидаги  $2,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  га нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги тасдиқланди ( $p < 0,001$ ). Бундан ташқари, асосий гуруҳда эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ)  $37,2 \pm 12,7$  мм/соат ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги  $11,4 \pm 5,4$  мм/соатга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ( $p < 0,001$ ).

Хулоса қилиб айтганда, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида лаборатор кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқларни аниқланди ҳамда COVID-19 ни диагностика ва мониторинг қилиш жараёнида ушбу параметрларнинг муҳим аҳамиятга эга эканлигини яна бир бор тасдиқлади.

Тадқиқотдаги гуруҳлар ўртасидаги лаборатор кўрсаткичларининг таққослаш натижалари 7-жадвалда келтирилган. Натижаларга кўра, асосий гуруҳда глюкоза даражаси  $6,2 \pm 1,2$  ммоль/л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги  $4,9 \pm 0,8$  ммоль/л га нисбатан сезиларли даражада юқори ( $p < 0,001$ ). Шунингдек, умумий оксил даражаси асосий гуруҳда  $68,4 \pm 4,1$  г/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги  $75,8 \pm 3,8$  г/л билан солиштирганда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ( $p < 0,001$ ).

Бундан ташқари, тадқиқот натижалари асосий гуруҳда альбумин даражаси  $34,5 \pm 3,7$  г/л ни ташкил этганини кўрсатди, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги  $42,1 \pm 2,9$  г/л га нисбатан сезиларли даражада паст ( $p < 0,001$ ). Шунингдек, асосий гуруҳда умумий билирубин даражаси  $14,8 \pm 5,7$  мкмоль/л бўлиб, назорат гуруҳидаги  $11,6 \pm 3,1$  мкмоль/л га нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ( $p < 0,001$ ). Асосий гуруҳда тўғридан-тўғри билирубин даражаси ҳам юқори бўлиб,  $5,3 \pm 2,1$  мкмоль/л ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса  $3,2 \pm 1,2$  мкмоль/л ни ташкил этган ( $p < 0,001$ ).

**7-жадвал**

**Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили**

| Кўрсаткичлар                   | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи | P-қиймат  |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|-----------|
| Глюкоза (ммоль/л)              | $6.2 \pm 1.2$         | $4.9 \pm 0.8$  | $< 0.001$ |
| Умумий оксил (г/л)             | $68.4 \pm 4.1$        | $75.8 \pm 3.8$ | $< 0.001$ |
| Альбумин (г/л)                 | $34.5 \pm 3.7$        | $42.1 \pm 2.9$ | $< 0.001$ |
| Умумий билирубин<br>(мкмоль/л) | $14.8 \pm 5.7$        | $11.6 \pm 3.1$ | $< 0.001$ |
| Билирубин (мкмоль/л)           | $5.3 \pm 2.1$         | $3.2 \pm 1.2$  | $< 0.001$ |
| АЛТ (Ед/л)                     | $45.8 \pm 15.2$       | $27.7 \pm 8.9$ | $< 0.001$ |

|   |             |            |        |
|---|-------------|------------|--------|
| АСТ (Ед/л)  | 42.3±12.7   | 24.9±7.4   | <0.001 |
| Мочевина (ммоль/л)  | 6.8±1.6     | 4.8±1.2    | <0.001 |
| Креатинин (мкмоль/л)  | 96.2±18.4   | 78.3±12.4  | <0.001 |
| Ферритин (нг/мл)  | 483.6±152.7 | 102.8±31.6 | <0.001 |
| СРО (мг/л)  | 22.4±11.3   | 4.7±1.8    | <0.001 |
| <i>Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони p&lt;0,05 аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.</i> |             |            |        |

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида лаборатория кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқлар аниқланди, бу COVID-19 ни диагностика қилиш ва мониторинг қилишда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Тадқиқотдаги гуруҳлар ўртасидаги кардиал биомаркерлар даражаларининг қиёсий таҳлили 8-жадвалда келтирилган. Натижаларга кўра, асосий гуруҳда тропонин даражаси 35,6±8,3 нг/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги 5,8±1,8 нг/л билан солиштирилганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (p<0,001). Шунингдек, асосий гуруҳда D-димер даражаси 895,9±378,2 нг/мл бўлиб, назорат гуруҳидаги 285,4±68,5 нг/мл билан таққослаганда ҳам сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (p<0,001).

Бундан ташқари, креатин киназа-МБ (КК-МБ) даражаси асосий гуруҳда 108,2±33,7 Ед/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги 22,4±8,8 Ед/л га нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (p<0,001). Асосий гуруҳда миоглобин даражаси 72,6±21,0 нг/мл ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 28,2±8,4 нг/мл ни ташкил этди ва сезиларли даражада юқори эканлиги тасдиқланди (p<0,001).

Шу тариқа, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида кардиал биомаркерлар даражалари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди, бу эса COVID-19 ни диагностика ва мониторинг қилишда ушбу параметрларнинг аҳамиятини яна бир бор тасдиқлади. Тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида кардиал маркерлар даражалари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди, бу COVID-19 билан касалланган беморларда муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эгаллиги аниқланди. Асосий гуруҳда тропонин даражаси сезиларли даражада юқори бўлиб, бу миокард шикастланишини кўрсатади, бу кўпинча COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилади ва ўлим хавфининг юқори бўлиши билан боғлиқ.

#### 8-жадвал

#### Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

| Кўрсаткичлар    | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи | P-қиймат |
|-----------------|-----------------------|----------------|----------|
| Тропонин (нг/л) | 35.6±8.3              | 5.8±1.8        | <0.001   |
| D-димер (нг/мл) | 895.9±378.2           | 285.4±68.5     | <0.001   |

|   |            |          |        |
|---|------------|----------|--------|
| Креатинкиназа-МБ (Ед/л)   | 108.2±33.7 | 22.4±8.8 | <0.001 |
| Миоглобин (нг/мл)   | 72.6±21.0  | 28.2±8.4 | <0.001 |
| <i>Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони p&lt;0,05 аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.</i> |            |          |        |

Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг электрокардиографик кўрсаткичлари 9-жадвалда таққосланган. Натижаларга кўра, асосий гуруҳда юрак қисқариш частотаси (ЮҚЧ) 87,2±15,8 уд/мин ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳидаги 72,1±10,3 уд/мин билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (p<0,001). Шунингдек, асосий гуруҳда PR-интервали 180±19,3 мс бўлиб, назорат гуруҳидаги 158,3±15,7 мс дан сезиларли даражада узунроқ эканлиги тасдиқланди (p<0,001).

Бундан ташқари, QRS комплекси давомийлиги асосий гуруҳда 103,0±12,7 мс ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса 97,2±11,2 мс бўлиб, бу кўрсаткич ҳам сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (p=0,02). Асосий гуруҳда QTc-интервали 454,7±28,6 мс бўлиб, назорат гуруҳидаги 407,3±19,4 мс дан сезиларли даражада узунроқ эканлиги аниқланган (p<0,001).

Асосий гуруҳда ST сегментнинг элевацияси 2,5±1,0 мм ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 0,5±0,2 мм бўлиб, сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилди (p<0,001). Шу билан бирга, ST сегментнинг депрессияси ҳам асосий гуруҳда 1,5±0,5 мм ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса 0,2±0,1 мм бўлиб, бу фарқ ҳам статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди (p<0,001).

T тишча амплитудаси асосий гуруҳда 0,3±0,1 мВ ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 0,5±0,1 мВ ни ташкил этган ва асосий гуруҳда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган (p<0,001). Асосий гуруҳда паталогик Q тишчаларининг мавжудлиги 27% беморларда қайд этилган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 6% ни ташкил этган ва сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган (p<0,001).

Шунингдек, асосий гуруҳдаги 12% беморларда Гис тутами чап оёқчаси блокадаси қайд этилган, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 2% ни ташкил этган ва сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган (p=0,04).

#### 9-жадвал

#### Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг электрокардиографик кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

| Кўрсаткичлар      | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат<br>гуруҳи | P-қиймат |
|-------------------|-----------------------|-------------------|----------|
| ЧСС (уд/мин)      | 87.2±15.8             | 72.1±10.3         | <0.001   |
| PR-интервал (мс)  | 180±19.3              | 158.3±15.7        | <0.001   |
| QRS (мс)          | 103.0±12.7            | 97.2±11.2         | 0.02     |
| QTc-интервал (мс) | 454.7±28.6            | 407.3±19.4        | <0.001   |
| ST элевация (мм)  | 2.5±1.0               | 0.5±0.2           | <0.001   |

|   |          |         |        |
|---|----------|---------|--------|
| ST депрессия (мм)   | 1.5±0.5  | 0.2±0.1 | <0.001 |
| T тишча амплитудаси (мВ)  | 0.3±0.1  | 0.5±0.1 | <0.001 |
| Патологик Q тишча(n, %)   | 27 (27%) | 3 (6%)  | <0.001 |
| ГТЧОБ (n, %)  | 12 (12%) | 1 (2%)  | 0.04   |
| ГТЎОБ (n, %)  | 8 (8%)   | 1 (2%)  | 0.10   |
| QRS волтаж (мВ)   | 1.0±0.3  | 1.2±0.4 | 0.03   |
| Қоринчалар экстрасистолияси (n, %)  | 20 (20%) | 3 (6%)  | 0.02   |
| Бўлмачалар экстрасистолияси (n, %)  | 15 (15%) | 2 (4%)  | 0.03   |
| Аритмиялар  | 25 (25%) | 4 (8%)  | 0.01   |
| <i>Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони p&lt;0,05 аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.</i> |          |         |        |

Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг электролит кўрсаткичларини таққослашни 10-жадвалда келтирилган. Тадқиқот натижалари асосий гуруҳда натрий даражаси 135.4±4.8 ммоль/л ни ташкил этганини, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги 140.1±3.7 ммоль/л га нисбатан сезиларли даражада паст эканлигини кўрсатди (p<0.001). Асосий гуруҳда калий даражаси 4.1±0.4 ммоль/л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 4.3±0.3 ммоль/л ни ташкил этган ва сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган (p=0.01).

Шунингдек, тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда умумий кальций даражаси 2.15±0.18 ммоль/л ни ташкил этган, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 2.30±0.15 ммоль/л ни ташкил этган ва сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган (p<0.001). Асосий гуруҳда бикарбонат даражаси 21.8±2.7 ммоль/л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 24.7±1.9 ммоль/л ни ташкил этган ва сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган (p<0.001). Шундай қилиб, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида электролит кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқларни аниқлади, бу COVID-19 билан боғлиқ миокардит ёки перикардитга чалинган беморларни диагностика қилиш ва мониторинг қилиш контекстида ушбу параметрларнинг аҳамиятини таъкидлайди.

Тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида электролит даражалари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатади, бу COVID-19 билан боғлиқ миокардит ёки перикардитга чалинган беморларни диагностика қилиш ва прогноз қилишда муҳимдир. Асосий гуруҳда натрий даражасининг пастлиги гипонатриемияни кўрсатади, бу COVID-19 нинг оғир кечиши ва сув-электролит мувозанатининг бузилиши билан боғлиқ. Асосий гуруҳда калий даражаси ҳам паст бўлиб, бу гипокалиемияни кўрсатади, бу калийнинг кўпроқ йўқолиши ёки унинг реабсорбциясининг бузилиши билан боғлиқлигини таъкидлайди.

#### 10-жадвал

### Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг электролит кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

| Кўрсаткичлар  | Асосий гуруҳ<br>n=100 | Назорат гуруҳи | P-қиймат |
|---|-----------------------|----------------|----------|
| Натрий (ммоль/л)  | 135.4±4.8             | 140.1±3.7      | <0.001   |
| Калий (ммоль/л)   | 4.1±0.4               | 4.3±0.3        | 0.01     |
| Кальций обций<br>(ммоль/л)  | 2.15±0.18             | 2.30±0.15      | <0.001   |
| Бикарбонат (ммоль/л)  | 21.8±2.7              | 24.7±1.9       | <0.001   |
| <i>Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони p&lt;0,05 аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.</i> |                       |                |          |

Асосий гуруҳда бикарбонат даражасининг пастлиги метаболик ацидозни кўрсатади, бу оғир инфекциялар ва юрак асоратлари бўлган беморларда кўпинча кузатилади. Шундай қилиб, тадқиқот натижалари электролит кўрсаткичларини мониторинг қилишнинг аҳамиятини таъкидлайди, касалликнинг оғирлигини баҳолаш ва прогноз қилиш учун паст натрий, калий, кальций ва бикарбонат даражалари юрак асоратлари билан кечувчи COVID-19 нинг оғир кечишига ишора қилиши мумкин, бу эса интенсив кузатув ва даволашни талаб қилади.

Диссертациянинг **"COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларнинг иммунологик тестлар (ММП-9 ва ТИМП-1 полиморфик вариантлари) натижаларининг таҳлили"** деб номланган туртинчи бобида COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларнинг иммунологик тестлар (ММП-9 ва ТИМП-1 полиморфик вариантлари) натижалари тақдим этилган.

COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда MMP9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллеллари ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари ўрганилди (n=100). (11-жадвал)

#### 11-жадвал

#### ММП9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллелларининг COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда учраш частотаси

| Аллел  | Аллеллар сони | Аллеллар сони, % | Аллел | Назорат гуруҳи, абс. (%) | $\chi^2$               | OR (95% CI)               |
|--|---------------|------------------|-------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| A  | 140           | 70,00            | A     | 69 (52,27)               | 10.715<br>(p=0.001063) | 1.35<br>>2.13<<br>3.362   |
| G  | 60            | 30,00            | G     | 63 (47,73)               |                        | 0.297<br>>0.469<<br>0.741 |
| <i>Изоҳ: <math>\chi^2</math> – Пирсоннинг ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.</i> |               |                  |       |                          |                        |                           |

COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморлар ва назорат гуруҳида MMP9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллелларининг тарқалиш частотаси 11-жадвалда кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда А аллели 140 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 70.00% ни

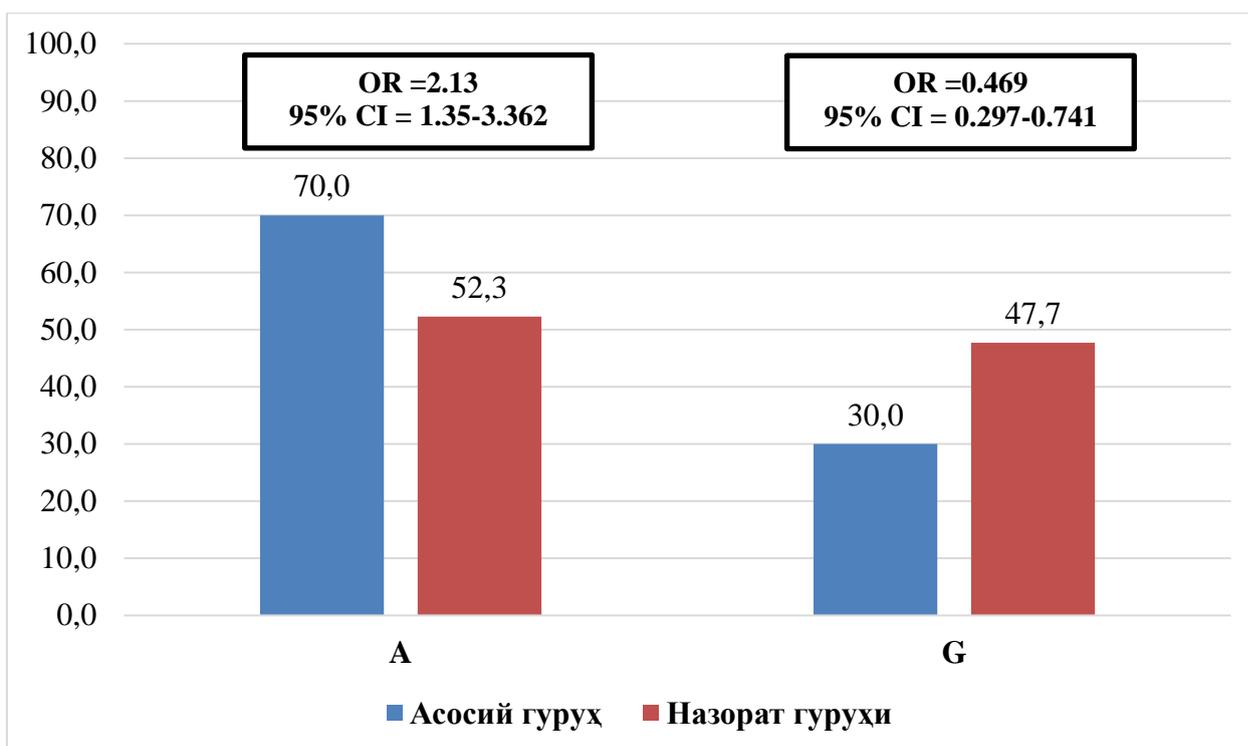
ташқил этган, назорат гуруҳида эса А аллели 69 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 52.27% ни ташқил этган.  $\chi^2$  кўрсаткичи 10.715 ни ташқил этиб, А аллелининг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги частоталари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ борлигини кўрсатади ( $p=0.001063$ ). А аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати  $1.35 > 2.13 > 3.362$  бўлиб, бу А аллелининг COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишининг предраспозицион омил эканлигини кўрсатади.

G аллели асосий гуруҳдаги беморларда 60 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 30.00% ни ташқил этган, назорат гуруҳида эса G аллели 63 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 47.73% ни ташқил этган. G аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати  $0.297 > 0.469 > 0.741$  бўлиб, бу G аллелининг протектив таъсирга эга эканлигини ва COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиш хавфини камайтиришини кўрсатади.

Тадқиқот натижалари COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида MMP9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллеллари частоталари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди. А аллели COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган, бу унинг ушбу касаллик ривожланишидаги предраспозицион ролини кўрсатади. Бу маълумотлар Маркелов ва ҳаммуаллифлар (2016) томонидан ўтказилган тадқиқот билан тасдиқланади, улар ҳам А аллелини юрак-қон томир касалликлари хавфини ошириши билан боғлиқ деб топганлар.

Бошқа томондан, G аллели назорат гуруҳида асосий гуруҳга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган, бу унинг протектив таъсирини кўрсатади. Бу маълумотлар Аксененко ва Рукши (2013) томонидан ўтказилган тадқиқотлар билан мос келади, улар MMP9 гени аллеллари ва генотиплари турли касалликларга, жумладан юрак-қон томир патологияларига предраспозициясига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлигини таъкидлаган.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари А аллелини COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишининг предраспозицион омил, G аллелини эса протектив таъсирга эга деб кўрсатади. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини таъкидлайди ва ушбу асоратни даволаш ва олдини олиш учун персоналлаштирилган стратегияларни ишлаб чиқишга ёрдам беради. Бошқа тадқиқотлар натижалари билан таққослаш бизнинг хулосаларимизни тасдиқлайди ва ушбу генетик маркерларнинг клиник амалиётдаги аҳамиятини таъкидлайди.



**1-расм. COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда MMP9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотиплари частоталарининг тақсимоти**

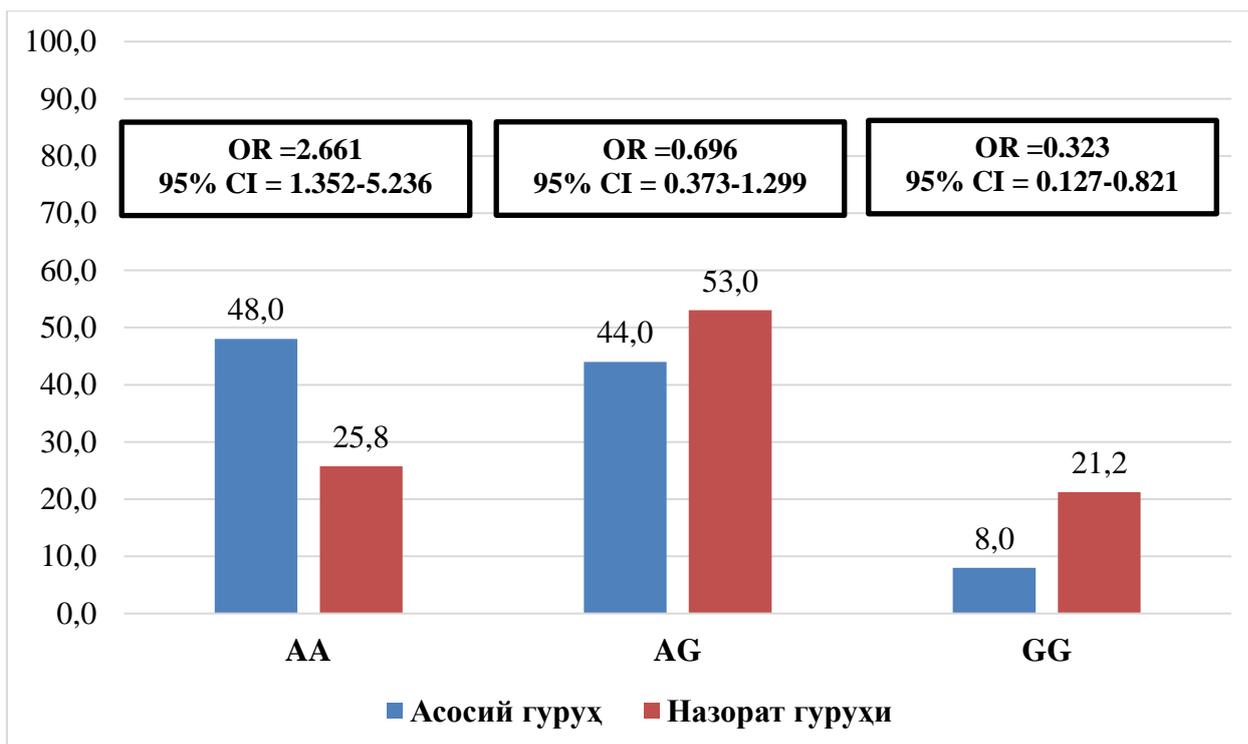
Полиморфик локус -8202 A>G (rs11697325) гени MMP9 генотипларининг беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳидаги тарқалиш ҳолати Харди – Вайнберг мувозанатига мувофиқ келади.

**12-жадвал  
MMP-9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотипларининг COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда учраш частотаси**

| Генотип | Беморлар, n=100 | Беморлар, % | Назорат гуруҳи, абс. (%) | $\chi^2$              | OR (95% CI)         |
|---------|-----------------|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|
| AA      | 48              | 48,00       | 17 (25,76)               | 8.256<br>(p=0.004061) | 1.352 >2.661 >5.236 |
| AG      | 44              | 44,00       | 35 (53,03)               | 1.3<br>(p=0.254231)   | 0.373 >0.696 >1.299 |
| GG      | 8               | 8,00        | 14 (21,21)               | 6.037<br>(p=0.01401)  | 0.127 >0.323 >0.821 |

*Изоҳ:  $\chi^2$  – Пирсоннинг ишончилилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.*

Кейинги генотипик ассоциацияларни таққослаш таҳлилида (2-жадвал) MMP9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотипи GG таркибида беморлар ва назорат гуруҳидаги соғлом шахслар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланди (мувофиқ равишда 8 ва 21,21%; OR = 0,323; 95% CI: 0.127 >0.323 > 0.821;  $\chi^2=6.037$  (p=0.01401)). Бу маълумотлар GG генотипининг мавжудлиги беморларда миокардит ривожланиш хавфининг камайиши билан боғлиқлигини кўрсатади.



**2-расм. COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан оғриган беморларда ММП-9 гени -8202 А>G (rs11697325) генотиплари частотасининг тақсимооти**

AG гетерозигот генотипини таҳлил қилишда ҳам унинг беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги учраш частотаси бўйича фарқлар аниқланди (мувофиқ равишда 44% ва 53%; OR = 0,696; 95% CI: 0,373 >0,696> 1,299;  $\chi^2=1,3$  ( $p=0,254231$ )). Гарчи фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмасада, назорат гуруҳида AG генотипининг кўпроқ учраш тенденцияси кузатилди, бу унинг потенциал протектив аҳамиятига ишора қилиши мумкин.

Тадқиқ қилинган намунада беморлар гуруҳида номақбул AA генотипи сезиларли даражада кўпроқ учраган (мувофиқ равишда 48 ва 25,76%; OR = 2,661; 95% CI: 1,352 >2,661> 5,236;  $\chi^2=8,256$  ( $p=0,004061$ )). Бу AA генотипи мавжудлиги COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширганлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, ушбу намунада COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишига мойилликни кўрсатувчи маркерлар ММП-9 гени -8202 А>G (rs11697325) аллель А ва гомозигот AA генотипи ҳисобланади, ҳимоявий аҳамият эса G аллели ва GG генотипига эга. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Ҳозирги тадқиқот натижалари муҳим клиник аҳамиятга эга, чунки улар миокардит ривожланиш хавфи ошган беморларни аниқлаш имконини беради, бу эса самаралироқ мониторинг ва эрта аралашувга ёрдам бериши мумкин. Клиник амалиётга генотипик тестларни жорий этиш COVID-19 билан боғлиқ

асоратларнинг даволаш ва олдини олишга пшасийлаштирилган ёндашув учун фойдали восита бўлиши мумкин.

Бундан ташқари, генотиплар ва миокардит ривожланиш хавфи ўртасидаги аниқланган ассоциациялар коронавирус инфекцияси билан боғлиқ касалликларнинг оғирлиги ва натижаларига таъсир кўрсатувчи генетик омилларнинг қўшимча тадқиқотларини муҳимлигини таъкидлайди. Бу ассоциациялар асосида ётган механизмларни чуқур ўрганиш, матрикс металлопротеиназалар фаолиятини модуллаштириш ва беморларда клиник натижаларни яхшилашга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга олиб келиши мумкин.

Шундан сўнг ТИМП-1 rs11551797 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари ва генотипларининг тақсимооти хусусияти ўрганилди. ТИМП-1 оқсил аминокислоталар таркибида rs11551797 изолейцинни 158-позицияда изолейцин билан синонимик алмаштиришга олиб келади. Тадқиқ этилган аминокислота изолейцин цинк бармоғи тузилиши ичида жойлашган.

Нуклеин кислоталар даражасида пиримидинни пиримидинга алмаштириш: AUC дан AUU га амалга ошади. Бундай алмаштириш кодоннинг ўзгаришига олиб келади, бу эса трансляция жараёнига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Трансляция жараёнида урацил билан химиявий боғланиш цитозинга нисбатан енгилроқ эридишга эга. Бу эса трансляция тезлигини оширишга, шунингдек, хатоларнинг юқори эҳтимолига ва оқсилнинг структура-функционал хоссаларига таъсир қилиши мумкин.

Ушбу соҳадаги тадқиқотлар ММП фаолиятини тартибга солиш механизмларини ва уларнинг ингибиторлари билан ўзаро таъсирини тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга. Олинган маълумотлар ушбу ферментлар фаолиятини модуллаштириш ва уларнинг патологик таъсирини олдини олишга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун фойдаланилиши мумкин.

Шундай қилиб, нуклеин кислоталар даражасида пиримидинни пиримидинга алмаштириш, AUC дан AUU га алмаштириш каби ҳолатларда, оқсилларнинг нормал функциясини сақлаш ва касалликларни олдини олиш учун генетик маълумотларнинг аниқлиги ва барқарорлиги аҳамиятини кўрсатади.

COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳида ТИМП-1 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари тақсимооти бўйича маълумотлар 13-жадвалда келтирилган.

### 13-жадвал

#### COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан оғриган беморларда ТИМП-1 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари тақсимооти

| Аллель | Аллеллар сони | Аллеллар сони, % | Назорат гуруҳи, абс. (%) | $\chi^2$              | OR (95% CI)            |
|--------|---------------|------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| C      | 194           | 97,00            | 288 (97.73%)             | 0.159<br>(p=0.689641) | 0.185 >0.752<<br>3.061 |

|  |   |      |          |  |                     |
|--|---|------|----------|--|---------------------|
| T  | 6 | 3,00 | 3(2.27%) |  | 0.327 >1.33 > 5.413 |
| <i>Изоҳ: <math>\chi^2</math> – Пирсоннинг ишончлилиқ кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.</i> |   |      |          |  |                     |

Тадқиқот натижалари асосий гуруҳда С аллели 194 та ҳолатда учраганлигини, яъни барча аллелларнинг 97%ини ташкил этганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида С аллели 288 та ҳолатда учраган бўлиб, бу барча аллелларнинг 97,73%ини ташкил этади.  $\chi^2$  кўрсаткичи 0,159 ни ташкил этди, бу эса С аллели частоталари ўртасида асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатади ( $p=0,689641$ ). С аллели учун OR (нисбий хавф) қиймати 0,185 >0,752 > 3,061 ни ташкил этди, бу С аллели COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши хавфига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатади.

