

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

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РАХИМОВНА

**ҲОМИЛАДОРЛИКДАН ОЛДИНГИ ДАВРДА COVID-19 ЎТКАЗГАН
ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК
ҲОЛАТИ**

**14.00.36– Аллергология ва иммунология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Юлдашева Гулчехра Рахимовна

Ҳомиладорликдан олдинги даврда Covid-19 ўтказган ҳомиладор аёлларнинг клиник ва иммунологик олати.....3

Юлдашева Гулчехра Рахимовна

Клинико-иммунологическое состояние беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде.....23

Yuldasheva Gulchekhra Rakhimovna

Clinical And Immunological Status Of Pregnant Women Who Had COVID-19 In The Pre-Gravity Period.....44

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....49

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

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РАХИМОВНА

**ҲОМИЛАДОРЛИКДАН ОЛДИНГИ ДАВРДА COVID-19 ЎТКАЗГАН
ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК
ҲОЛАТИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестацион комиссиясида B2024.2.PhD/Tib4751.рақами билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Джаббарова Юлдуз Касымовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даража берувчи DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025-й «__» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunologiya@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunologiya@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2025-йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2025-йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

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

А.А. Исмоилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда COVID-19 инфекциясининг нафас ва асаб тизимларига таъсири яхши ўрганилган «...шунингдек, томирлар (эндотелий), миокард, буйраклар, ошқозон-ичак тизими ва бошқа органлар ҳам зарарланади»¹. SARS-CoV-2 вируси геноми тўртта тузилишга эга оксилни кодлайди, улар орасида асосийси — S-шип (spike) оксили бўлиб, у ангиотензин айланттирувчи фермент 2 (ACE2) рецептори билан боғланиб, вируснинг хужайрага киришини ва унинг мембранаси билан бирлашини таъминлайди (Long Q.X. ва бошқ., 2020). Шунингдек, вируснинг кириши трансмембран серин протеаза II тури (TMPRSS2) фаоллигига боғлиқ. X.W. Bian ва бошқ. (2020) маълумотларига кўра, SARS-CoV-2 вирусининг РНКси ва вирус заррачалари бир қатор органлар ва тўқималарда, жумладан тухумдон ва уруқ йўлларида аниқланган, бу эса вируснинг репродуктив тизимга тўғридан-тўғри таъсир кўрсата олиш қобилиятидан далолат беради.

Жаҳон миқёсидаги тадқиқотлар SARS-CoV-2 вируси томир эндотелийсига тизимли шикаст етказишини намоён қилган. Бу ҳолат капиллярлар ўтказувчанлигининг ошиши, протромбоген омиллар синтезининг кучайиши, комплемент ва тромбоцитлар фаоллашиши ҳамда турли органларда микротромблар шаклланиши билан кечади. COVID-19 инфекцияси билан касалланган аёллардан олинган плацента патоморфологиясида оналик ва болалик томирларининг мальформацияси, васкулит, қовузлоқ ичи ва субхориал бўшлиқларда тромблар, хорионит ва фибриноид некроз ҳолатлари кузатилган бўлиб, улар фетоплацентар етишмовчилигига олиб келади. Тухумдон тўқимаси ва фолликуляр суюқликда оофорит белгилари, антимюллер гормони (АМН) даражасининг пасайиши ва FSH/LH нисбатининг бузилиши қайд этилган, бу овариал захира ҳамда стероидогенез функцияларининг бузилишидан далолат беради. Бундан ташқари, репродуктив ёшдаги бемор аёлларнинг 28–47% да қон зардоби эстрадиол даражасининг пасайиши ва номунтазам ҳайз кўриш ҳолатлари қайд этилган бўлиб, бундай ўзгаришлар касалликнинг оғирлиги билан боғлиқ бўлган.

Мамлакатимизда COVID-19 инфекциясидан кейин пайдо бўлувчи репродуктив бузилишларни барвақт аниқлаш ҳамда аёлларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш ва тиклашга қаратилган тиббий хизматни такомиллаштириш бўйича кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. “Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси 2022–2026” йиллар учун белгиланган устувор йўналишларига мувофиқ, «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали ёрдам кўрсатиш сифати ва самарадорлигини ошириш...»² каби вазифалар белгилаб берилган. Шу

¹ Di Giacinto C. et al. The role of cytokines in pregnancy: Th1/Th2 balance and immunoregulation. Lancet. 2020; 395 (10223):497–506

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

нуқтаи назардан, касалликдан кейин юзага келувчи репродуктив асоратларни иммун ҳолат, цитокинлар ҳолати мувозанати ва нейрогормонал бошқарувни ҳисобга олган ҳолда клиник-иммунологик ташхис ва профилактика усуллари жорий этиш муҳим вазифа ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, санитария-эпидемиологик осойишталик ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария муассасалари фаолиятига тамоман янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 4 августдаги 461-сонли «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларга тиббий хизмат кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомиладорлик даврида онанинг иммун тизимида кўп босқичли қайтасозлаш жараёнлари содир бўлади: Th1-тип жавобдан Th2-тип жавобга бурилиш ва регулятор CD4+ Т-лимфоцитлар (Treg) популяциясининг кенгайиши, цитотоксиклиги пасайтирилган, аммо ангиоген омиллар секрецияси кучайтирилган децидуал НК-ҳужайраларининг фаоллашуви, яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-10, TGF- β) даражасининг ошиши, толероген дендрит ҳужайраларининг шаклланиши ва децидуадаги M2-макрофаглар улушининг кўпайиши, трофобластларда ноанъанавий HLA-G экспрессияси ва IDO-га боғлиқ триптофан метаболизмининг фаоллашиши натижасида она томонидан Th1-жараёнлар сусайтирилади (Schumacher ва бошқ., 2018; Tilburgs ва бошқ., 2019; Wallace ва бошқ., 2020). Бу мувофиқлаштирилган ўзгаришлар ҳомила учун иммунологик устунлики яратади, онада эса вирус ва бактерияларга қарши тизимли ҳимоя сақланиб қолади.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар ўртасидаги клиник тадқиқотлар яллиғланишга олиб келувчи йўллارнинг сезиларли даражада фаоллашувини кўрсатди: қон зардобидаги IL-6, IL-8 ва TNF- α даражалари ошган, CD4+ ва CD8+ Т-лимфоцитлар сони кескин камайган, НК-ҳужайраларнинг цитотоксик фаолияти кучайган, бу ўзгаришлар инфекция оғирлиги ва муддатидан олдин туғруқ хавфи билан тўғридан-тўғри боғлиқ эканлиги аниқланган (Chen ва бошқ., 2022; Smith ва бошқ., 2021).

COVID-19 дан тузалган аёлларда ўтказилган плацента патоморфологик

ва иммуногистохимёвий тадқиқотларида CD68+ макрофаглар инфильтрацияси билан қовузлоқ васкулити, хориал қовузлоқларнинг фибриноид некрози, комплемент тизимининг фаоллашгани ва трофобластдаги HLA-G экспрессиясидаги дисбаланс аниқланган, бу эса фетоплацентар қон айланишининг бузилиши, ҳомиланинг бачадонда ўсишдан қолиши ва фетоплацентар етишмовчилигига олиб келиши мумкин (Shanes ва бошқ., 2020; Martinez-Portilla ва бошқ., 2021).