Т аллели асосий гуруҳда 6 та ҳолатда, яъни барча аллелларнинг 3%ида аниқланган. Назорат гуруҳида Т аллели 3 та ҳолатда, яъни барча аллелларнинг 2,27%ида аниқланган. Т аллели учун OR қиймати 0,327 >1,33 > 5,413 ни ташкил этди, бу эса Т аллелининг COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши хавфига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатади.

14-жадвалда генотишлаш натижасида олинган маълумотлар кўрсатилган, ушбу намунада COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан касалланган беморларда 536C>T (rs11551797) TIMP1 генида таҳлил қилинган патологияни ривожлантиришга мойиллик кўрсатувчи аҳамиятли маркерлар аниқланмади.

Тадқиқот натижалари 536C>T(rs11551797) TIMP-1 гени аллелларининг COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида аҳамиятли фарқларни кўрсатмаганлигини кўрсатди. С аллели ҳар икки гуруҳда ҳам доминант бўлган, асосий гуруҳда 97% ва назорат гуруҳида 97,73% ҳолатларда учраган.  $\chi^2$  кўрсаткичи ва OR қийматлари С аллели частоталари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди, бу эса ушбу аллель COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишида мойиллик омили эмаслигини англатади.

Шунингдек, Т аллелининг частотаси ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. Т аллели асосий гуруҳда 3% ва назорат гуруҳида 2,27% ҳолатларда учраган, бу ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас. Т аллели учун OR қиймати бу аллелнинг COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши хавфига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари 536C>T (rs11551797) TIMP-1 гени аллеллари ва COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши ўртасида боғлиқликни аниқламади. Бу COVID-19 билан касалланган беморларда миокардитга мойилликни таъсир қилувчи генетик омилларни аниқлаш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди. Бошқа тадқиқотлар натижалари билан солиштирилганда, бизнинг

хулосаларимиз тасдиқланди ва инфекциян касалликларда генетик мойилликларни ўрганишда комплекс ёндашувнинг аҳамияти таъкидланди.

14-жадвалдаги натижалар СС генотиби асосий гуруҳ беморларининг 94%ида, яъни 94 та ҳолатда учраганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида СС генотиби беморларнинг 95,45%ида, яъни 63 та ҳолатда учраган.  $\chi^2$  кўрсаткичи 0,164 ни ташкил этди, бу эса асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида СС генотиби частоталари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатади ( $p=0,685459$ ). СС генотиби учун OR (нисбий хавф) қиймати  $0,18 >0,746 > 3,093$  ни ташкил этди, бу эса СС генотиби COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишида сезиларли хавф омили эмаслигини кўрсатади.

#### 14-жадвал

#### COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан оғриган беморларда TIMP1 гени 536C>T (rs11551797) генотиплари частотасининг тақсимоти

| Генотип | Беморлар, n=100 | Беморлар, % | Генотип | Назорат гуруҳи, абс. (%) | $\chi^2$                  | OR (95% CI)               |
|---------|-----------------|-------------|---------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| СС      | 94              | 94,00       | СС      | 63 (95,45)               | 0.164<br>( $p=0.685459$ ) | 0.18<br>>0.746 ><br>3.093 |
| СТ      | 6               | 6,00        | СТ      | 3 (4,55)                 | 0.164<br>( $p=0.685459$ ) | 0.323<br>>1.34 ><br>5.558 |
| ТТ      | 0               | 0,00        | ТТ      | 0                        |                           |                           |

*Изоҳ:  $\chi^2$  – Пирсоннинг ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.*

СТ генотиби асосий гуруҳда беморларнинг 6%ида, яъни 6 та ҳолатда аниқланган. Назорат гуруҳида СТ генотиби 4,55% беморларда, яъни 3 та ҳолатда аниқланган. СТ генотиби учун  $\chi^2$  кўрсаткичи ва OR қиймати ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқни кўрсатмади ( $p=0,685459$  ва  $OR=0,323 >1,34 > 5,558$  мувофиқ равишда), бу СТ генотиби COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишида аҳамиятли хавф омили эмаслигини кўрсатади.

ТТ генотиби на асосий гуруҳда, на назорат гуруҳида аниқланмаган, бу эса ушбу генотипнинг ўрганилган беморлар орасида жуда кам ёки умуман тарқалмаганлигини кўрсатади.

536C>T (rs11551797) TIMP1 гени генотиплари тақсимотининг таққослаш таҳлилида COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади.

Тадқиқот натижалари 536C>T (rs11551797) TIMP1 гени генотиплари частоталарининг COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида аҳамиятли фарқларни кўрсатмаганлигини кўрсатди. СС генотиби ҳар икки гуруҳда ҳам доминант бўлиб, асосий гуруҳда 94% ва назорат гуруҳида 95,45% ҳолатларда учраган. СС генотиби учун  $\chi^2$  кўрсаткичи ва OR қиймати асосий ва назорат гуруҳлари

ўртасида СС генотиби частоталари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди, бу эса ушбу генотип COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишида мойиллик омили эмаслигини англатади.

Шунингдек, СТ генотиби частотаси ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. СТ генотиби асосий гуруҳда 6% ва назорат гуруҳида 4,55% ҳолатларда учраган, бу ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас. ТТ генотиби на асосий, на назорат гуруҳида аниқланмаган, бу эса ушбу генотипнинг ўрганилган беморлар орасида жуда кам тарқалганлигини кўрсатади. Шунинг учун 536С>Т (rs11551797) TIMP1 гени генотиплари COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишига аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Тадқиқотда А аллели ва АА гомозигот генотиби -8202 А>G (rs11697325) MMP9 гени COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиш хавфини оширадиганлиги аниқланган. G аллели ва GG генотиби эса химоявий таъсирга эга. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Олинган маълумотларга асосланиб, COVID-19 билан касалланган беморларда миокардитга мойилликни таъсир қилувчи бошқа генетик омилларни аниқлаш учун қўшимча тадқиқотларни давом эттириш тавсия этилади. MMP9 гени аллеллари ва генотиплари ҳамда COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши ўртасидаги аниқланган ассоциацияларни ҳисобга олган ҳолда, бу асоратни даволаш ва олдини олиш учун персоналлаштирилган стратегияларни ишлаб чиқиш муҳимдир.

Тадқиқот натижалари 536С>Т (rs11551797) TIMP1 гени аллеллари ва генотиплари ҳамда COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши ўртасида боғлиқликни аниқламади. Бироқ, А аллели ва АА генотиби -8202 А>G (rs11697325) MMP9 гени COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиш хавфига алоқадор эканлиги аниқланди, бу эса ушбу соҳада қўшимча генетик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди.

## ХУЛОСАЛАР

1. COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардит турли клиник кўринишлар, жумладан тахикардия, нафас қисилиши ва кўкрак қафасидаги оғриқлар, шунингдек, яллиғланиш ва миокард шикастланишининг биокимёвий белгиларининг (масалан, тропонин, С-реактив оқсил, креатинкиназа) кўтарилиши билан тавсифланиб, ЭКГ ва эхокардиография каби инструментал тадқиқотлар ушбу шартларга хос бўлган ўзгаришлар исботланди.
2. Гипертензия, қандли диабет ва семизлик каби хамроҳ касалликларнинг частотаси COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларда сезиларли даражада юқори бўлган, бу эса ушбу касалликларнинг ривожланиш хавфини оширишда мумкин бўлган ролни кўрсатди.
3. ММП-9 ва ТИМП-1 генларининг полиморф вариантлари таҳлилида аллеллар ва генотиплар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ булиб, ММП-9 генини 8202 A/G (rs11697325) полиморфизмининг AA генотиби (OR = 2,661; 95% СИ: 1,352 >2,661 > 5,236;  $\chi^2 = 8,256$  ( $p = 0,004061$ )) ортиши ва юрак тўқималарининг шикастланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. ТИМП-1 гени 536 C/T (rs11551797) аллеллари ва COVID-19 ўртасида миокардит хавфи билан боғлиқлиги аниқланмади. ММП-9 генининг GG ва AG генотипларида G аллели COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланишида ҳимоя таъсири кузатилди ва ушбу полиморфизмни потенциал генетик маркер сифатида ҳисобланиши ҳамда SARS-CoV-2 инфекцияси билан боғлиқ юрак асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилиши аниқланди.
4. Клиник ва лаборатор хусусиятлар, хамроҳ касалликлар мавжудлиги ва ирсий мойилликни ҳисобга олган ҳолда, COVID-19 дан кейинги миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилди. ММП-9 ва ТИМП-1 полиморфизмларининг генетик таҳлили, шу жумладан ММП-9 генининг GG ва AG генотипларининг ҳимоя таъсири юрак асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилиши ҳамда COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардитни эрта аниқлаш ва олдини олишга қаратилган диагностика ва даволашнинг шахсийлаштирилган ёндашувларини яратиш имконини беради.

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

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**АХМЕДОВА ГУЛЧЕХРА АБДУЛЛАЕВНА**

**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ММП И ИХ  
ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В РАЗВИТИИ МИОКАРДИТА И  
МИОПЕРИКАРДИТА ВЫЗВАННОМ COVID-19**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**Самарканд – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей Аттестационной Комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.4.PhD/Tib1501.**

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](http://www.urgfiltma.uz)) и информационно-образовательном портале «Ziyonet».

**Научный руководитель:** **Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Ахмедова Нилуфар Шариповна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Мирахмедова Хилола Тухтасиновна.**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** **Андижанский государственный  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится на заседании ученого совета за номером Ph.D.04/30.09.2020.Тиб.123.01 в Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_. (Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован под номером \_\_\_\_). Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz).

Автореферат диссертации распространен “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(протокол реестра за № \_\_\_\_\_ от “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025 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. Распространение пандемии COVID-19 по всему миру вызвало значительные изменения в глобальной системе здравоохранения, усугубив существующие проблемы и обнажив новые вызовы. Одним из наиболее опасных последствий инфекции стало развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких как миокардит и миоперикардит. Данные патологии, как состояния, характеризующиеся воспалением сердечной мышцы и окружающих тканей, не только усугубляют клиническое течение COVID-19, но и оказывают долгосрочное негативное воздействие на здоровье пациентов, включая повышенный риск развития сердечной недостаточности и других заболеваний. серьезные сердечно-сосудистые заболевания. Учитывая большое количество людей, инфицированных COVID-19 во всем мире, изучение механизмов развития этих осложнений приобретает особую актуальность.<sup>1</sup>

В нашей стране проводится масштабная работа, направленная на коренное повышение качества медицинских услуг, оказываемых населению, развитие системы здравоохранения. В 2017-2021 годах, в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан, в повышении уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «...повышение удобства и качества специализированных медицинских услуг, дальнейшее реформирование системы скорой и неотложной медицинской помощи, профилактики инвалидности...»<sup>2</sup> задачи, такие как. Поэтому, помимо поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, одним из актуальных научных направлений является внедрение методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и связанных с ними патологических состояний, разработка принципов лечения. заболеваний сердечно-сосудистой системы, улучшая качество жизни пациентов, снижая раннюю инвалидность и смертность.

Данный диссертации в определенной степени соответствует задачам, определенным в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № ПФ-4947. В 2017-2021 годах, а также «Совершенствование деятельности органов здравоохранения в решениях Президента Республики Узбекистан от 12 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № 3 PQ-3052. и ПК от 20 июня 2017 года - № 3071 «Дальнейшее развитие специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

---

<sup>1</sup> Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия во время COVID-19: фокус на антикоагулянтной терапии. // Журнал-Практическая пульмонология. 2020;(1):

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года «Новое в 2022-2026 годах».

В сфере здравоохранения приняты «О мерах» и другие нормативные документы. Эти данные служат в определенной степени актуальными диссертационными исследованиями, направленными на определение взаимосвязи между различными патогенетическими звеньями сердечных осложнений, таких как миокардит и миоперикардит, вызванных пост-COVID-19, с целью разработки новых подходов к персонализированной терапии. патогенетическими звеньями сердечных осложнений, таких как миокардит и миоперикардит, вызванных пост COVID-19, с целью разработки новых подходов к персонализированной терапии.

**Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям исследований в республике Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий республики «Медицина и фармакология».

**Связанность диссертационной работы с государственными программами или НИР.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета по практическому проекту №012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально-значимых неинфекционных заболеваний» (2018-2024гг).

**Степень изученности проблемы.** Миокардит и миоперикардит, вызванные COVID-19, с начала пандемии привлекли большое внимание научного сообщества. Заболевания, связанные с воспалением сердечной мышцы и перикарда, относятся к числу наиболее серьезных осложнений инфекции SARS-CoV-2 и могут привести к долгосрочным негативным последствиям, включая сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть. (Шарвадзе Г.Г. и др., 2020). Хотя с начала пандемии этим осложнениям было посвящено множество исследований, понимание механизмов их развития, особенно в контексте генетической предрасположенности и роли полиморфных вариантов генов ММП и ТИМП, до сих пор не изучено полностью (Deng Y. и др., 2020).

Роль полиморфных вариантов генов ММП и ТИМП в патогенезе миокардитов и миоперикардитов недостаточно изучена, эти ферменты играют ключевую роль в ремоделировании межклеточного матрикса и воспалительных процессах в ткани сердца. (Вахшури М. и др., 2020). В последние годы исследователи начали более активно изучать влияние полиморфизма этих генов на воспалительные заболевания сердца, развивающиеся вследствие различных инфекций, в том числе вирусных. Однако окончательные исследования, изучающие взаимосвязь между полиморфизмами ММП и ТИМП, связанными с миокардитом и миоперикардитом, развившимися вследствие COVID-19, все еще находятся в зачаточном состоянии и требуют дальнейших исследований (Seymen S.M. и др., 2021).

Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что

полиморфизмы генов ММП и ТИМП могут оказывать существенное влияние на уровень воспаления и структурные изменения миокарда при вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19. (Го Т. и др., 2020). Однако результаты исследований по-прежнему противоречивы из-за различий в исследуемых популяциях, методологиях и критериях оценки. Кроме того, большинство исследований сосредоточено на общих аспектах воспаления при миокардите, а точные механизмы, связанные с генетическими вариантами генов ММП и ТИМП, недостаточно изучены (Mateu-Salat, M. и др., 2020).

Таким образом, вопрос изучения роли полиморфных вариантов генов ММП и их тканевых ингибиторов при миокардитах и миоперикардитах, развившихся на фоне COVID-19, остается актуальным и требует дальнейших научных исследований. Углубленное изучение этого вопроса может помочь не только лучше понять патогенез этих заболеваний, но и разработать новые диагностические и терапевтические стратегии, направленные на профилактику и лечение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19.