Шу билан биргаликда, ҳомиладорликкача бўлган даврда COVID-19 инфекциясини бошидан кечирган аёлларнинг клиник-иммунологик ҳолати етарли даражада ўрганилмаган. Иммун маркерлар динамикаси, ҳомиладорликкача ва ҳомиладорлик пайтидаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг перинатал натижалар билан боғлиқлигига оид лонгитуденал маълумотлар деярли мавжуд эмас. Бу эса ишончли прогностик мезонлар ва самарали профилактик ёндашувларни ишлаб чиқиш учун комплекс тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига киритилган ва институт Илмий кенгашининг 2021 йил 4-сонли баённомаси билан тасдиқланган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорликнинг клиник ва иммунологик хусусиятларини аниқлашга асосланган ҳолда ҳомиладорликни бошқаришга дифференциал ёндашувнинг имконияти ва мақсадга мувофиқлигини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг репродуктив тизимига коронавирус инфекциясининг таъсирини баҳолаш;

ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан касалланган турли ҳомиладорлик даврида бўлган аёлларда цитокин ҳолатининг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш;

ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган турли ҳомиладорлик даврида бўлган аёлларда клиник ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

ҳомиладорликда аниқланган клиник ва иммунологик хусусиятларига асосланиб, ҳомиладорлик даврида концепциядан олдин коронавирус инфекциясига чалинган аёлларни бошқариш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида РИОваБСИАТМ Фарғона филиалига ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган ва турли акушерлик шикоятлари билан мурожаат 118 нафар ҳомиладор аёл, назорат гуруҳига эса гестациянинг турли муддатларида физиологик ҳомиладорликдаги 72 нафар аёл киритилди.

Тадқиқот предмети сифатида ҳомиладорликдан олдинги даврда

COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёллар ва амалда соғлом ҳомиладор аёлларнинг биокимёвий ҳамда иммунологик таҳлиллар учун мўлжалланган веноз қон зардоби намуналари олинди.

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк бор ҳомиладорликдан олдинги қисқа прегравидар даврда коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасидан қатъи назар, она организмнинг ҳомилага нисбатан иммунологик толерантлиги бузилиши, бу эса янги туғилган чақалоқларда туғруқдан сўнгги ҳалокат ҳолатларининг ортиши билан намоён бўлиши аниқланган;

илк бор ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда гестациянинг турли босқичларида яллиғланишга ҳос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8) миқдори ошиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4) миқдори пасайиши кузатилганлиги аниқланган;

илк бор IFN α миқдорининг пасайиши ҳамда IFN γ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолашда янги прогностик мезон сифатида тавсия этилган;

илк бор COVID-19 инфекциясининг оқибатлари аёллар репродуктив тизимига салбий таъсир кўрсатиши ва бу ҳолат гестация даврида цитокин ҳолатининг динамик ўзгаришларига сабаб бўлиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда пренатал скрининг протоколларига яллиғланишга ҳос ва қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α ва IFN γ) миқдорини аниқлашни киритиш асосланган;

коронавирус инфекциясини туфайли юзага келган клиник-иммунологик ўзгаришлар гестациянинг барча босқичларида намоён бўлиб, касалликнинг бошланғич оғирлик даражасидан қатъи назар кузатилиши, бу эса бундай аёлларни назорат қилиш ва бошқаришда ягона стандартлаштирилган ёндашувни жорий этиш зарурлиги аниқланган;

вақтида терапевтик ва профилактик коррекциялаш тадбирларни таъминлаш мақсадида ҳомиладорлик муддатидан келиб чиқиб иммунологик мониторинг ҳажми ва қайтараилиш даражасини мослаштириш зарурлиги исботланган;

IFN γ юқори даражаси ва IFN α паст даражасининг уйғунлиги исталган триместрда ҳам ишончли акушерлик асоратларининг прогностик белгиси сифатида намоён бўлиши исботланган, бу ушбу маркерларни эрта хавфни стратификация қилиш ва профилактик стратегияларни ишлаб чиқишда фойдаланиш зарурлигини асослайди.

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

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда юзага келган иммунологик ва репродуктив бузилишларни ўрганиш жараёнида инфекциянинг узок муддатли оқибатлари репродуктив тизим фаолиятига таъсир кўрсатиши, гестациянинг турли босқичларида цитокин ҳолатида барқарор ўзгаришлар рўй бериши ва бу ўзгаришлар IL-1 β , IL-6, IL-8 миқдорларининг ишончли ошиши ва IFN α ҳамда IL-4 миқдорларининг пасайиши билан намоён бўлиши, шунингдек, IFN α миқдорининг пасайиши ва IFN γ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолаш учун прогностик мезон сифатида хизмат қилиши мумкинлиги, ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда янги туғилган чақалоқларнинг туғруқдан кейин ҳалок бўлиши ҳолатлари кўпроқ учраши билан боғлиқлик мавжудлиги кўрсатилиши, ҳамда, комплекс таҳлил натижалари ҳомиладорликдан олдин SARS-CoV-2 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда акушерлик асоратларининг хусусиятларини аниқлашга имкон беришиди ҳамда постковид репродуктив бузилишлар патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларни пренатал скринингдан ўтказиш протоколларига ялтиғланишга ҳос ва қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α ва IFN γ) миқдорини аниқлашни киритиш мақсадга мувофиқ экани асосланиши, инфекция оғирлигидан қатъи назар, клиник-иммунологик ўзгаришлар гестациянинг барча босқичларида намоён бўлиши аниқлангани туфайли бу тоифадаги беморларни кузатиш ва олиб боришда ягона ёндашувни жорий этиш зарурати юзага келиши, шунингдек, ҳомиладорлик даврига қараб иммунологик мониторингнинг тез-тезлиги ва ҳажмини мослаштириш зарурлиги тасдиқланган бўлиб, бу профилактик ва терапевтик чора-тадбирларни ўз вақтида белгилаш имконини бериши, IFN γ юқори ва IFN α паст миқдорининг бир вақтда мавжудлиги эса ишончли акушерлик асоратлари предиктори сифатида қайд этилган бўлиб, ушбу маркерлар орқали хавфни эрта стратификация қилиш ва шахсийлаштирилган ҳомиладорликни бошқариш стратегияларини ишлаб чиқиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда ҳомиладорликнинг клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш ва цитокин профилига асосланган диагностика ёндашувларини ишлаб чиқиш натижасида олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда ҳомиладорлик жараёни ва акушерлик асоратлари таҳлили натижалари тақдим этилганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур тақлиф РИОваБСИАТМ Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва РИОваБСИАТМ Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёллар учун антенатал ёрдам сифатини оширишга, гестация даврининг физиологик кечишини таъминлаш, ҳомиланинг йўқотилишини олдини олиш, унинг нормал бачадонда ривожланишини таъминлаш ҳамда перинатал ўлимни камайтиришга хизмат қилади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этиш COVID-19 билан боғлиқ цитокин профилини аниқлаш, она ва ҳомила учун асоратларни прогноз қилиш ва олдини олиш ҳамда даволаш тактикасини оптималлаштириш орқали иқтисодий самарадорликка эришиш имконини берган ва 118 беморда даволаш харажатларини 73 632 000 сўмга тежашга имкон берган; *хулоса:* ҳомиладорликнинг кечишига оид комплекс таҳлил COVID-19 бошдан кечирган аёлларда ривожланувчи акушерлик асоратларининг табиати ва хусусиятларини аниқлашга ҳамда клиник кузатувнинг янги ёндашувларини тақлиф этишга имкон берди.

иккинчи илмий янгилиги: ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда янги туғилган чақалоқларининг туғилгандан сўнг ҳалок бўлиши ҳолатлари кўпроқ учраши аниқланганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур тақлиф РИОваБСИАТМ Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва РИОваБСИАТМ Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* цитокин ҳолати динамикасининг аниқланган хусусиятлари онадан болага патологик жавобнинг яллиғланиш иммунологик генезининг устунлигини тасдиқлашга имкон беради ва клиник жиҳатдан ҳомиланинг ҳаётини зарур таъминоти, ривожланишининг ёмонлашуви, хатто муддатидан олдин тушиши кўринишида намоён бўлади; *иқтисодий самарадорлиги:* олинган натижаларнинг амалиётда қўлланилиши ҳомиладорлик асоратларининг иммунологик генезини аниқлашга имкон берди, комплекс фармакотерапияни

ўтказиш 118 бемор учун ётоқ кунлари сонини камайтириш ҳисобига 56 086 580 сўм бюджет маблағларини тежаш имконини берган; *хулоса*: аниқланган симптомсиз инфекция билан перинатал йўқотишлар ўртасидаги боғлиқлик ушбу тоифадаги ҳомиладор аёлларни юқори хавф гуруҳига киритиб, уларни кучайтирилган тиббий кузатув остига олиш зарурлигини асослаб беради.

учинчи илмий янгилigi: ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда гестация даврининг турли босқичларида IL-1 β , IL-6, IL-8 миқдорининг ошиши ва IFN α ҳамда IL-4 миқдорининг пасайиши кузатилганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва РИОваБСИАТМ Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: этилган клиник олди иммунодиагностика усуллари ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи туфайли шифохонага ётқизиш ҳолатлари ва ҳомила сақланмаслик ҳолатлари сонини камайтириш имконини берди; *иқтисодий самарадорлиги*: клиник олди иммунодиагностика ва таклиф этилган комплекс терапияни қўллаш орқали ҳомиладорликни тушиш хавфининг давомийлигини ва асоратлар сонини камайтиришга, шунингдек, бир бемор учун даволаш харажатини 624 000 сўмгача қисқартиришга эришилди, 118 нафар бемор учун жами 73 632 000 сўм иқтисод қилинди; *хулоса*: олинган натижалар постковид гуруҳига кирувчи ҳомиладор аёлларда лаборатория назорати остида бўлиши лозим бўлган иммунологик кўрсаткичларни ишлаб чиқиш ва пренатал иммуномониторинг йўналишларини аниқлаш имконини берди;

тўртинчи илмий янгилigi: IFN α миқдорининг пасайиши ва IFN γ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолашда прогностик мезон сифатида хизмат қилиши мумкинлиги белгиланганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва РИОваБСИАТМ Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: ҳомиладорликкача коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёлларга кўрсатиладиган антенатал ёрдам сифатининг ошиши гестация даврининг физиологик кечишини таъминлашга, ҳомила йўқотилишини олдини олишга, унинг

нормал бачадонда ривожланишига ҳамда перинатал ўлим ҳолатларини камайтиришга қаратилган; *иқтисодий самарадорлиги*: ҳомиладорлик патологияси патогенезига йўналтирилган комплекс фармакотерапияни қўллаш даволаш муддатларини қисқартиришга ва ҳар бир бемор учун 475 310 сўм миқдорида бюджет маблағларини тежашга имкон берди; *хулоса*: IFN α ва IFN γ нинг аниқланган прогностик маркер сифатидаги аҳамияти бачадон ичи гипоксияси ва гестациянинг асоратли шакллари эрта босқичда аниқлаш, хавфни стратификация қилиш асосини ташкил этди.

бешинчи илмий янгилиги: коронавирус инфекциясининг оқибатлари репродуктив тизимга таъсир кўрсатиши, гестациянинг турли босқичларида цитокин ҳолатининг ўзгаришига олиб келиши аниқланганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва РИОваБСИАТМ Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *иштимойий самарадорлиги*: цитокин ҳолатининг динамикасига оид аниқланган характерли хусусиятлар она организмнинг ҳомилага нисбатан патологик жавобининг яллиғланишли иммунологик генези устунлигини тасдиқлади, бу клиник жиҳатдан ҳомиланинг ҳаётий муҳим таъминланиши ва ривожланишининг ёмонлашуви, ҳатто муддатидан олдин тушиб қолиши билан намоён бўлади; *иқтисодий самарадорлиги*: ҳомиладор аёлларни олиб бориш алгоритмининг жорий этилиши натижасида ҳар бир бемор учун 1 099 310 сўм миқдорида моддий маблағларни тежаш имкони яратилди; *хулоса*: аниқланган цитокин профили ўзгаришлари коронавирус инфекциясини бошдан кечирган беморларни пренатал кузатишнинг илмий жиҳатдан асосланган шахсийлаштирилган ёндашувини ишлаб чиқишда патогенетик асос сифатида хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 9 та, жумладан 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида илмий тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, ушбу тадқиқотларнинг Республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган илмий ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Репродуктив ёшдаги аёллар орасида COVID-19 муаммосининг хозирги ҳолати**» деб номланган биринчи бобида коронавирус инфекциясининг аёллар репродуктив функцияси патологиясида тугган ўрни, COVID-19 эпидемиологияси, патогенези назарий жиҳатлар таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган, бундан ташқари диагностика мезонлари бўйича, COVID-19да ҳомиладорликдан олдин ва ҳомиладорлик пайтида иммунитет гомеостазининг бузилиши ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ёки баъзи тушунтиришларни талаб қиладиган томонлари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот учун клиник материаллар, тадқиқот дизайни ва босқичлари, шунингдек, Фарғона вилоят перинатал марказига турли акушерлик шикоятлари билан мурожаат қилган 118та ҳомиладор аёлларда клиник, лаборатория ва статистик тадқиқот усуллари келтирилган. Ушбу 118та аёлнинг барчаси ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекцияси билан касалланганлиги аниқланди. Бундан ташқари, улардан 79 нафари SARS-CoV-2 билан касалланганлигини билмаган, чунки уларда касаллик симптомсиз ўтган, яъни уларда коронавирус инфекциясининг енгил даражаси бўлган. Уларнинг COVID-19 билан касалланганлигини, стационарга ётқизилганда аниқланган SARS-CoV-2га қарши IgG антитаналари тасдиқлади. Улар 1-асосий гуруҳни ташкил қилди.

Иккинчи асосий гуруҳни ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекцияси билан касалланган 39та ҳомиладор аёл ташкил қилди, уларда COVID-19 турли даражадаги оғирликда кечган ва улар тегишли даволашни олинган. Шунини таъкидлаш керак, 39та аёлдан 27 нафариди (69,2%) коронавирус инфекцияси ўртача оғирликда кечган ва улар уй шароитида даволанган. 12 нафар аёлда (30,8%) касалликнинг оғир кечиши кузатилган ва улар стационар шароитида даволанган. Назорат гуруҳини физиологик ҳомиладорлик билан 72та аёл ташкил қилди.

Биз барча беморларни бир хил схема бўйича текшириш учун стандартлаштирилган анкета-карта ишлаб чиқдик, бу схема ҳаёт ва касаллик анамнезини ўрганиш, умумий қабул қилинган лаборатория ва махсус тадқиқот усуллари ўз ичига олади. Охирилари лаборатория, биокимё,