**Цель исследования:** Оценить роль полиморфных генов ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ ТИМП-1 в развитии миокардитов и миоперикардитов, вызванных SARS-CoV-2.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи исследования:**

Определение клинико-лабораторных характеристик, характерных симптомов, биохимических маркеров и данных инструментального исследования миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19;

Оценить частоту сопутствующих заболеваний у больных миокардитом и миоперикардитом, ассоциированными с COVID-19, и их роль в патогенезе изучаемых заболеваний;

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с миокардитом и миоперикардитом, развившимся вследствие вируса SARS-CoV-2;

Разработка персонализированной диагностики и лечения на основе изучения генетических маркеров, связанных с развитием миокардита и миоперикардита, вызванных COVID-19.

**Объект исследования:** В этом исследовании 100 человек с диагнозом миокардит и миоперикардит, развившиеся на фоне COVID-19, и 50 человек, у которых не было сердечных осложнений, но было заболевание COVID-19, проходили лечение в специализированном центре по борьбе с COVID-19 в г. г. Самарканд (Кардиологический диспансер Самаркандской области) за 2021-2024 годы приняли участие 150 пациентов.

**Предмет исследования:** Результаты инструментальных исследований для оценки клинических показателей, в том числе ЭКГ, ЭкзоЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, а также пробы периферической крови для общего и биохимического анализа, а также

методом ПЦР проанализированы в крови у больных генов ММП-9 и ТИМП-1 полиморфные варианты у которых развился миокардит и миоперикардит на фоне COVID-19.

**Методы исследования:** В исследовании использовались опросники, объективное и физикальное обследование, специальные шкалы оценки тяжести миокардита и миоперикардита, вызванных COVID-19, инструментальные исследования, в том числе электрокардиографию, эхокардиографию, общеклинические, биохимические и молекулярно-генетические лабораторные исследования. Для анализа данных использовались статистические методы, включая пакет программного обеспечения Microsoft Excel 2021, пакет статистического программного обеспечения Arliquin и регрессионные модели.

**Уровень достоверности результатов:** Достаточное количество наблюдений и использование адекватных методов статистической обработки с использованием программы «R-studio версия 2023.09.1» обеспечили достоверность предложенных правил, выводов и рекомендаций.

#### **Научная новизна.**

Впервые диагностические особенности лабораторных маркеров (тропонин, С-реактивный белок, D-димер, креатинкиназа-MB, повышение уровня миоглобина), данные инструментальных исследований (результаты ЭКГ и ЭхоКГ: миокардит и миоперикардит), подтверждающие важность диагностики и мониторинг показателей и соответствующих современным исследованиям нарушений увеличения и сократимости левого желудочка у пациентов с заболеванием COVID-19. отношения были определены.

Впервые в Узбекистане у пациентов с миокардитом и миоперикардитом, связанным с COVID-19, оценена частота сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, ожирение и ХОБЛ, полученные данные показывают, что у пациентов с этими заболеваниями наблюдается высокий уровень заболеваемости. Доказана вероятность развития миокардита и миоперикардита при COVID-19 и важность лечения.

Впервые проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта генов ММП-9 и ТИМП-1, в котором миокардит и миоперикардит, вызванные COVID-19, были связаны с высокой распространенностью. Было обнаружено, что уровень воспаления миокарда увеличивается, и риск миокардита, связанного с сердечной дисфункцией, увеличивается. В результате исследований установлено, что полиморфизм 536 C>T (rs11551797) гена ТИМП-1 не является значимым фактором риска развития миокардита, вызванного COVID-19.

Выявлены генетические маркеры, связанные с развитием миокардита и миоперикардита при COVID-19, доказано, что полиморфизм 8202 A>G (rs11697325) гена ММП-9 позволяет прогнозировать риск развития этих заболеваний и подтверждает их защитную ценность. Разработаны персональные методы диагностики, направленные на уменьшение воспаления и поражения сердца у больных, позволившие начать раннее

лечение.

#### **Практические результаты исследования:**

На основании полученных результатов установлено, что изменения сердечных маркеров, в том числе уровня тропонина, креатинкиназы, D-димера, а также уровня электролитов натрия, калия и кальция, служат ранними маркерами COVID-19 и его осложнений.

Доказано, что у пациентов с миокардитом и миоперикардитом, развившимся на фоне COVID-19, такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, оказывают существенное влияние на развитие сердечных осложнений, в результате чего возникает необходимость более интенсивного наблюдения и целенаправленного лечения пациентов для предотвращения сердечных последствий.

Полиморфный локус -8202 A>G (rs11697325) в гене MMP-9 Аллель А и гомозиготный генотип АА связаны с высоким риском развития миокардита, ассоциированного с COVID-19, и необходимостью внедрения генетического тестирования для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделяется осложнениям у пациентов.

На основе новых подходов к диагностике и лечению миокардитов и миоперикардитов, внедренных в клиническую практику в связи с COVID-19, разработан комплексный анализ клинико-демографических данных, лабораторных показателей и генетических маркеров, который, как доказано, улучшает клинические исходы и снижает смертность среди больных.

#### **Научная и практическая значимость исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что у пациентов с сердечными осложнениями, такими как миокардит и миоперикардит, развившимися на фоне COVID-19, изменения полиморфизмов гена MMP-9 8202 A>G (rs11697325) приводят к повышенному риску возникновения миокардита, ассоциированного при высоком уровне воспаления миокарда и сердечной дисфункции, а также при вирусных инфекциях – помогая лучше понять механизмы поражения сосудистой системы. объяснил.

Практическая значимость исследования заключается в выявлении сердечных биомаркеров, таких как тропонин, креатинкиназа, D-димер, уровень электролитов крови, натрия, калия, кальция и полиморфных вариантов гена MMP-9, для раннего выявления и лечения таких сердечных осложнений, как миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19, включение тестирования в стандартные программы объясняется повышением эффективности терапии и снижением риска развития тяжелых осложнений.

#### **Внедрение результатов исследования в практику.**

На основании полученных научных результатов разработаны и

утверждены методические рекомендации по теме «Клиническая характеристика больных миокардитом и перикардитом, осложненными COVID-19» по особенностям клинического течения и лабораторных показателей у больных миокардитом и миоперикардитом, разработанным на COVID-19 (СамДавТУ от 29 мая 2024 года 10). Данные методические рекомендации направлены на совершенствование диагностики, мониторинга и лечения сердечных осложнений, связанных с COVID-19, что будет способствовать повышению качества медицинской помощи и снижению смертности.

Также на основании данных о значении генетических полиморфизмов и параметров электролитов у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19, разработаны дополнительные рекомендации для клиницистов по генетическому тестированию и электролитному мониторингу как инструментам прогнозирования и профилактики осложнений «При развитии миокардита и миоперикардита». в связи с COVID-19 Разработана роль полиморфных генов ММП-9 и тканевых ингибиторов ТИМП-1». (Протокол областного совета СамДавТУ от 29 мая 2024 года № 10). Данные рекомендации были внедрены в практику ряда медицинских учреждений, что позволило улучшить результаты лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

Экономическая эффективность: в результате внедрения данного метода удалось значительно снизить количество тяжелых осложнений и сократить сроки пребывания больных в стационаре в среднем до 2 дней, а также 260 000 сумов из государственного бюджета (стоимость одной койки в кардиологическом отделении многопрофильной клиники Самарканда 130 000 сум) достигнута экономия

Экономическая эффективность: потребность в рутинных общих и химических анализах крови (35 400 сумов и 115 000 сумов) и инструментальных исследованиях (ЭКГ 51 900 сумов и ЭхоКГ 60 900 сумов), необходимых пациентам с миокардитом, связанным с COVID-19, общая стоимость составила 263 200 сумов.

Экономическая эффективность: Благодаря ранней диагностике и мониторингу генетических и лабораторных маркеров значительно снижено количество осложнений и потребность в интенсивной терапии, что позволило сэкономить 180 000 сум на одного пациента за счет снижения затрат на лечение в отделениях интенсивной терапии.

Экономическая эффективность: за счет оптимизации терапевтических схем снизились затраты на лечение пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19, сократилось количество назначений неэффективных

терапевтических средств и возможные осложнения. В результате этого за счет сокращения сроков стационарного лечения в среднем на 2 дня удалось сэкономить 260 000 сумов, а на лекарствах за 2 дня пребывания в стационаре - 520 300 сумов.

Результаты исследования и разработанные методические рекомендации представлены в ряде медицинских учреждений, в том числе в кардиологическом отделении многопрофильной клиники г. Самарканда (приказ № 123-К от 30 июля 2024 г.), Ургутском районном медицинском объединении г. Самарканда. области (приказ №1685-7-105 от 15 июня 2024 г.) и Каршинский филиал Республиканского специализированного научно-прикладного медицинского центра (Приказ №439-К от 10 июля 2024 г.) введен в действие. Это внедрение помогает улучшить результаты лечения пациентов и оптимизировать расходы на здравоохранение для пациентов с сердечными осложнениями, связанными с COVID-19.

**Утверждение результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 2 отечественных и 2 зарубежных научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 работ, в том числе 6 статей в журналах, утвержденных Международным ОАК, 7 статей в журналах, утвержденных УзР ОАК, 2 методических рекомендации, 1 программа ЭХМ и 4 тезисы.

**Объем и структура диссертации.** Работа состоит из 115 страниц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, а также раздела, содержащего результаты собственных исследований (4 части), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

**В первой главе диссертации «Обзор литературы»** обсуждается роль полиморфных вариантов генов матричных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в патогенезе миокардита и

миоперикардита, вызванных COVID-19. В литературе отмечается, что миокардит и миоперикардит представляют собой серьезные осложнения инфекции SARS-CoV-2, которые могут приводить к длительным последствиям для здоровья, включая сердечную недостаточность. Несмотря на то что данные осложнения наблюдаются у относительно небольшого процента пациентов с COVID-19, их влияние на систему здравоохранения является значительным.

Особое внимание уделяется механизму действия MMP и TIMP, которые играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и воспалительных процессах в сердечной ткани. Полиморфные варианты в генах этих ферментов могут значительно влиять на развитие воспалительных заболеваний сердца, что делает их важными кандидатами для дальнейшего изучения. Хроническое воспаление, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, рассматривается в контексте активности этих ферментов и их роли в патогенезе миокардита и миоперикардита.

Эта глава закладывает теоретическую основу для понимания генетической предрасположенности к развитию миокардита и миоперикардита при COVID-19, и обсуждает, как изучение полиморфных вариантов генов MMP и TIMP может способствовать улучшению диагностических и терапевтических стратегий в лечении этих осложнений. Подробный анализ эпидемиологических факторов, патогенеза и вариантов лечения обеспечивает всесторонний обзор проблемы, подготавливая почву для более детальных исследований, описанных в последующих разделах диссертации.

**Во второй главе «Материал и методы исследований»** представлены статистические, клинико-лабораторные методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Данная работа представляет собой проспективное обсервационное исследование 150 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет с далеко зашедшим миокардитом и миоперикардитом, вызванным COVID-19. Пациенты проходили лечение в Центре по борьбе с COVID-19 (Кардиологический диспансер Самаркандской области) с 2021 по 2024 годы (табл. 1).

Основную группу составили 65% мужчин и 35% женщин в возрасте  $45,8 \pm 10,5$  лет со средней продолжительностью заболевания  $5,2 \pm 1,7$  лет. Индекс массы тела (ИМТ) больных в данной группе составил  $28,5 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>. Контрольную группу составили 64% мужчин и 36% женщин в возрасте  $46,2 \pm 11,0$  лет со средней продолжительностью заболевания  $4,8 \pm 1,9$  лет. ИМТ больных контрольной группы составил  $24,8 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup>. При анализе результатов распределения больных по полу статистически значимых различий между группами установлено не было.

Клиническое обследование больных миокардитом и миоперикардитом включало сбор жалоб и анамнеза, обследование

пальпаторным, перкуссионным, аускультативным методами, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ). Всем больным проводились общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови. Определяли С-реактивный белок, тропонины, D-димер, а также общий белок и его фракции, уровень билирубина, глюкозы, креатинина, АЛТ, АСТ, протромбиновый индекс, показатели фибриногена. Среди инструментальных методов для оценки воспаления и структурных изменений в миокарде выполняли рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца для оценки степени воспаления и структурных изменений в миокарде.

В третьей главе «Клиническая характеристика больных с миокардитом и миоперикардитом вызванном COVID-19» диссертации представлены исходные клинические показатели пациентов с COVID-19.

Сравнение демографических характеристик пациентов исследуемых групп представлено в таблице 1. По результатам исследования возраст участников двух групп был схожим. Так, средний возраст в основной группе составил  $45,8 \pm 10,5$  года, а в контрольной группе -  $46,2 \pm 11,0$  года, статистически значимой разницы не выявлено ( $p=0,78$ ).

**Таблица 1**

**Сравнительные демографические характеристики больных в исследуемых группах**

| Параметры   | Основная группа<br>n=100 | Контрольная<br>группа n=50 | P-<br>значение |
|---|--------------------------|----------------------------|----------------|
| Возраст (лет)   | 45.8±10.5                | 46.2±11.0                  | 0.78           |
| Мужчины (n, %)  | 65 (65%)                 | 32 (64%)                   | 0.89           |
| Женщины (n, %)  | 35 (35%)                 | 18 (36%)                   | 0.89           |
| Вес (кг)  | 83.2±15.3                | 71.5±14.0                  | 0.001          |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )  | 28.5±4.2                 | 24.8±3.5                   | 0.001          |
| Курение (n, %)  | 40 (40%)                 | 10 (20%)                   | 0.005          |
| Алкоголь (n, %)   | 20 (20%)                 | 8 (16%)                    | 0.56           |
| Физическая активность (n, %)  | 27 (27%)                 | 31 (62%)                   | 0.002          |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн Уитний Уилкоксона со степенью значимости <math>p &lt; 0,05</math>.</i> |                          |                            |                |

Также обнаружили, что распределение по полу в обеих группах было сопоставимо и не оказывало влияния на результаты исследования. В частности, в основной группе было 65 мужчин (65%) и 35 женщин (35%), тогда как в контрольной группе было 32 мужчины (64%) и 18 женщин (36%), что также не является статистически значимым ( $p=0.89$ ).

Кроме того, результаты исследования показали, что пациенты основной группы имели тенденцию к большему весу и более высокому ИМТ. Средний вес в основной группе составил  $83,2 \pm 15,3$  кг, что значительно

превышало вес в контрольной группе, который составил  $71,5 \pm 14,0$  кг ( $p=0.001$ ). Исследование также показало, что привычки курения значительно различались между группами, с более высокой распространенностью курения среди пациентов основной группы. Однако, результаты исследования не выявили значимых различий в потреблении алкоголя между группами. В основной группе потребляли алкоголь 20 человек (20%), в контрольной группе — 8 человек (16%) ( $p=0.56$ ).