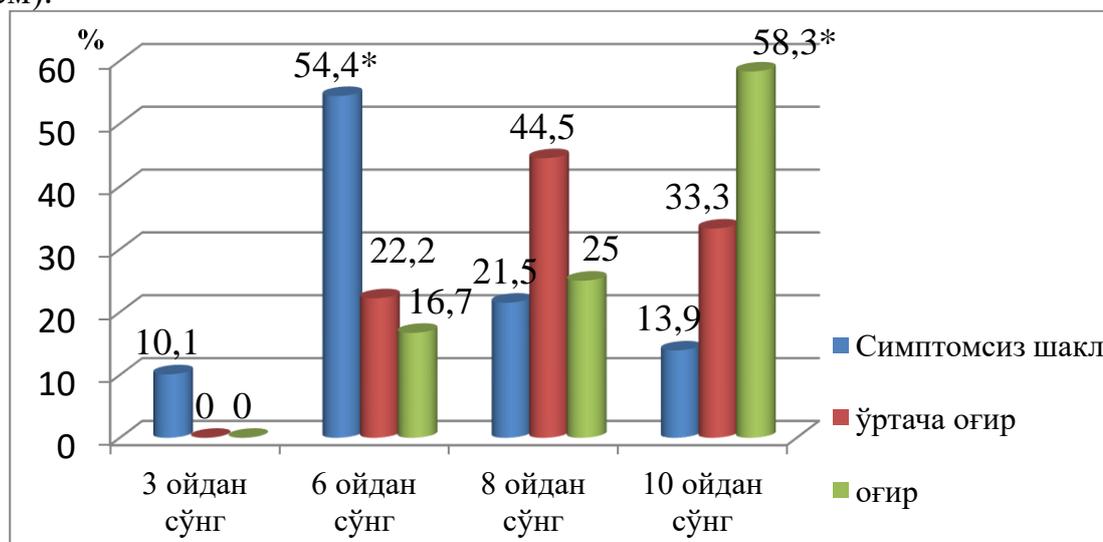
иммунология, бактериология, УЗИ ва статистик усулларни ўз ичига олади. Касаллик ташхиси қўшимча текширувлар орқали аниқланди. Стандарт клиник-лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари қўлланилди.

Иммунологик кўрсаткичларни ўрганиш ЎЗР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида (директор, ЎЗР ФА академиги Арипова Т.У.) олиб борилди. Қон зардобдаги цитокинлар (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IFNα, IFNγ) даражасини аниқлаш, Вектор Бест МЧЖ (РФ) тест-тизимлари ёрдамида илова қилинган кўрсатмаларга мувофиқ, иммунофермент анализ (ИФА) усули ёрдамида амалга оширилди.

Олинган натижалар “Excel” дастури ёрдамида статистик таҳлил қилинди. Дастлабки параметрик вариантларни таққослаш намуналарни тақсимлашнинг тўғрилигини баҳолаш хато эҳтимолини (p) ҳисоблаш орқали Стьюдент мезони (t) асосида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Ҳомиладор аёлларнинг клиник хусусиятлари**» деб номланган иккинчи бобида ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг анамнестик маълумотлари ва клиник ва лаборатория тадқиқот натижалари, COVID-19 дан тузалиб, даволанган 39та аёлда келтирилган таҳлиллар ҳомиладорликнинг бошланиши COVID-19нинг оғирлигига боғлиқлигини кўрсатди (1-расм).

Шундай қилиб, коронавирус инфекциясининг ўртача оғирлик даражаси билан ҳомиладорлик аёлларнинг 22,2% (6) 6 ойдан кейин, 44,4% (12) 8 ойдан кейин ва 33,3% (9) 10 ойдан кейин содир бўлган. Коронавирус инфекциясининг оғир шаклига чалинган аёлларнинг 16,7% (2) ҳомиладорлик 6 ойдан кейин, 25,0% (3) 8 ойдан кейин ва 58,3% (7) 10 ойдан кейин содир бўлган. COVID-19 дан кейинги ҳомиладорликнинг таҳлили шуни кўрсатдики, симптомсиз шаклда кўпчилик аёллар - 6 ойдан кейин, ўртача шаклда - 8 ойдан кейин ва оғир шаклда - 10 ойдан кейин ҳомиладор бўлишди (1-расм).



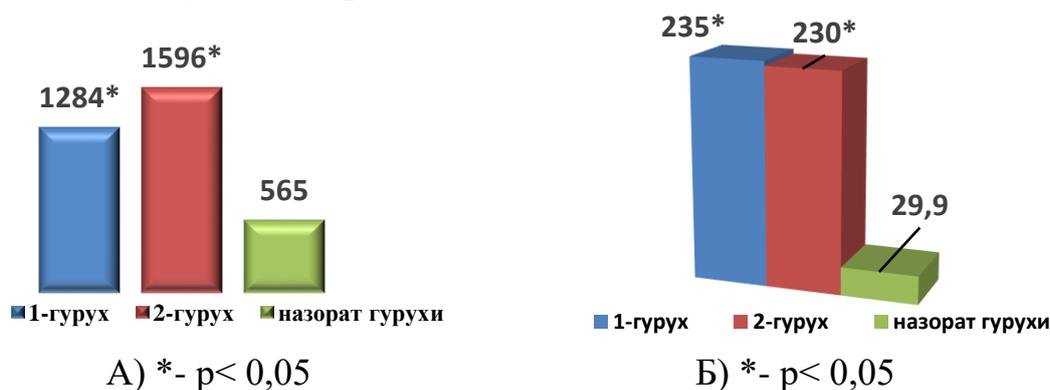
1-расм. Коронавирус инфекциясини юқтирган аёлларда ҳомиладорликнинг бошланиши, оғирлик даражасига қараб, n=118

Шуни таъкидлаш керакки, 118та аёлнинг барчаси контрацептив воситалардан фойдаланмаган. Ушбу маълумотлар коронавирус инфекциясининг репродуктив функцияга салбий таъсир кўрсатишини кўрсатади.

Шунингдек, биз коронавирус инфекциясидан тузалган аёлларнинг ёш таркибини таҳлил қилдик. Маълумки, ёш муҳим аҳамиятга эга эмас. Ушбу гуруҳдаги ҳомиладор аёллар 28-40 ёш оралиғида бўлиб, уларнинг асосий қисмини 31 ва ундан катта ёшдаги аёллар ташкил этди, бу касал бўлмаганларга нисбатан ўртача 2 баравар кўпдир (53,4% / 26%). $p < 0,05$). Паритет таҳлили шуни кўрсатдики, илк ҳомиладорликлар сони қайта ҳомиладорликка нисбатан 2,6 ва 1,8 баравар кўп, ҳам асосий, ҳам назорат гуруҳларида – 3,5 баравар ($p < 0,05$) эди.

Камқонлик ҳомиладорликнинг кенг тарқалган асорати эди. Назорат гуруҳида ТДА частотаси 27,8%, асосий гуруҳда эса 55,7 дан 60,0% гача бўлган. Ҳомиладор аёлларда анемия 2 баравар, сийдик йўлларидаги яллиғланиш касалликлари аҳолига қараганда 3 баравар кўп бўлган (12,7%/4,2%). Шуниси эътиборга лойиқки, ушбу патология назорат гуруҳига нисбатан ҳар олтинчи беморда қайд этилган, COVID-19, билан касалланган деярли ҳар учинчи бемор метаболитик синдром билан касалланган. Яъни, ёшлигида, шунингдек, кексаликда метаболитик синдромнинг мавжудлиги бу вируснинг организмда фаоллашишига ёрдам беради.

Гематологик тадқиқотга кўра, гемоглобин даражасида ($p < 0,05$), қизил қон таначалари ($p < 0,05$) ва оқ қон ҳужайралари ($p < 0,05$) сонида сезиларли фарқ бор эди, бу беморларда ўртача камқонлик мавжудлиги аниқланди, асосий гуруҳ, лейкоцитозга кўра ва СОЭ даражалари, яллиғланиш реакциясининг мавжудлиги кўрсатади ($p < 0,05$).



2-расм. А) COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда Д-димер даражаси (нг/мл) ва Б) ферритин даражаси (нмол/л),

Гемостаз параметрларини қиёсий баҳолаш беморларнинг асосий гуруҳи қонининг гемостатик потенциалини оширишга аниқ эътибор қаратилишини аниқлади. Протромбин индексининг 1,6 бараварга, антитромбиннинг 1,6 баробарга ва ФҚТВ нинг 1,3 баробарга сезиларли пасайиши, шунингдек, фибриногеннинг 1,6 баравар ошиши аниқланди, бу асосий гуруҳ ҳомиладор

аёлларида тромбоемболияга мойиллигини кўрсатади. Бу, шунингдек, II-триместрда COVID-19 билан касалланган аёлларда Д-димернинг юқори даражасидан далолат беради, бу назорат гуруҳига қараганда 2,3 ва 2,8 марта сезиларли даражада юқори эди ($p < 0.05$) (2А-расм).

Бизнинг тадқиқотимизда асосий гуруҳ аёлларида ферритин даражаси 200 нмол/л чегарасидан ошиб кетди, бу назорат кўрсаткичидан 7,7-7,8 баравар юқори (235/29,9 нмол/л ва 230/29,9 нмол/л, $p < 0,05$) (2Б-расм). Юқоридаги маълумотлар ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг танасида фаол яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, клиник-лаборатор маълумотларининг таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомиладорликдан бироз олдин COVID-19 билан касалланган аёлларнинг танасида камқонлик (56,8%) ошади, фаол яллиғланиш жараёнининг мавжудлиги аниқланган, бу шуни кўрсатадики, қонда ферритин даражасининг ортиши 230 нг / мл дан ва Д-димер - 1200 нг / мл дан, СОЭ - 27 мм/с дан ошади.

Яллиғланиш реакциясининг кучайиши, гиперкоагуляция ва гипоксия натижасида ҳомиладорликдан олдинги коронавирус инфекцияси ҳомиладорлик жараёнига салбий таъсир қилади (1-жадвал). Шундай қилиб, I- ва II-триместрларда касалхонага борган асосий гуруҳнинг 76та ҳомиладор аёллари ҳомиладорликни тўхташ ҳавфининг субъектив ва объектив белгиларига эга эдилар. Давом этаётган терапияга қарамай, ҳомиладорликнинг йўқолиши деярли ҳар бир иккинчи беморда кузатилган, ҳам анамнезда симптомсиз COVID-19, ҳам ушбу патологиядан азият чеккан ва даволанган беморларда бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан сезиларли даражада 8,3 баравар юқори (6,2%), ($p < 0,05$). Ҳомиладорлик 49% да сақланиб қолган, назорат гуруҳида эса 1,9 баравар юқори бўлган. Ушбу патологияда 1- ва 2-асосий гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ йўқ эди. III -триместрда асосий гуруҳдаги беморларда амниотик суяқлик патологияси (кўп сув ва кам сув) юқори даражада аниқланди, мос равишда 29% ва 12,7%, бу назорат гуруҳидан 4 мартадан анча юқори ва инфекция мавжудлигини кўрсатади. Асосий патология йўлдош етишмовчилик бўлиб, у бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши бузилиши (БЙХҚБ) (73,4%) ва ҳомила ривожланишининг орқада қолиш синдроми (ХРОҚС) (51,9%) билан намоён бўлди, бу назорат гуруҳидан мос равишда 17,4% ва 4,2% юқори ($p < 0,01$). Коронавирус инфекцияси натижасида муддатидан олдин туғилишлар сони назорат гуруҳидан 5,9 марта кўпроқ (16,5%/2,8%) бўлди, ва ўз вақтида туғилишлар сони $83,5 \pm 4,2\%$ бўлиб, назорат гуруҳидан 13,6% паст бўлди. Шуни таъкидлаш жоизки, 1-ва 2-гуруҳларида ҳомиладорлик асоратлари бир хил бўлиб, фарқ статистик аҳамиятга эга эмас, бу уларнинг ривожланиш патогенези бир хиллигини кўрсатади.

1-жадвал

Ҳомиладорликнинг триместрида ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорликнинг асоратлари ва натижалари

| Ҳомиладорлик натижаси | Асосий гуруҳ n=118 | | | | | | Назорат гуруҳи, n=72 | |
|--------------------------------------|--------------------|------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------|----------------------|-----------------|
| | 1- гуруҳ | | 2-гуруҳ | | Жами | | Абс. | % |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | | |
| I - II триместр | 50 | 63,3±5,4 | 26 | 66,7±7,5 | 76 | 64,4±4,4 | 48 | 66,7±5,5 |
| Тушиш хавфи | 50 | 100,0* | 26 | 100,0* | 76 | 100,0* | 7 | 14,6±5,1 |
| Спонтан тушиш | 27 | 54,0±7,0* | 12 | 46,2±9,7* | 39 | 51,3±5,7* | 3 | 6,2±3,4 |
| Ҳомиладорлик сақланган | 23 | 46,0±7,0* | 14 | 53,8±9,7* | 37 | 48,7±5,7* | 45 | 93,8±3,4 |
| III триместрда қабул қилинган | 29 | 36,7±5,4 | 13 | 33,3±7,5 | 42 | 35,6±4,4 | 24 | 33,3±5,5 |
| Жами | 52 | 65,8±5,3* | 27 | 69,2±7,3* | 79 | 66,9±4,3* | 69 | 95,8±2,3 |
| Кам сувлилик | 7 | 13,5±4,8* | 3 | 11,1±6,0 | 10 | 12,7±3,8* | 2 | 2,9±2,0 |
| Кўп сувлилик | 16 | 30,8±6,4* | 7 | 25,9±8,4* | 23 | 29,1±5,1* | 5 | 7.3±3,0 |
| Презкламписия | 5 | 9,6±4,1 | 2 | 7,4±4,9 | 7 | 8,9±3,2 | 0 | 0 |
| БҲХҚБ | 38 | 73,1±6,2* | 20 | 74,1±8,4* | 58 | 73,4±5,0* | 12 | 17,4±4,5 |
| ХРОҚС | 26 | 50,0±6,9* | 15 | 55,5±9,5* | 41 | 51,9±5,6* | 3 | 4,2±2,3 |
| Эрта туғруқ | 8 | 15,4±5,0* | 5 | 18, 5±7,5* | 13 | 16,5±4,2* | 2 | 2,8±2,0 |
| Шошилич туғруқ | 44 | 84,6±5,0* | 22 | 81,5±7,5* | 66 | 83,5±4,2* | 67 | 97,1±2,0 |

Эслатма: фарқ назорат гуруҳидаги бир хил кўрсаткичга нисбатан сезиларли, *-p<0,05

Аёлларнинг ушбу гуруҳида ҳомиладорлик асоратларининг юқори даражаси COVID-19 касаллиги ва ҳомиладор бўлиш ўртасидаги интервални контрацепция орқали 1-1,5 йилга узайтиришни тавсия қилиш зарурлигини кўрсатади. Бу организмнинг гомеостазини тиклаш учун реабилитацион даволаш-профилактика тадбирларини ўтказиш имконини беради.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорлик муддатига қараб, ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган аёлларнинг цитокин ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобда ҳомиладорликдан олдин COVID-19ни симптомсиз ўтказган 79та аёлнинг ҳомиладорлик триместрлари бўйича текширув натижалари келтирилган, бу уларнинг қонида SARS-CoV-2га IgGни аниқланиши билан тасдиқланган (1-асосий гуруҳ).

2-гуруҳга ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган ва патогенетик терапия олган 39та ҳомиладор аёллар ташкил қилди, улар текширув вақтида I-триместрда текширилганларнинг 30,8%, II-триместрда 35,9% ва III-триместрда 33,3%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳини 72та ҳомиладор аёллар: I-триместрда 25та, II- триместрда 23та ва III-триместрда 24та аёллар ташкил қилган. Триместрлар бўйича тақсимотда ҳам икки асосий гуруҳда, ҳам назорат гуруҳида ҳомиладор аёллар сони деярли бир хил бўлган ($p>0,05$).