Таким образом, результаты исследования выявили значимые различия по таким параметрам, как вес, ИМТ, привычки курения и уровень физической активности между основной и контрольной группами. В то же время, возраст, гендерное распределение и потребление алкоголя не показали статистически значимых различий. Эти данные подчеркивают важность учета демографических характеристик при интерпретации результатов исследования. Таким образом, результаты исследования подчеркивают значимость таких факторов, как вес, ИМТ, курение и физическая активность, при оценке риска и тяжести COVID-19. Сравнение с другими исследованиями подтверждает наши выводы и подчеркивает глобальную значимость этих факторов в контексте пандемии COVID-19.

По типу осложнений, связанных с COVID-19, у больных основной группы такие осложнения, как миокардит наблюдались у 56 (56%) пациентов, перикардит - у 27 (27%) пациентов, миоперикардит - у 17 (17%) пациентов. пациентов (табл. 2).

**Таблица 2**

**Распределение больных по встречаемости осложнений COVID-19**

| Параметры   | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | P-<br>значение |
|---|--------------------------|----------------------------|----------------|
| Миокардит   | 56 (56%)                 | 0(0.0%)                    | <0.001         |
| Перикардит  | 27(27%)                  | 0(0.0%)                    | <0.001         |
| Миоперикардит   | 17(17%)                  | 0(0.0%)                    | <0.001         |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн Уитний Уилкоксона со степенью значимости <math>p &lt; 0,05</math>.</i> |                          |                            |                |

Распределение больных по тяжести течения COVID-19 представлено в таблице 3. Результаты исследования показали, что среди пациентов основной группы не было случаев легкой формы COVID-19 с кардиальными осложнениями. При этом, было обнаружено, что 62% пациентов основной группы имели среднетяжелую форму COVID-19. Кроме того, тяжелая форма COVID-19 была диагностирована у 38% пациентов основной группы, что составляет 38 человек. Таким образом, результаты исследования выявили, что пациенты с кардиальными осложнениями такими как миокардиты или перикардиты болели среднетяжелой или тяжелой формой COVID-19.

**Таблица 3**

**Распределение больных по степени тяжести COVID-19**

| Параметры     | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | р-<br>значение |
|---------------|--------------------------|----------------------------|----------------|
| Легкая        | 0(0.0%)                  | 0(0.0%)                    | <0.001         |
| Среднетяжелая | 62(62%)                  | 0(0.0%)                    | <0.001         |
| Тяжелая       | 38(38%)                  | 0(0.0%)                    | <0.001         |

*Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн Уитний Уилкоксона со степенью значимости  $p < 0,05$ .*

Распределение сердечных осложнений по тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 представлено в таблице 4. Результаты исследования показали, что миокардит был диагностирован у 32.3% пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, в то время как среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 частота миокардита составила 65.8%. Это различие является статистически значимым ( $p < 0.001$ ), указывая на более высокую частоту миокардита среди пациентов с тяжелым течением заболевания.

Мы также обнаружили, что перикардит был выявлен у 16.1% пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, тогда как среди пациентов с тяжелой формой заболевания частота перикардита составила 39.5%. Это различие также является статистически значимым ( $p = 0.002$ ), что свидетельствует о большей распространенности перикардита у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Кроме того, результаты исследования показали, что миоперикардит был диагностирован у 8.1% пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, в то время как среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 частота миоперикардита составила 26.3%. Это различие является статистически значимым ( $p = 0.005$ ), указывая на более высокую частоту миоперикардита среди пациентов с тяжелым течением заболевания.

**Таблица 4**

**Распределение осложнений у больных с COVID-19 по степени тяжести заболевания**

| Параметры            | Среднетяжелая<br>n=62 | Тяжелая<br>n=38 | р-<br>значение |
|----------------------|-----------------------|-----------------|----------------|
| Миокардит (n, %)     | 20 (32.3%)            | 25 (65.8%)      | <0.001         |
| Перикардит (n, %)    | 10 (16.1%)            | 15 (39.5%)      | 0.002          |
| Миоперикардит (n, %) | 5 (8.1%)              | 10 (26.3%)      | 0.005          |

*Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн Уитний Уилкоксона со степенью значимости  $p < 0,05$ .*

Таким образом, результаты исследования выявили, что частота миокардита, перикардита и миоперикардита значительно выше среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами со среднетяжелой формой заболевания.

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают

важность раннего выявления и мониторинга кардиальных осложнений у пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто имеет тяжелую форму заболевания.

Информация о распределении сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 представлена в таблице 5. Результаты исследования показали, что артериальная гипертензия была диагностирована у 46% пациентов основной группы и у 22% пациентов контрольной группы. Это различие является статистически значимым ( $p=0.003$ ), что указывает на более высокую распространенность гипертензии среди пациентов с COVID-19.

Мы обнаружили, что диабет был выявлен у 31% пациентов основной группы и у 16% пациентов контрольной группы. Это различие также является статистически значимым ( $p=0.04$ ), что свидетельствует о большей распространенности диабета среди пациентов с COVID-19. Кроме того, результаты исследования показали, что ожирение было диагностировано у 38% пациентов основной группы и у 18% пациентов контрольной группы. Это различие является статистически значимым ( $p=0.01$ ), указывая на более высокую частоту ожирения среди пациентов с COVID-19.

**Таблица 5**

**Распределение сопутствующих заболеваний у больных с COVID-19**

| Параметры  | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | p-значение |
|--|--------------------------|----------------------------|------------|
| Артериальная гипертензия (n, %)  | 46 (46%)                 | 11 (22%)                   | 0.003      |
| Диабет (n, %)  | 31 (31%)                 | 8 (16%)                    | 0.04       |
| Ожирение (n, %)  | 38 (38%)                 | 9 (18%)                    | 0.01       |
| ХОБЛ (n, %)  | 23 (23%)                 | 6 (12%)                    | 0.12       |
| Сердечная недостаточность (n, %)   | 25 (25%)                 | 3 (6%)                     | 0.01       |
| Хроническая болезнь почек (n, %)   | 14 (14%)                 | 3 (6%)                     | 0.15       |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн Уитни Уилкоксона со степенью значимости <math>p&lt;0,05</math>.</i> |                          |                            |            |

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) была выявлена у 23% пациентов основной группы и у 12% пациентов контрольной группы, однако это различие не является статистически значимым ( $p=0.12$ ).

Полученные результаты показывают высокую распространенность сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия (46%), диабет (31%), ожирение (38%) и сердечная недостаточность (25%) среди пациентов с COVID-19, что значительно превышает показатели контрольной группы. Это подчеркивает важность учета этих факторов при оценке риска и планировании лечения.

Таким образом, наши результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению и мониторингу пациентов с COVID-19 для

улучшения исходов и снижения смертности, что подтверждается глобальными исследованиями.

Таблица 6 демонстрирует сравнительные лабораторные показатели больных в исследуемых группах. Результаты исследования показали, что уровень лейкоцитов в основной группе составил  $9.7 \pm 2.5 \times 10^9/\text{л}$ , что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $6.1 \pm 1.5 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0.001$ ). Мы обнаружили, что уровень эритроцитов в основной группе составил  $4.6 \pm 0.4 \times 10^{12}/\text{л}$ , что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $4.8 \pm 0.4 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $p = 0.01$ ). Кроме того, результаты исследования показали, что уровень гемоглобина в основной группе составил  $115.7 \pm 12.1$  г/л, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $131.2 \pm 11.4$  г/л ( $p < 0.001$ ). Уровень тромбоцитов в основной группе составил  $202.5 \pm 64.9 \times 10^9/\text{л}$ , что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $254.2 \pm 51.5 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0.001$ ).

**Таблица 6**

**Сравнительные лабораторные показатели больных в исследуемых группах**

| Параметры   | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | p-значение |
|---|--------------------------|----------------------------|------------|
| Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )  | $9.7 \pm 2.5$            | $6.1 \pm 1.5$              | $< 0.001$  |
| Эритроциты ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )  | $4.6 \pm 0.4$            | $4.8 \pm 0.4$              | 0.01       |
| Гемоглобин (г/л)  | $115.7 \pm 12.1$         | $131.2 \pm 11.4$           | $< 0.001$  |
| Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )   | $202.5 \pm 64.9$         | $254.2 \pm 51.5$           | $< 0.001$  |
| Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )  | $1.2 \pm 0.7$            | $2.4 \pm 0.4$              | $< 0.001$  |
| Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч)   | $37.2 \pm 12.7$          | $11.4 \pm 5.4$             | $< 0.001$  |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн Уитний Уилкоксона со степенью значимости <math>p &lt; 0,05</math>.</i> |                          |                            |            |

Мы также обнаружили, что уровень лимфоцитов в основной группе составил  $1.2 \pm 0.7 \times 10^9/\text{л}$ , что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $2.4 \pm 0.4 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0.001$ ). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в основной группе составила  $37.2 \pm 12.7$  мм/ч, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $11.4 \pm 5.4$  мм/ч ( $p < 0.001$ ). Таким образом, результаты исследования выявили значительные различия в лабораторных показателях между основной и контрольной группами, что подчеркивает значимость этих параметров в контексте диагностики и мониторинга COVID-19.

Результаты исследования показывают значительные различия в лабораторных показателях между основной и контрольной группами, что важно для диагностики и прогноза COVID-19. Уровень лейкоцитов в основной группе значительно выше, чем в контрольной группе, что

указывает на воспалительный процесс. Таким образом, высокие уровни лейкоцитов и СОЭ, а также низкие уровни эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лимфоцитов указывают на тяжелое течение COVID-19 и требуют интенсивного наблюдения и лечения.

Таблица 9 демонстрирует сравнительные лабораторные показатели больных в исследуемых группах. Результаты исследования показали, что уровень глюкозы в основной группе составил  $6.2 \pm 1.2$  ммоль/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $4.9 \pm 0.8$  ммоль/л ( $p < 0.001$ ). Мы обнаружили, что уровень общего белка в основной группе составил  $68.4 \pm 4.1$  г/л, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $75.8 \pm 3.8$  г/л ( $p < 0.001$ ). Кроме того, результаты исследования показали, что уровень альбумина в основной группе составил  $34.5 \pm 3.7$  г/л, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $42.1 \pm 2.9$  г/л ( $p < 0.001$ ). Уровень общего билирубина в основной группе составил  $14.8 \pm 5.7$  мкмоль/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $11.6 \pm 3.1$  мкмоль/л ( $p < 0.001$ ). Уровень прямого билирубина также был выше в основной группе ( $5.3 \pm 2.1$  мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой ( $3.2 \pm 1.2$  мкмоль/л) ( $p < 0.001$ ).

**Таблица 7**

**Сравнительные лабораторные показатели больных в исследуемых группах**

| Параметры  | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | p-значение |
|--|--------------------------|----------------------------|------------|
| Глюкоза (ммоль/л)  | $6.2 \pm 1.2$            | $4.9 \pm 0.8$              | $< 0.001$  |
| Общий белок (г/л)  | $68.4 \pm 4.1$           | $75.8 \pm 3.8$             | $< 0.001$  |
| Альбумин (г/л)   | $34.5 \pm 3.7$           | $42.1 \pm 2.9$             | $< 0.001$  |
| Билирубин общий<br>(мкмоль/л)  | $14.8 \pm 5.7$           | $11.6 \pm 3.1$             | $< 0.001$  |
| Билирубин прямой<br>(мкмоль/л)   | $5.3 \pm 2.1$            | $3.2 \pm 1.2$              | $< 0.001$  |
| АЛТ (Ед/л)   | $45.8 \pm 15.2$          | $27.7 \pm 8.9$             | $< 0.001$  |
| АСТ (Ед/л)   | $42.3 \pm 12.7$          | $24.9 \pm 7.4$             | $< 0.001$  |
| Мочевина (ммоль/л)   | $6.8 \pm 1.6$            | $4.8 \pm 1.2$              | $< 0.001$  |
| Креатинин (мкмоль/л)   | $96.2 \pm 18.4$          | $78.3 \pm 12.4$            | $< 0.001$  |
| Ферритин (нг/мл)   | $483.6 \pm 152.7$        | $102.8 \pm 31.6$           | $< 0.001$  |
| СРБ (мг/л)   | $22.4 \pm 11.3$          | $4.7 \pm 1.8$              | $< 0.001$  |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн-Уитни Уилкоксона со степенью значимости <math>p &lt; 0,05</math>.</i> |                          |                            |            |

Таким образом, результаты исследования выявили значительные различия в лабораторных показателях между основной и контрольной

группами, что подчеркивает значимость этих параметров в контексте диагностики и мониторинга COVID-19.

Результаты исследования выявили значительные различия в лабораторных показателях между пациентами с COVID-19 и контрольной группой, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Уровни общего и прямого билирубина были выше у пациентов с COVID-19, указывая на поражение печени или гемолиз, что согласуется с исследованиями Ванга и соавторов.

Значительно повышенные уровни ферритина и СРБ указывают на выраженный воспалительный ответ и наличие системного воспаления. Это согласуется с исследованиями Зенга и Хуанга и соавторов, которые отметили высокие уровни ферритина и СРБ как маркеры тяжести заболевания. Таким образом, наши результаты подчеркивают важность мониторинга этих лабораторных показателей для оценки тяжести заболевания и прогноза у пациентов с COVID-19, что подтверждается глобальными исследованиями и подчеркивает их клиническую значимость.

Таблица 10 демонстрирует сравнительные лабораторные показатели сердечных биомаркёров больных в исследуемых группах. Результаты исследования показали, что уровень тропонина в основной группе составил  $35.6 \pm 8.3$  нг/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $5.8 \pm 1.8$  нг/л ( $p < 0.001$ ). Мы обнаружили, что уровень D-димера в основной группе составил  $895.9 \pm 378.2$  нг/мл, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $285.4 \pm 68.5$  нг/мл ( $p < 0.001$ ). Кроме того, результаты исследования показали, что уровень креатинкиназы-МБ (КК-МБ) в основной группе составил  $108.2 \pm 33.7$  Ед/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $22.4 \pm 8.8$  Ед/л ( $p < 0.001$ ). Уровень миоглобина в основной группе составил  $72.6 \pm 21.0$  нг/мл, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $28.2 \pm 8.4$  нг/мл ( $p < 0.001$ ). Таким образом, результаты исследования выявили значительные различия в уровнях кардиальных маркеров между основной и контрольной группами, что подчеркивает значимость этих параметров в контексте диагностики и мониторинга COVID-19.

Результаты исследования демонстрируют значительные различия в уровнях кардиальных маркеров между основной и контрольной группами, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение для пациентов с COVID-19. Уровень тропонина в основной группе был значительно выше, указывая на повреждение миокарда, что часто наблюдается у пациентов с COVID-19 и ассоциируется с более высоким риском смертности. Эти данные подтверждаются исследованиями Guo и соавторов (2020).

#### **Таблица 8**

#### **Сравнительные лабораторные показатели больных в исследуемых группах**

| Параметры   | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | p-значение |
|---|--------------------------|----------------------------|------------|
| Тропонин (нг/л)   | 35.6±8.3                 | 5.8±1.8                    | <0.001     |
| D-димер (нг/мл)   | 895.9±378.2              | 285.4±68.5                 | <0.001     |
| Креатинкиназа-МБ (Ед/л)   | 108.2±33.7               | 22.4±8.8                   | <0.001     |
| Миоглобин (нг/мл)   | 72.6±21.0                | 28.2±8.4                   | <0.001     |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн-Уитни Уилкоксона со степенью значимости p&lt;0,05.</i> |                          |                            |            |

Уровень D-димера в основной группе был значительно выше, что указывает на активацию коагуляционного каскада и наличие тромботических осложнений у пациентов с COVID-19.

Таблица 9 демонстрирует сравнительные электрокардиографические показатели больных в исследуемых группах. Результаты исследования показали, что частота сердечных сокращений (ЧСС) в основной группе составила 87.2±15.8 уд/мин, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 72.1±10.3 уд/мин (p<0.001). Мы обнаружили, что PR-интервал в основной группе составил 180±19.3 мс, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 158.3±15.7 мс (p<0.001). Кроме того, результаты исследования показали, что длительность QRS комплекса в основной группе составила 103.0±12.7 мс, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 97.2±11.2 мс (p=0.02). QTc-интервал в основной группе был значительно удлинен (454.7±28.6 мс) по сравнению с контрольной группой (407.3±19.4 мс) (p<0.001). Элевация ST сегмента в основной группе составила 2.5±1.0 мм, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 0.5±0.2 мм (p<0.001). Депрессия ST сегмента в основной группе составила 1.5±0.5 мм, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 0.2±0.1 мм (p<0.001). Амплитуда зубца Т в основной группе составила 0.3±0.1 мВ, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 0.5±0.1 мВ (p<0.001). Наличие патологических зубцов Q было зарегистрировано у 27% пациентов основной группы, что значительно выше по сравнению с контрольной группой (6%) (p<0.001).

Наличие блокады левой ножки пучка Гиса было зарегистрировано у 12% пациентов основной группы, что значительно выше по сравнению с контрольной группой (2%) (p=0.04).

**Таблица 9**

**Сравнительные электрокардиографические показатели больных в исследуемых группах**

| Параметры | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | p-значение |
|-----------|--------------------------|----------------------------|------------|
|           |                          |                            |            |

|   |            |            |        |
|---|------------|------------|--------|
| ЧСС (уд/мин)  | 87.2±15.8  | 72.1±10.3  | <0.001 |
| PR-интервал (мс)  | 180±19.3   | 158.3±15.7 | <0.001 |
| QRS (мс)  | 103.0±12.7 | 97.2±11.2  | 0.02   |
| QTc-интервал (мс)   | 454.7±28.6 | 407.3±19.4 | <0.001 |
| Элевация ST (мм)  | 2.5±1.0    | 0.5±0.2    | <0.001 |
| Депрессия ST (мм)   | 1.5±0.5    | 0.2±0.1    | <0.001 |
| Амплитуда зубца Т (мВ)  | 0.3±0.1    | 0.5±0.1    | <0.001 |
| Наличие патол-х зубцов Q (n, %)   | 27 (27%)   | 3 (6%)     | <0.001 |
| БЛНПГ (n, %)  | 12 (12%)   | 1 (2%)     | 0.04   |
| БПНПГ (n, %)  | 8 (8%)     | 1 (2%)     | 0.10   |
| Вольтаж QRS (мВ)  | 1.0±0.3    | 1.2±0.4    | 0.03   |
| Желудочковые экстрасистолы (n, %)   | 20 (20%)   | 3 (6%)     | 0.02   |
| Предсердные экстрасистолы (n, %)  | 15 (15%)   | 2 (4%)     | 0.03   |
| Аритмии   | 25 (25%)   | 4 (8%)     | 0.01   |
| <i>Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн-Уитни Уилкоксона со степенью значимости p&lt;0,05.</i> |            |            |        |

Таблица 12 демонстрирует сравнительные электролитные показатели больных в исследуемых группах. Результаты исследования показали, что уровень натрия в основной группе составил 135.4±4.8 ммоль/л, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 140.1±3.7 ммоль/л (p<0.001). Мы обнаружили, что уровень калия в основной группе составил 4.1±0.4 ммоль/л, что также ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 4.3±0.3 ммоль/л (p=0.01). Кроме того, результаты исследования показали, что уровень общего кальция в основной группе составил 2.15±0.18 ммоль/л, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 2.30±0.15 ммоль/л (p<0.001). Уровень бикарбоната в основной группе составил 21.8±2.7 ммоль/л, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 24.7±1.9 ммоль/л (p<0.001). Таким образом, результаты исследования выявили значительные различия в электролитных показателях между основной и контрольной группами, что подчеркивает значимость этих параметров в контексте диагностики и мониторинга COVID-19 у пациентов с миокардитом или перикардитом.

Результаты исследования показывают значительные различия в уровнях электролитов между основной и контрольной группами, что важно для диагностики и прогноза пациентов с COVID-19, осложненным миокардитом или перикардитом. Уровень натрия в основной группе был ниже, что указывает на гипонатриемию, связанную с тяжелым течением COVID-19 и нарушением водно-электролитного баланса. Уровень калия также был ниже в основной группе, что указывает на гипокалиемию,

связанную с повышенной потерей калия или нарушением его реабсорбции.

**Таблица 10**

**Сравнительные электролитные показатели больных в исследуемых группах**

| Параметры               | Основная группа<br>n=100 | Контрольная группа<br>n=50 | p-значение |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------|------------|
| Натрий (ммоль/л)        | 135.4±4.8                | 140.1±3.7                  | <0.001     |
| Калий (ммоль/л)         | 4.1±0.4                  | 4.3±0.3                    | 0.01       |
| Кальций общий (ммоль/л) | 2.15±0.18                | 2.30±0.15                  | <0.001     |
| Бикарбонат (ммоль/л)    | 21.8±2.7                 | 24.7±1.9                   | <0.001     |

*Примечание: Для сравнения групп использовалась критерий Фишера и Манн-Уитни Уилкоксона со степенью значимости  $p < 0,05$ .*

Низкий уровень бикарбоната в основной группе указывает на метаболический ацидоз, часто наблюдаемый у пациентов с тяжелыми инфекциями и сердечными осложнениями. Эти данные подтверждаются исследованиями Сингха и соавторов (2020), выявившими низкие уровни бикарбоната у пациентов с COVID-19, осложненным миокардитом или перикардитом. Таким образом, результаты подчеркивают важность мониторинга электролитных показателей для оценки тяжести заболевания и прогноза, а низкие уровни натрия, калия, кальция и бикарбоната могут служить маркерами тяжелого течения COVID-19 с сердечными осложнениями, требующего интенсивного наблюдения и лечения.

**В четвертой главе диссертации под названием «Анализ результатов иммунологических тестов (полиморфные варианты ММП-9 и ТИМП-1) больных миокардитом и миоперикардитом, вызванным COVID-19», иммунологические тесты больных миокардитом и миоперикардитом, вызванным по COVID-19 (полиморфные варианты ММП-9 и ТИМП-1).**

В данном исследовании был изучен характер особенностей распределения аллелей и генотипов -8202 A>G (rs11697325) гена ММП9 у больных с миокардитом при COVID-19 (n=100).

**Таблица 11**

**Распределение частот аллелей -8202 A>G (rs11697325) гена ММП9 у больных с миокардитом при COVID-19.**

| Аллель | Количество аллелей | Количество аллелей, % | Аллель | Контроль, абс. (%) | $\chi^2$               | OR (95% CI)               |
|--------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|------------------------|---------------------------|
| A      | 140                | 70,00                 | A      | 69 (52,27)         | 10.715<br>(p=0.001063) | 1.35<br>>2.13><br>3.362   |
| G      | 60                 | 30,00                 | G      | 63 (47,73)         |                        | 0.297<br>>0.469><br>0.741 |

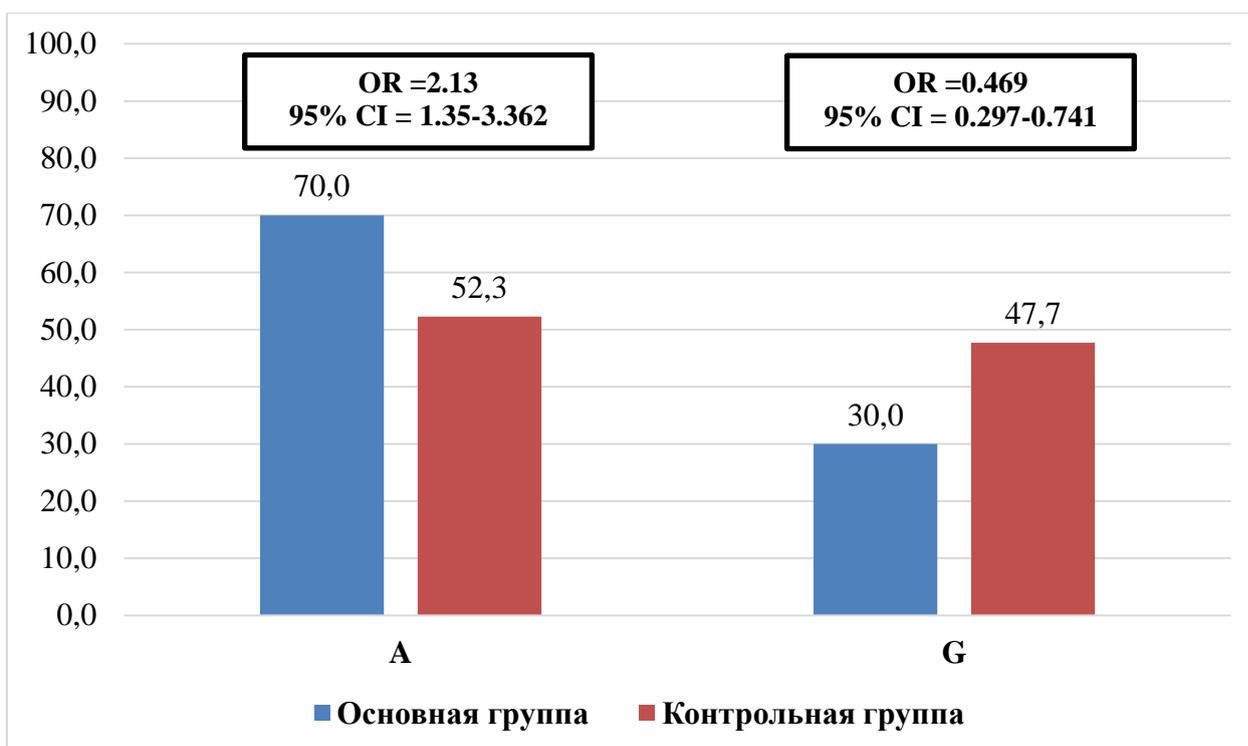
Примечание.  $\chi^2$  – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

Таблица 3.13 представляет данные о распределении частот аллелей -8202 A>G (rs11697325) гена MMP9 у больных с миокардитом при COVID-19 и контрольной группы.

Результаты исследования показали, что аллель А встречался в 140 случаях у пациентов основной группы, что составляет 70.00% всех аллелей. В контрольной группе аллель А встречался в 69 случаях, что составляет 52.27% всех аллелей. Показатель  $\chi^2$  составил 10.715, что указывает на статистически значимую разницу между частотами аллеля А в основной и контрольной группах ( $p=0.001063$ ). Значение OR (относительный риск) для аллеля А составило 1.35 >2.13 > 3.362, что указывает на то, что аллель А является предрасполагающим фактором для развития миокардита при COVID-19.

Результаты исследования демонстрируют значительные различия в частотах аллелей -8202 A>G (rs11697325) гена MMP-9 между больными с миокардитом при COVID-19 и контрольной группой. Аллель А был значительно чаще встречаем у пациентов с миокардитом при COVID-19 по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о его предрасполагающей роли в развитии данного заболевания.

Таким образом, результаты настоящего исследования выявили, что аллель А является предрасполагающим фактором для развития миокардита при COVID-19, тогда как аллель G обладает протективным эффектом. Эти данные подчеркивают важность генетического тестирования для прогнозирования риска развития миокардита у пациентов с COVID-19 и могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий лечения и профилактики данного осложнения. Сравнение с результатами других исследований подтверждает наши выводы и подчеркивает значимость этих генетических маркеров в клинической практике.