Биз ўрганилган цитокинларни иккала асосий гуруҳда таҳлил қилдик, уларнинг натижалари 2-жадвалда келтирилган. 2-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, физиологик ҳомиладорлик давомида IL-1 β даражаси $162,3 \pm 8,5$ пг/мл дан $182,3 \pm 12,2$ пг/мл гача ошади, асосий гуруҳларда ҳам IL-1 β ишлаб чиқариш сезиларли даражада юқори қийматларда 200 пг/мл дан юқорига кўтарилади.

Шунингдек, IL-6 ва IFN γ миқдорларида ҳам шунга ўхшаш ўзгаришлар кузатилади: уларнинг қондаги даражалари барча триместрларда нормадан юқори бўлади ($p<0,05$). IL-4га келсак, асосий гуруҳда унинг даражаси назорат гуруҳига нисбатан пасайган ва ҳомиладорлик давомида босқичма-босқич пасайиш кузатилган. Ковид инфекцияси, ҳатто яқиндаги анамнезда ҳам, IL-4 нинг иштирок этиши она иммун тизимини бошқаришда йўлдош функцияни бузади, бу эса ҳомиланинг ўсиши ва ривожланишига таъсир қилиши мумкин.

Ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳларида IL-8 даражаси назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлган, аммо ҳомиладорлик давомида унинг даражаси пасаяди, лекин нормал даражадан сезиларли даражада юқори бўлиб қолади.

Анализ қилинган натижалар (жадвалга қаранг) шуни кўрсатадики, IFN α ва IFN γ даражалари физиологик ва патологик ҳомиладорлик давридаги аёлларнинг гестацион даври ҳолатини баҳолаш учун диагностик мезон ҳисобланади.

**Ҳомиладорликнинг триместрлари бўйича текширилган беморларда
ўрганилган цитокинлар даражаси (M±m)**

Эслатма: назорат гуруҳи маълумотлари билан фарқлар ишончлидир*-

| Кўрсаткич | I-триместр | | |
|--------------|----------------------|----------------|---------------|
| | Физ.хом-лик, n=25 | 1-гуруҳ, n=24 | 2-гуруҳ, n=12 |
| IL-1β, пг/мл | 162,3 ± 8,5 | 198,4 ± 11,6*^ | 232,4 ± 8,7* |
| IL-4, пг/мл | 226,7 ± 9,3 | 194,3 ± 12,4*^ | 145,4 ± 7,4* |
| IL-6, пг/мл | 45,6 ± 2,8 | 74,9 ± 4,3* | 58,2 ± 4,5* |
| IL-8, пг/мл | 114,5 ± 4,7 | 154,6 ± 11,2* | 139,6 ± 9,3 |
| IFNα, пг/мл | 26,8 ± 1,5 | 24,3 ± 1,4 | 22,8 ± 1,3* |
| IFNγ, пг/мл | 28,1 ± 1,6 | 32,7 ± 2,4* | 36,8 ± 3,1* |
| | II-триместр | | |
| | Физ.хом-лик, n=23 | 1-гуруҳ, n=26 | 2-гуруҳ, n=14 |
| IL-1β, пг/мл | 178,2 ± 11,3 | 237,8 ± 13,1* | 238,4 ± 13,2* |
| IL-4, пг/мл | 184,5 ± 10,2 | 156,8 ± 9,2* | 158,3 ± 8,5* |
| IL-6, пг/мл | 76,2 ± 3,2 | 92,4 ± 4,6* | 91,6 ± 4,3* |
| IL-8, пг/мл | 29,3 ± 1,2 | 72,5 ± 3,2* | 68,4 ± 4,6* |
| IFNα, пг/мл | 29,4 ± 2,4 | 24,6 ± 1,2* | 21,3 ± 1,1* |
| IFNγ, пг/мл | 26,8 ± 2,2 | 39,5 ± 2,3* | 43,2 ± 2,4* |
| | III-триместр | | |
| | Физ.хом-лик, n=24 | 1-гуруҳ, n=29 | 2-гуруҳ, n=13 |
| IL-1β, пг/мл | 182,3 ± 12,2 | 214,6 ± 12,3*^ | 227,5 ± 11,2* |
| IL-4, пг/мл | 134,7 ± 14,4 | 121,6 ± 8,1*^ | 119,2 ± 6,5* |
| IL-6, пг/мл | 51,9 ± 2,4 | 78,5 ± 5,3* | 77,1 ± 4,4* |
| IL-8, пг/мл | 20,7 ± 1,3 | 68,4 ± 3,1* | 74,5 ± 4,6* |
| IFNα, пг/мл | 25,3 ± 1,1 | 20,5 ± 1,1* | 19,5 ± 2,7* |
| IFNγ, пг/мл | 32,5 ± 2,2 | 45,6 ± 2,7* | 49,6 ± 3,2* |

p<0,05, 2-гуруҳ маълумотлари билан фарқлар ишончлидир^ - p<0,05.

Шундай қилиб, COVID-19 билан касалланган ва патогенетик терапия олган ҳомиладор аёлларда I-триместрда интерферон-α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон IFNα даражаси 18 - 24 пг/мл ва физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда эса 24 - 28 пг/мл бўлган. Текширилаётган беморлар гуруҳида биринчи триместрда интерферона-γ синтезини

баҳолашнинг диагностик мезони назорат гуруҳидаги 24-32 пг/мл га нисбатан 33-40 пг / мл даражада эди.

II-триместрда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 19 - 25 пг/мл даражада бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларга нисбатан 25 - 35 пг/мл бўлган. IFN γ синтези эса 38-48 пг/мл назорат гуруҳига нисбатан 25-35 пг/мл эди.

III- триместрда беморларда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 15 - 25 пг/мл даражада бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда нисбатан 20 - 28 пг/мл бўлган. IFN γ синтези эса 45 - 55 пг/мл диапазонида бўлган ва назорат гуруҳида нисбатан 25 - 35 пг/мл эди.

Ҳомиладорликдан олдинги даврда симптомсиз COVID-19 билан касалланган I-триместрдаги ҳомиладор аёлларда IFN α синтезини баҳолашнинг диагностик мезони, физиологик ҳомиладор аёлларда 25-30 пг/мл даражасига нисбатан 18-28 пг/мл бўлган. IFN γ синтезини баҳолашнинг диагностик мезони назорат гуруҳидаги 24-32 пг/мл га нисбатан даражаси 27-37 пг/мл эди.

COVID-19 билан симптомсиз, ҳомиладорликдан олдинги даврида касалланган ҳомиладор аёлларда II-триместрда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 20 - 30 пг/мл даражасида бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда эса 25 - 35 пг/мл даражасида ва IFN γ синтези – 35 – 45 пг/мл, назоратда эса 22 – 32 пг/мл эди.

COVID-19 билан симптомсиз, ҳомиладорликдан олдинги даврида касалланган ҳомиладор аёлларда III-триместрда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 15 - 25 пг/мл даражасида бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда эса 20 - 30 пг/мл даражасида ва IFN γ синтези – 40 – 55 пг/мл, назоратда эса 25 – 35 пг/мл эди.

Шундай қилиб, биз IFN γ даражасининг ошиши ва IFN α даражасининг пастлиги, ҳомиладорлик даврида ҳомилани инфекциядан ҳимоя қилишнинг заифлигини акс эттириши мумкинлигини аниқладик, бу туғилишдан олдин ёки кейин ўлимга олиб келиши мумкин. Демак, IFN γ даражасининг ошиши ва IFN α даражасининг пастлиги ҳомилани инфекциядан ҳимоя қилишнинг заифлигини акс эттириши мумкин.

Ушбу таҳлил ҳомиладорликдан олдинги даврида патогенетик терапия ўтказилган ёки ўтказилмаган ҳолатларда ҳомиладорлик давомида айрим цитокинларнинг ўзгаришларидаги кичик фарқларни кўрсатиш мақсадида ўтказилди. Яъни, COVID-19 симптомсиз ўтган бўлса ҳам, патогенетик терапиясиз иммун тизимида ўхшаш жараёнларни келтириб чиқаради, бу эса ҳомиладорлик давомида патологияларнинг олдини олиш учун коррекцияни талаб қилади.

Шундай қилиб, асоратланган ҳомиладорлик даврида яллиғланишга хос цитокинларни ишлаб чиқаришнинг юқори даражаси иммун тизимининг гуморал омилининг фаоллашишини кўрсатади, чунки яллиғланиш реакциялари ривожланишининг патогенезида иштирок этадиган

иммунорегуляцион омиллар (IL-1 β , IL-6, TNF α) ажралиб чиқади, биринчи навбатда моноклеар фагоцитларнинг функционал ҳолатини тавсифлайди.

Ҳомиладорликдан олдинги даврида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда бутун гестацион давр мобайнида яллиғланишга хос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ) даражасининг ишончли ошиши аниқланди, бу эса яллиғланиш агрессиясининг фаоллашганлигини кўрсатади. бу ўз навбатида ҳомиладорликнинг патологик кечишига сабаб бўлиб, ҳомиланинг ривожланишига салбий таъсир кўрсатади.

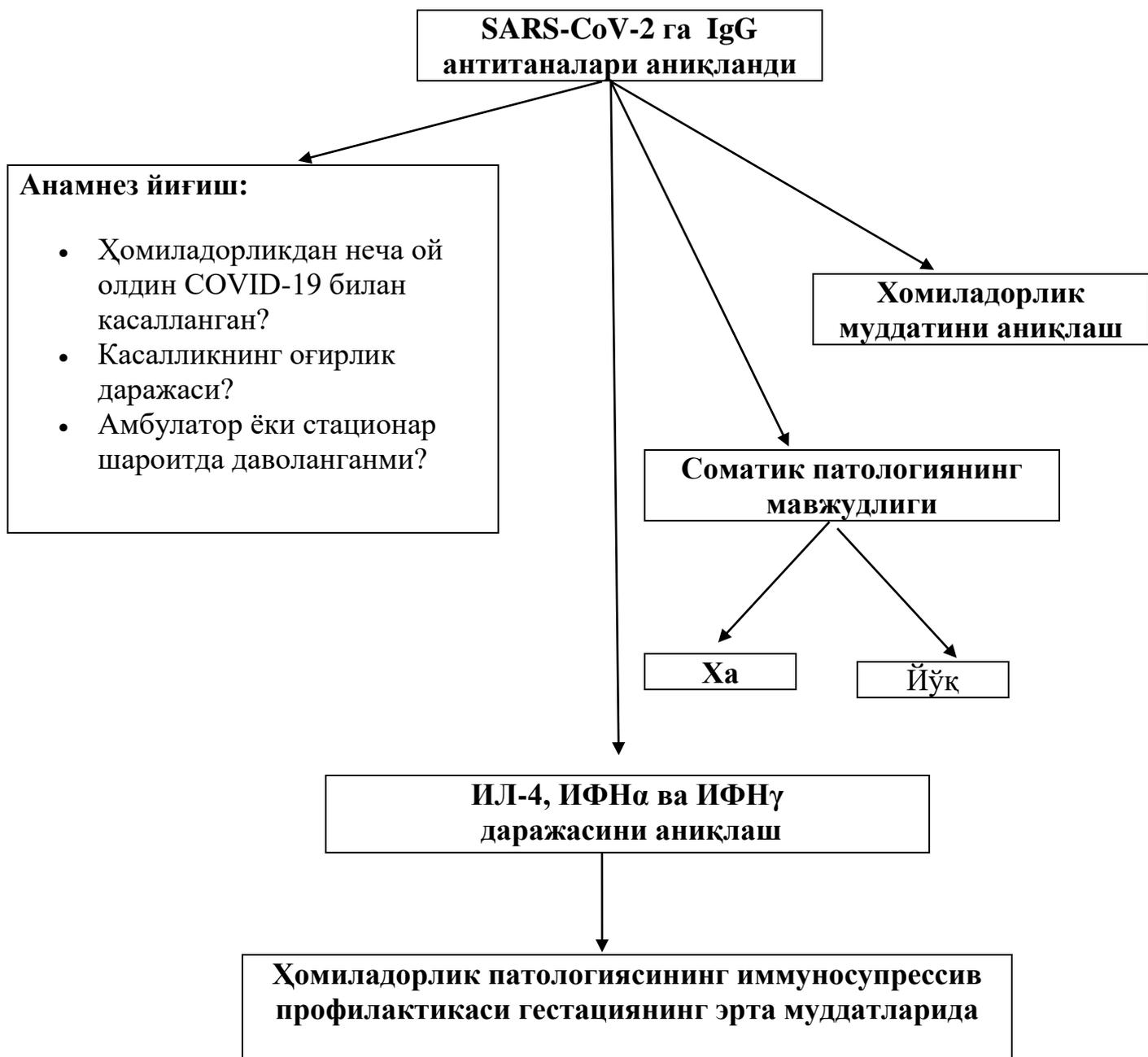
Аёлларда, ҳомиладорликдан олдинги даврида COVID-19 билан касалланган бўлса, гестациянинг турли даврларида IFN α ва IL-4 каби яллиғланишга қарши цитокинларининг секрециясининг камайиши кузатилади. Бу цитокинлар она организмнинг аллотрансплантат (ҳомила)га нисбатан агрессив жавобини сусайтириб, она ва ҳомила ўртасида толерантликни таъминлайди.

Ҳомила пайдо бўлишидан олдин COVID-19 симптомсиз ўтган ҳолатда, ҳомиладорлик давомида иммун тизимида аёлларда тасдиқланган коронавирус инфекцияси билан касалланган аёллардагига ўхшаш патологик ўзгаришлар юз беради.

Аниқланган цитокин ҳолатидаги дисбаланс, COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш учун иммунологик ёндашувни ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

Биз ҳомиладорликнинг турли даврларида коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёлларни бошқариш алгоритмини ишлаб чиқдик (3-расм).

Ишлаб чиқилган алгоритм акушерлик амалиётига жорий этиш учун таклиф этилади.



3-расм. Ҳомиладорликнинг турли муддатларида коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёлларни бошқариш алгоритми.

ХУЛОСА

1. Хомила бўлишидан олдинги қисқа постковид даври, инфекциянинг оғирлик даражасидан қатъий назар, имплантация, плацентация ва хомиладорлик жараёнларига салбий таъсир кўрсатади. Бу ҳолат цитокинларнинг патологик дисбаланси билан боғлиқ бўлиб, улар одатда она организмнинг хомилага нисбатан толерантлигини ва гестациянинг физиологик кечишини таъминлайди.

2. Хомиладорликдан олдинги даврида коронавирус инфекцияси билан касалланганлик иммунологик ўзгаришлар натижасида яллиғланиш жавобининг кучайишига, бачадон-йўлдош-хомила тизимида микроциркуляциянинг бузилишига, гиперкоагуляция ва гипоксияга олиб келади, бу эса хомиладорлик асоратларини келтириб чиқаради: I- ва II-триместрларда хомиладорликни тўхташ ҳолатлари (51,3 %) кўпайган, III-триместрда эса амнион патологияси (41,8 %), муддатидан олдин туғилиш (16,5 %), шунингдек, бачадон-йўлдош-хомила қон айланишининг бузилиши (73,4 %) ва хомиланинг ривожланишдан орқада қолиш синдроми (51,9 %) ($p < 0,05$) кузатилган.