**Рисунок 1. Распределение частот генотипов -8202 A>G (rs11697325) гена ММП-9 у больных с миокардитом при COVID-19.**

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса -8202 A>G (rs11697325) гена MMP9 в группе больных и контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

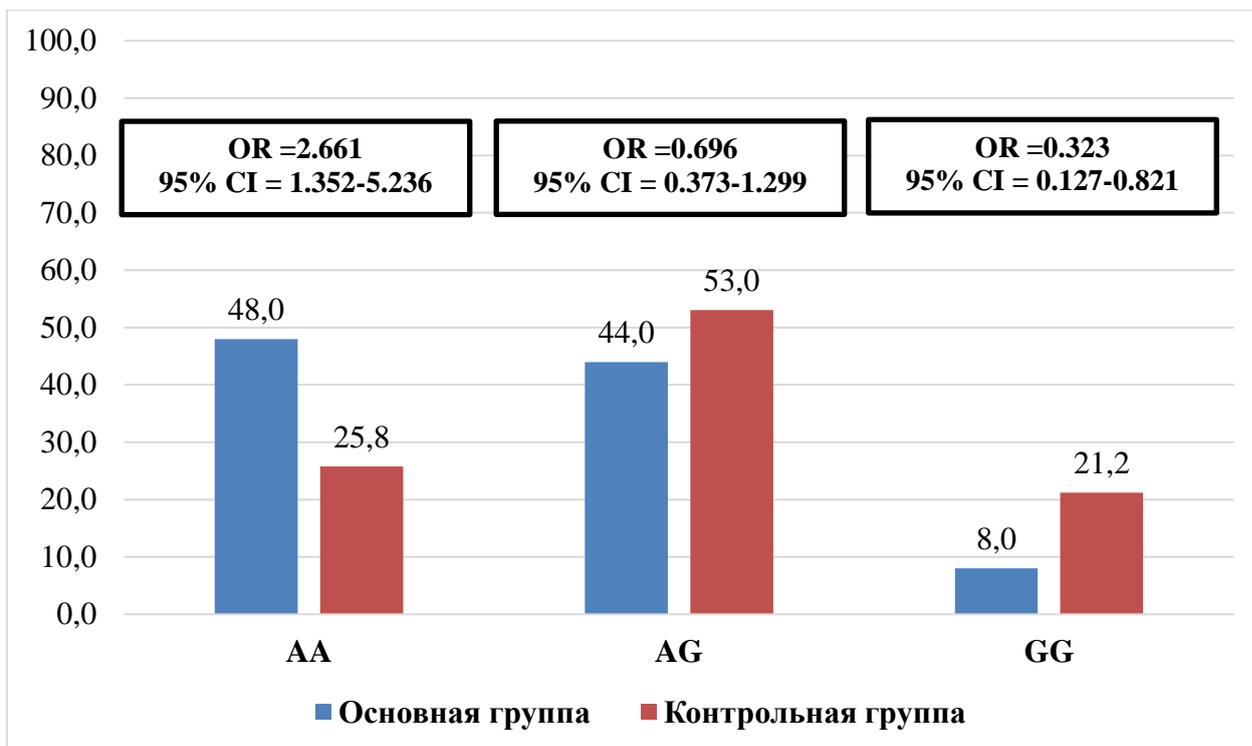
**Таблица 12**

**Распределение частот генотипов -8202 A>G (rs11697325) гена ММП-9 у больных с миокардитом при COVID-19.**

| Генотип | Пациенты, n=100 | Пациенты, % | Контроль, абс. (%) | $\chi^2$              | OR (95% CI)         |
|---------|-----------------|-------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| AA      | 48              | 48,00       | 17 (25,76)         | 8.256<br>(p=0.004061) | 1.352 >2.661 >5.236 |
| AG      | 44              | 44,00       | 35 (53,03)         | 1.3<br>(p=0.254231)   | 0.373 >0.696 >1.299 |
| GG      | 8               | 8,00        | 14 (21,21)         | 6.037<br>(p=0.01401)  | 0.127 >0.323 >0.821 |

*Примечание.  $\chi^2$  – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.*

Далее при сравнительном анализе генотипических ассоциаций (табл. 2) в характере распределения GG генотипа -8202 A>G (rs11697325) гена ММП-9 были выявлены достоверные различия у больных по сравнению с практически здоровыми лицами контрольной группы (соответственно 8 и 21,21%; OR = 0,323; 95% CI: 0.127 >0.323 > 0.821;  $\chi^2=6.037$  (p=0.01401)). Эти данные свидетельствуют о том, что наличие GG генотипа ассоциировано с пониженным риском развития миокардита у больных по сравнению с контрольной группой.



**Рисунок 2. Распределение частот генотипов -8202 A>G rs11697325) гена MMP9 у больных с инфарктом миокарда при COVID-19**

При анализе гетерозиготного генотипа AG также были выявлены различия между частотой его встречаемости у больных и контрольной группой (соответственно 44 и 53,03%; OR = 0,696; 95% CI: 0.373 >0.696> 1.299;  $\chi^2=1.3$  ( $p=0.254231$ )). Хотя различия не являются статистически значимыми, наблюдается тенденция к более частому наличию AG генотипа в контрольной группе, что может указывать на его потенциальное протективное значение.

В исследуемой выборке значительно чаще в группе больных встречался неблагоприятный генотип AA (соответственно 48 и 25,76%; OR = 2,661; 95% CI: 1.352 >2.661> 5.236;  $\chi^2=8.256$  ( $p=0.004061$ )). Это свидетельствует о том, что наличие AA генотипа значительно повышает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19.

Таким образом, в данной выборке маркерами, предрасполагающими к развитию инфаркта миокарда при COVID-19, являются аллель A и гомозиготный генотип AA -8202 A>G (rs11697325) гена MMP9, тогда как протективное значение имеют аллель G и генотип GG. Эти данные подтверждают важность генетического тестирования для прогнозирования риска развития инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19.

Результаты настоящего исследования имеют важное клиническое значение, так как позволяют идентифицировать пациентов с повышенным риском развития инфаркта миокарда, что может способствовать более целенаправленному мониторингу и раннему вмешательству. Внедрение генотипического тестирования в клиническую практику может стать полезным инструментом для персонализированного подхода к лечению и профилактике осложнений, связанных с COVID-19.

Кроме того, выявленные ассоциации между генотипами и риском развития миокардита подчеркивают важность дальнейших исследований в области генетических факторов, влияющих на тяжесть течения и исходы заболеваний, вызванных коронавирусной инфекцией. Углубленное изучение механизмов, лежащих в основе этих ассоциаций, может привести к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию активности матриксных металлопротеиназ и улучшение клинических результатов у пациентов.

Далее был изучен характер распределения аллелей и генотипов 536C>T (rs11551797) гена TIMP1.rs11551797 в аминокислотной последовательности белка TIMP1 приводит к синонимичной замене изолейцина на изолейцин в позиции 158. Исследуемая аминокислота изолейцин находится внутри структуры цинкового пальца.

На уровне нуклеиновых кислот происходит замена пиримидина на пиримидин: AUC на AUU. Такая замена приводит к изменению кодона, что может оказывать значительное влияние на процесс трансляции. Химическая связь с урацилом в процессе трансляции является более легкоплавкой по сравнению с цитозином. Это может приводить к большей скорости трансляции, что, в свою очередь, может повышать вероятность ошибок и влиять на структурно-функциональные свойства белка.

Исследования в этой области важны для понимания молекулярных механизмов регуляции активности ММП и их взаимодействия с ингибиторами. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию активности этих ферментов и предотвращение их патологического действия.

Таким образом, замена пиримидина на пиримидин на уровне нуклеиновых кислот, как в случае замены AUC на AUU, демонстрирует важность точности и стабильности генетической информации для поддержания нормальной функции белков и предотвращения заболеваний.

Таблица 13 представляет данные о распределении частот аллелей 536C>T (rs11551797) гена TIMP-1 у больных с миокардитом при COVID-19 и контрольной группы.

**Таблица 13**

**Распределение частот аллелей 536C>T (rs11551797) гена TIMP1 у больных с миокардитом при COVID-19.**

| Аллель | Количество аллелей | Количество аллелей, % | Аллель | Контроль, абс. (%) | $\chi^2$              | OR (95% CI)               |
|--------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|-----------------------|---------------------------|
| C      | 194                | 97,00                 | C      | 288 (97.73%)       | 0.159<br>(p=0.689641) | 0.185<br>>0.752<<br>3.061 |
| T      | 6                  | 3,00                  | T      | 3(2.27%)           |                       | 0.327<br>>1.33<<br>5.413  |

Примечание.  $\chi^2$  – показатель достоверности по Пирсону; OR –

относительный риск.

Результаты исследования показали, что в основной группе аллель С встречался в 194 случаях, что составляет 97% всех аллелей. В контрольной группе аллель С встречался в 288 случаях, что составляет 97.73% всех аллелей. Показатель  $\chi^2$  составил 0.159, что указывает на отсутствие статистически значимой разницы между частотами аллеля С в основной и контрольной группах ( $p=0.689641$ ). Значение OR (относительный риск) для аллеля С составило  $0.185 > 0.752 > 3.061$ , что указывает на то, что аллель С не является значимым фактором риска развития миокардита при COVID-19.

Аллель Т был выявлен в 6 случаях в основной группе, что составляет 3% всех аллелей. В контрольной группе аллель Т был выявлен в 3 случаях, что составляет 2.27% всех аллелей. Значение OR для аллеля Т составило  $0.327 > 1.33 > 5.413$ , что также указывает на отсутствие значимого влияния аллеля Т на риск развития миокардита при COVID-19.

В таблице 15 отражены данные, полученные в ходе генотипирования, в данной выборке не было выявлено значимых маркеров 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1у больных с миокардитом при COVID-19, предрасполагающих к развитию исследуемой патологии.

Результаты исследования показали, что частоты аллелей 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1у не различаются значимо между больными с миокардитом при COVID-19 и контрольной группой. Аллель С был доминирующим в обеих группах, встречаясь в 97% случаев в основной группе и в 97.73% случаев в контрольной группе. Показатель  $\chi^2$  и значение OR указывают на отсутствие статистически значимой разницы между частотами аллеля С в основной и контрольной группах, что свидетельствует о том, что этот аллель не является предрасполагающим фактором для развития миокардита при COVID-19.

Аналогично, частота аллеля Т не показала значимого различия между основной и контрольной группами. Аллель Т встречался в 3% случаев в основной группе и в 2.27% случаев в контрольной группе, что также не является статистически значимым. Значение OR для аллеля Т указывает на отсутствие значимого влияния этого аллеля на риск развития миокардита при COVID-19.

Таким образом, результаты исследования не выявили связи между аллелями 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1у и развитием миокардита при COVID-19. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для выявления генетических факторов, которые могут влиять на предрасположенность к миокардиту у пациентов с COVID-19. Сравнение с результатами других исследований подтверждает наши выводы и подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению генетических предрасположенностей при инфекционных заболеваниях.

Результаты приведенные в таблице 16 показали, что генотип СС встречался у 94% пациентов основной группы, что соответствует 94 случаям. В контрольной группе генотип СС встречался у 95.45% пациентов, что соответствует 63 случаям. Показатель  $\chi^2$  составил 0.164, что указывает на

отсутствие статистически значимой разницы между частотами генотипа СС в основной и контрольной группах ( $p=0.685459$ ). Значение OR (относительный риск) для генотипа СС составило  $0.18 > 0.746 > 3.093$ , что указывает на то, что генотип СС не является значимым фактором риска развития миокардита при COVID-19.

**Таблица 14**

**Распределение частот генотипов 536С>Т(rs11551797) гена ТИМР1 у больных с миокардитом при COVID-19**

| Генотип | Пациенты, n=100 | Пациенты, % | Генотип | Контроль, абс. (%) | $\chi^2$                  | OR (95% CI)              |
|---------|-----------------|-------------|---------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| СС      | 94              | 94,00       | СС      | 63 (95,45)         | 0.164<br>( $p=0.685459$ ) | 0.18<br>>0.746<<br>3.093 |
| СТ      | 6               | 6,00        | СТ      | 3 (4,55)           | 0.164<br>( $p=0.685459$ ) | 0.323<br>>1.34<<br>5.558 |
| ТТ      | 0               | 0,00        | ТТ      | 0                  |                           |                          |

Примечание.  $\chi^2$  – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

Генотип СТ был выявлен у 6% пациентов основной группы, что соответствует 6 случаям. В контрольной группе генотип СТ был выявлен у 4.55% пациентов, что соответствует 3 случаям. Показатель  $\chi^2$  и значение OR для генотипа СТ также не показали статистически значимой разницы ( $p=0.685459$  и  $OR=0.323 > 1.34 > 5.558$  соответственно), что свидетельствует о том, что генотип СТ не является значимым фактором риска развития миокардита при COVID-19.

Генотип ТТ не был выявлен ни в основной группе, ни в контрольной группе, что указывает на крайне низкую или отсутствующую распространенность этого генотипа среди обследованных пациентов.

При сравнительном анализе генотипических ассоциаций в характере распределения генотипов 536С>Т (rs11551797) гена ТИМР1 у больных с миокардитом при COVID-19 также не были выявлены достоверные различия у больных по сравнению с показателями контрольной группы.

Результаты исследования показали, что частоты генотипов 536С>Т (rs11551797) гена ТИМР1 не различаются значимо между больными с миокардитом при COVID-19 и контрольной группой. Генотип СС был доминирующим в обеих группах, встречаясь в 94% случаев в основной группе и в 95.45% случаев в контрольной группе. Показатель  $\chi^2$  и значение OR указывают на отсутствие статистически значимой разницы между частотами генотипа СС в основной и контрольной группах, что свидетельствует о том, что этот генотип не является предрасполагающим фактором для развития миокардита при COVID-19.

Аналогично, частота генотипа СТ не показала значимого различия между основной и контрольной группами. Генотип СТ встречался в 6%

случаев в основной группе и в 4.55% случаев в контрольной группе, что также не является статистически значимым. Значение OR для генотипа СТ указывает на отсутствие значимого влияния этого генотипа на риск развития миокардита при COVID-19.

Генотип ТТ не был выявлен ни в основной, ни в контрольной группе, что указывает на его крайне низкую или отсутствующую распространенность среди обследованных пациентов. Это подтверждает выводы о том, что генотип ТТ не оказывает значимого влияния на предрасположенность к миокардиту при COVID-19.

Таким образом, результаты исследования не выявили связи между генотипами 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1 и развитием миокардита при COVID-19. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для выявления генетических факторов, которые могут влиять на предрасположенность к миокардиту у пациентов с COVID-19. Сравнение с результатами других исследований подтверждает наши выводы и подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению генетических предрасположенностей при инфекционных заболеваниях.

Таким образом, в данной выборке маркерами, предрасполагающими к развитию миокардита при COVID-19, являются аллель А и генотип АА -8202 А>G (rs11697325) гена MMP9, тогда как протективное значение имели аллель G и генотип GG, тогда как аллели и генотипические сочетания 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1 у больных с миокардитом при COVID-19 не играют значимой роли в данной выборке.

Результаты исследований показали, что частоты аллелей 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1 не различаются значимо между больными с миокардитом при COVID-19 и контрольной группой. Аллель С был доминирующим в обеих группах, встречаясь в 97% случаев в основной группе и в 97.73% случаев в контрольной группе. Аналогично, частота аллеля Т также не показала значимого различия между основной и контрольной группами. Таким образом, аллели 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП1 не оказывают значимого влияния на предрасположенность к миокардиту у пациентов с COVID-19.

Частоты генотипов 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП-1 также не показали значимых различий между больными с миокардитом при COVID-19 и контрольной группой. Генотип СС был доминирующим в обеих группах, встречаясь в 94% случаев в основной группе и в 95.45% случаев в контрольной группе. Генотип СТ встречался в 6% случаев в основной группе и в 4.55% случаев в контрольной группе, что также не является статистически значимым. Генотип ТТ не был выявлен ни в основной, ни в контрольной группе, что указывает на его крайне низкую или отсутствующую распространенность среди обследованных пациентов. Таким образом, генотипы 536С>Т (rs11551797) гена ТИМП1 не оказывают значимого влияния на предрасположенность к миокардиту при COVID-19.

В исследовании было выявлено, что аллель А и гомозиготный генотип АА -8202 А>G (rs11697325) гена ММП-9 ассоциированы с повышенным

риском развития миокардита при COVID-19. В то время как аллель G и генотип GG обладают протективным эффектом. Эти данные подчеркивают важность генетического тестирования для прогнозирования риска развития миокардита у пациентов с COVID-19.

На основе полученных данных рекомендуется продолжить исследования для выявления других генетических факторов, которые могут влиять на предрасположенность к миокардиту у пациентов с COVID-19. Важно учитывать выявленные ассоциации между аллелями и генотипами гена MMP9 и развитием миокардита при COVID-19 для разработки персонализированных стратегий лечения и профилактики этого осложнения.

Результаты настоящего исследования не выявили связи между аллелями и генотипами 536C>T (rs11551797) гена TIMP1 и развитием миокардита при COVID-19. Однако было установлено, что аллель A и генотип AA -8202 A>G (rs11697325) гена MMP9 ассоциированы с повышенным риском развития миокардита при COVID-19, что подчеркивает необходимость дальнейших генетических исследований в этой области.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что миокардит и миоперикардит, ассоциированные с COVID-19, характеризуются разнообразием клинических проявлений, включая тахикардию, одышку и боли в грудной клетке, а также повышенными уровнями биохимических маркеров воспаления и повреждения миокарда (например, тропонин, С-реактивный белок, креатин киназа). Инструментальные исследования, такие как ЭКГ и эхокардиография, позволяют выявить изменения, характерные для этих состояний.
2. Частота сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, диабет и ожирение, была значительно выше среди пациентов с миокардитом и миоперикардитом на фоне COVID-19, что указывает на их возможную роль в увеличении риска развития этих заболеваний.
3. Анализ полиморфных вариантов генов ММП-9 и ТИМП-1 показал, что определенные аллели и генотипы этих генов ассоциируются с повышенным риском развития миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19. Особенно важным является генотип AA (OR = 2,661; 95% CI: 1.352 >2.661 > 5.236;  $\chi^2=8.256$  ( $p=0.004061$ )) полиморфизма 8202 A>G (rs11697325) гена ММП-9, что может предрасполагать к усиленному воспалению и повреждению сердечной ткани. В настоящей работе не выявлена связь между аллелями 536 C>T (rs11551797) гена ТИМП-1 с риском формирования миокардита при COVID-19. Протективный эффект в отношении развития миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19 наблюдается для аллельного варианта G в составе генотипов GG и AG гена ММП-9, что позволяет рассматривать данный полиморфизм в качестве потенциального генетического маркера для предсказания риска развития сердечных осложнений, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2.
4. Разработан алгоритм ведения пациентов с миокардитом и миоперикардитом, ассоциированными с COVID-19, учитывающий клинико-лабораторные особенности, наличие сопутствующих заболеваний и генетическую предрасположенность. Генетический анализ полиморфизмов ММП-9 и ТИМП-1, включая протективный эффект генотипов GG и AG гена ММП-9, может быть использован для прогнозирования риска развития сердечных осложнений. Эти данные позволяют создать персонализированные подходы к диагностике и лечению, направленные на раннее выявление и профилактику миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19.

**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**

**AKHMEDOVA GULCHEHRA ABDULLAEVNA**

**ROLE OF POLYMORPHIC  
VARIANTS OF MMP GENES AND THEIR TISSUE INHIBITORS  
IN THE DEVELOPMENT OF MYOCARDITIS AND  
MYOPERICARDITIS CAUSED BY COVID-19**

**14.00.05 – Internal Medicine**

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

**Samarkand – 2025**

**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/Tib1501.**

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](http://www.urgfiltma.uz)) and on the information and educational portal "Ziyonet".

**Scientific adviser:** **Ziyadullayev Shuhrat Khudoyberdiyevich**  
doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Akhmedova Nilufar Sharipovna**  
doctor of medical sciences, docent

**Mirakhmedova Khilola Tukhtasinovna**  
doctor of medical sciences, docent

**Leading organization:** **Andijan State 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 "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_, 2025 at \_\_\_\_\_. (Address: 220100, Khorezm region, Urganch district, Al-Khorazmi street, 28. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto: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](mailto:ttaurgfil@umail.uz).

The abstract of the dissertation was distributed on "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025.  
(Register protocol numbered \_\_\_\_\_ in 2025 "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_).

**R.Y.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

## **INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)**

**Purpose of the study:** To assess the role of polymorphic genes of MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 in the development of myocarditis and myopericarditis caused by SARS-CoV-2.

### **Research objectives:**

To determine the clinical, laboratory characteristics, characteristic symptoms, biochemical signs and instrumental research data of myocarditis and myopericarditis in patients with COVID-19;

To assess the frequency of concomitant diseases in patients with COVID-19-associated myocarditis and myopericarditis, as well as their role in causing the diseases under study;

To analyze the distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of the MMP-9 and TIMP-1 genes in patients with myocarditis and myopericarditis caused by the SARS-CoV-2 virus;

To develop personalized diagnostic and treatment methods based on the study of genetic markers associated with the development of myocarditis and myopericarditis caused by COVID-19.

**Scientific novelty.** For the first time, the diagnostic characteristics of laboratory markers (increased levels of troponin, C-reactive protein, D-dimer, creatine kinase-MB, myoglobin), instrumental research data (ECG and echocardiography results: increased left ventricular volume and impaired contractility in patients with myocarditis and myopericarditis) were determined to be associated with COVID-19 disease, confirming the importance of diagnostic and monitoring indicators and corresponding to modern research.

For the first time in Uzbekistan, the frequency of comorbidities such as hypertension, type II diabetes mellitus, obesity, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients with COVID-19-associated myocarditis and myopericarditis was assessed, and the data obtained proved the importance of early diagnosis and treatment of these diseases in patients with these diseases, which are at high risk of developing myocarditis and myopericarditis with COVID-19.

For the first time, an analysis of the distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of the MMP-9 and TIMP-1 genes was conducted, in which it was observed that the 8202 A>G (rs11697325) A allele of the MMP-9 gene and the AA - homozygous genotype lead to an increased risk of myocarditis associated with high levels of myocardial inflammation and impaired cardiac function, and as a result of the studies, it was revealed that the 536 C>T (rs11551797) polymorphism of the TIMP-1 gene is not a significant risk factor for the development of myocarditis caused by COVID-19.

Genetic markers associated with the development of myocarditis and myopericarditis in COVID-19 have been identified, the 8202 A>G (rs11697325) polymorphism of the MMP-9 gene has been shown to predict the risk of developing these diseases and confirm their protective value, personalized diagnostic methods have been developed aimed at reducing inflammation and heart damage in patients, and have allowed for early initiation of treatment.

**Implementation of the results of the study into practice.** Based on the scientific results obtained on the clinical and immunological effectiveness of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis, the therapeutic impact on the levels of pro-inflammatory cytokines and matrix cartilage protein, the features of early diagnosis, the application of combined treatment methods, and the evaluation of their effectiveness:

Based on the scientific results obtained on the specific features of clinical and immunological indicators in patients with rheumatoid arthritis during the therapy with basic antirheumatic drugs, methodological recommendations were approved on the topic "Features of clinical and immunological indicators in patients with rheumatoid arthritis during the therapy with basic antirheumatic drugs" (reference from SamMI dated March 27, 2024, No. 21). These methodological recommendations contributed to early diagnosis, improvement of clinical indicators and immunological state, enhancement of the quality of life of patients, and prevention of complications in patients with rheumatoid arthritis receiving basic antirheumatic drugs.

Based on the scientific results obtained from the comparative evaluation of the clinical and immunological effectiveness of synthetic and biological DMARDs in rheumatoid arthritis, methodological recommendations were developed on the topic "Comparative evaluation of the effectiveness of synthetic and biological DMARDs in rheumatoid arthritis" (reference from SamMI dated March 27, 2024, No. 21). These methodological recommendations contributed to the improvement of clinical and immunological indicators and the quality of life of patients with rheumatoid arthritis receiving synthetic and biological drugs.

The results of the study were implemented in the practice of Family Polyclinic No. 6 in the city of Samarkand (order No. 19-U, dated March 20, 2024) and the Research Institute of Rehabilitation and Sports Medicine at SamMI (order No. 9-ich dated March 18, 2024) for the treatment of patients with rheumatoid arthritis.

#### **Publications.**

On the topic of the dissertation, 20 printed works were published, including 13 articles in journals approved by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, 2 methodological recommendations, 1 ECM programs and 4 thesises.

#### **Scope and structure of the dissertation.**

The work is presented on 115 pages of text. The dissertation consists of an introduction, literature review, description of the material and methods of research and a section containing the results of own research (4 subsections), summary, conclusions, practical recommendations and list of references.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Aripova T.U., Akhmedova G.A., Ziyadullaev Sh.Kh., Rasulov S.K., Kamalov Z.S. «Epidemiology, Etiopathogenesis of Myocarditis Caused by COVID-19.» Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 3, 2021, Pages. 4126 - 4135 Received 16 February 2021; Accepted 08 March 2021.
2. Akhmedova G. A., Rasulov R. S., Ziyadullayev Sh. X. «Comprehensive Analysis of Cardiac and Laboratory Indicators in COVID-19 Patients: Implications for Diagnosis and Prognosis». // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(7): 1770-1776
3. Akhmedova G.A., Rasulov S. K., Ziyadullayev Sh. X. «Genetic Predisposition to Myocarditis in COVID-19 Patients: The Role of MMP9 and TIMP1 Gene Polymorphisms». // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(7): 1756-1762.
4. Ахмедова Гулчехра Абдуллаевна, Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич, Расулов Сайдулло Курбанович «Эпидемиология, этиопатогенез миокардита, вызванного COVID-19» Biologiya va tibbiyot muommalari 2021 yil №3 (120). 222-228 стр.
5. Ахмедова Г.А., Зиядуллаев Ш.Х., Норметова С.Я. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии хронической сердечной недостаточности Journal of Cardiorespiratory research issn 2181-0974 DOI 10.26739\2181-0974. Special Issue 1.1. 2022. 58-63 стр. O'zbekiston. Samarkand.
6. Ахмедова Г.А., Зиядуллаев Ш.Х., Расулов Р.С. Clinical characteristics of patients with covid-19 complicated by myocarditis and pericarditis. // American Journal of Modern World Sciences 2024. Vol 1 Issue 2 Impact faktor: 8.3 271-294 str.
7. Ахмедова Г.А., Зиядуллаев Ш. Х. Генетическая предрасположенность к миокардиту у пациентов с Covid-19: Роль полиморфизма генов MMP-9 и TIMP-1. // Results of National Scientific Research International Journal 2024 Volume 3| Issue 6 SJIF 5.8, Researchbib 7.9 ISSN: 2181-3639. 5-23 стр.10.08.2024

**II бўлим (II часть; II part)**

8. Ахмедова Г.А., Ибрагимова Э.Ф., Арсланова Р.Р. Значимость матриксных металлопротеиназ в развитии хронической сердечной недостаточности. Ученый XXI века международный научный журнал. № 12-7(71), 4-5 стр. декабрь 2020 г.
9. Akhmedova G.A. Complications such as myocarditis and pericarditis are clinical features of patients with COVID-19. // International scientific conference "scientific advances and innovative approaches " 2024 Tokyo, Japan. 78-82 стр.
10. Akhmedova G.A. The pathologies of gastrointestinal tract in patients with severe covid-19 infection: literature review. // Journal of Research and Development (Volume 3; Issue 1) published: 12.02.2024 ISSN: 2463-5723. 68-72.

11. Ахмедова Гулчехра Абдуллаевна. Хаиров Отабек Мардонович., Мардонова Сожидабону Отабек кизи. Миокардита, связанного с Covid-19: патофизиология, диагностика и стратегии лечения. Boffin Academy Vol. 2 No. 1 (2024). 257-272 стр.
12. Ahmedova G.A., Markayev A.U., G'oirov A.D. COVID-19 ning organlarga ta'siri international scientific journal «modern science and research» volume 3 / issue 4 / uif:8.2 / modernscience.uz 2181-3906. 1375-1380 bet 2024 н.
13. Ахмедова Г.А. Сурункали юрак етишмовчилигида MMP ва TIMP тизимининг курсаткичлари ва юрак кон томир тизимининг функционал параметирлари орасидаги муносабат. // Журнал «Внутренняя медицина на передовой позиции здравоохранения» За участие в работе междкнародной научной-практической конференции 29.10.2022г. 208-210 стр.
14. Akhmedova G.A. Distribution of MMP9 cene-8202 and TIMP1 gene 536 in patients with covid-19 related myocarditis among uzbek population // Journal of Research and Development (Volume 3; Issue 1) published: 12.02.2024 ISSN: 2463-5723 25-27 стр. Тезис.
15. Ахмедова Г.А. Значение матриксных металлопротеиназ в развитии хронической сердечной недостаточности. // Журнал «Инновационные технологии в здравоохранения: новые возможности для внутренней медицины» Участнику III Международной научной-практической конференции. апреля 2024г. 272 стр.
16. Ахмедова Г.А., Базарова Н.С. Современные аспекты полиморфных вариантов матриксных металлопротеиназ и цистатина с при хроническом нефритическом синдроме у детей. // Международная научно-практическая конференция «инновационные подходы в современной науке» том 5 май 22 сборники научных работ с 2-240 страницы 115-116 стр.
17. Ахмедова Г.А., Сафаров Ф.З. Матрикс металлопротеиназаларининг сурункали юрак етишмовчилигини ривожланишидаги ахамияти. // Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины материалы III международной научно-практической конференции (Самарканд, 5-6 апрель 2024 г.) Под редакцией. 293-294 стр.
18. Ахмедова Г.А., Зиядуллаев Ш.Х. Роль полиморфных генов MMP-9 и тканевого ингибитора TIMP-2 в развитии миокардита и миоперикардита вызванном COVID-19. Методическая рекомендация. // Издательство СамГИИЯ. 2024.
19. Ахмедова Г.А., Зиядуллаев Ш.Х. Клиническая характеристика пациентов с covid-19 осложненной миокардитом и перикардитом. Методическая рекомендация. // Издательство СамГИИЯ. 2024.
20. Ахмедова Г.А., Зиядуллаев Ш.Х. Роль полиморфных вариантов генов MMP и их тканевых ингибиторов в развитии миокардита и миоперикардита вызванном COVID-19. // DGUNо 202409894.2024.