3. Яллиғланишга хос цитокинларнинг фаоллашуви аниқланди: ИЛ-1 β даражаси I-триместрда назорат қийматларидан 1,43 марта ва III-триместрда 1,25 марта юқори бўлган. Барча беморларда ИЛ-6 даражаси бутун хомиладорлик давомида назорат қийматларидан юқори бўлган. ИЛ-8 даражаси I-гуруҳ беморларида I-триместрда (1,35 марта) ва II-триместрда (2,47 марта) энг юқори бўлган, III-триместрда эса ИЛ-8 даражаси II-гуруҳ хомиладор аёлларида юқори бўлган (3,6 марта) ($p < 0,05$). Бу бузилишлар натижасида она организмнинг аллотрансплантатга нисбатан агрессив жавоби кучайиб, рад этиш симптомлари билан намоён бўлади.

4. Текширилган беморларда яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 даражаси назорат қийматларидан паст бўлган, лекин 2-группа беморларида сезиларли даражада камайган.

5. Барча текширилган хомиладор беморларда интерферон α ва γ даражасининг номутаносиблиги кузатилди, бу 2-группа беморларида кўпроқ намоён бўлди, бу эса хомилани инфекциядан ҳимоя қилишнинг заифлигини акс эттиради.

6. Аниқланган цитокин ҳолатидаги дисбаланс хомиладор аёллардаги постковид синдромини тавсифлайди ва хомиладорликни йўқотиш ва бошқа гестацион асоратларнинг олдини олиш учун иммунологик ёндашувни ўз ичига олган ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш зарурлигини кўрсатади.

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

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РАХИМОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ПРЕДГРАВИДАРНОМ
ПЕРИОДЕ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №В2024.2.PhD/Tib4751.

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

| | |
|-------------------------------|---|
| Научные руководители: | Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор Джаббарова Юлдуз Касымовна доктор медицинских наук, профессор |
| Официальные оппоненты: | Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна доктор медицинских наук, профессор Нуралиев Неккадам Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор |
| Ведущая организация: | Тошкентский педиатрический медицинский институт |

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека. (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за ____). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871)207-08-30).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

Т.У.Арипова
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М.Хатамов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы хорошо изучено воздействие COVID-19 на дыхательную и нервную системы, «а также поражение кровеносных сосудов (эндотелия), миокарда, почек, желудочно-кишечного тракта и других органов»¹. Однако работ по изучению влияния COVID-19 на репродуктивную систему недостаточно. Геном SARS-CoV-2 кодирует четыре структурных белка. Наиболее важный из них – белок шипа (S) использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) в качестве клеточного рецептора для облегчения проникновения вируса в клетку-хозяина и слияния с клеточной мембраной (Long Q.X. и соавт., 2020). Недавние исследования показали, что проникновение SARS-CoV-2 в клетки также зависит от трансмембранной сериновой протеазы II типа (TMPRSS2). По данным X.W. Bian и соавт. (2020), РНК SARS-CoV-2 и вирусные частицы обнаруживаются во многих органах и тканях, включая яички и яичники. Это указывает на то, что SARS-CoV-2 может достигать репродуктивных органов. Яичник является ядром женской репродуктивной системы и его повреждение способно привести к различной гинекологической патологии.

Во всем мире в ходе исследований вируса SARS-CoV-2 было установлено, что происходит повреждение ткани эндотелия. Дисфункция эндотелия проявляется увеличением его проницаемости, усилением синтеза протромбогенных факторов, активацией клеток иммунной системы. Патоморфологическое исследование плацент, полученных от женщин с инфекцией COVID-19, выявило сосудистые мальформации у матери и плода, васкулит, внутрехорионические и субхорионические тромбы, хорионит и фибриноидный некроз, которые могут привести к фетоплацентарной недостаточности. В ткани яичников и фолликулярной жидкости были обнаружены признаки оофорита, сниженный уровень антимюллера гормона (АМГ) и измененное соотношение ФСГ/ЛГ, что указывало на нарушение овариального резерва и стероидогенеза. Кроме того, у 28–47% обследованных женщин репродуктивного возраста наблюдалось снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови и нерегулярные менструации, и эти изменения были связаны с тяжестью заболевания.

В нашей стране реализуются масштабные мероприятия по совершенствованию медицинской помощи, направленные на раннее выявление нарушений репродуктивной функции, возникающих после инфицирования COVID-19, а также на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщин. В соответствии с приоритетами, определенными в «Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы», поставлены такие задачи, как «...повышение качества и эффективности оказания квалифицированной помощи населению в

¹ Di Giacinto C. et al. The role of cytokines in pregnancy: Th1/Th2 balance and immunoregulation. Lancet. 2020; 395 (10223):497–506

первичной медико-санитарной помощи...»². С этой точки зрения важной задачей является внедрение методов клинико-иммунологической диагностики и профилактики репродуктивных осложнений, возникающих после перенесенного заболевания, с учетом иммунного статуса, цитокинового баланса и нейрогормонального регулирования.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года, «О мерах по преодолению последствий пандемии коронавируса, коренному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения» и в Указе Президента Узбекистана № 6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению качественно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ, реализуемых в системе здравоохранения», а также задач, определенных в Постановлении Кабинета Министров Республики Узбекистан №461 от 04.08.2020 г. «О мерах по повышению эффективности оказания медицинских услуг больным коронавирусной инфекцией», а также в других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности.

Соответствие темы исследования приоритетным направлениям исследования в республике. Научные исследования проводились в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан – V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Во время беременности иммунная система матери претерпевает многоступенчатые процессы перестройки: переход от ответа типа Th1 к ответу типа Th2 и расширение популяции регуляторных CD4⁺ Т-лимфоцитов (Treg) со сниженной цитотоксичностью, однако наблюдается увеличение секреции ангиогенных факторов, активация децидуальных NK-клеток, повышение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ТФР-β), образование толерогенных дендритных клеток и увеличение доли макрофагов M2 в децидуальной оболочке, нетрадиционная экспрессия HLA-G в трофобластах и IDO-зависимая активация метаболизма триптофана приводит к снижению регуляции материнских процессов Th1 (Schumacher et al., 2018; Tilburgs et al., 2019; Wallace et al., 2020). Эти скоординированные изменения создают иммунологическое преимущество для плода, в то время как мать сохраняет системную защиту от вирусов и бактерий.

Клинические исследования среди беременных женщин, инфицированных COVID-19, показали значительную активацию воспалительных путей: повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α в сыворотке крови, резкое снижение количества Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, а также повышение цитотоксической активности NK-клеток, при этом было обнаружено, что эти изменения напрямую связаны с тяжестью инфекции и

риском преждевременных родов (Chen et al., 2022; Smith et al., 2021).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент у женщин, перенесших COVID-19, выявило хорионический васкулит с инфильтрацией макрофагами CD68+, фибриноидный некроз хорионических пузырьков, активацию системы комплемента и дисбаланс экспрессии HLA-G в трофобласте, что может привести к нарушению фетоплацентарного кровотока, задержке внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности (Shanes et al., 2020; Martinez-Portilla et al., 2021).

В то же время клинично-иммунологический статус женщин, перенесших инфекцию COVID-19 до беременности, изучен недостаточно. Лонгитудинальные исследования о динамике иммунных маркеров, изменениях до и во время беременности, а также их связи с перинатальными исходами практически отсутствуют, что подчеркивает необходимость проведения комплексных исследований для разработки надежных прогностических критериев и эффективных профилактических подходов.

Связь работы с государственными программами или НИР. Тема входит в план НИР Института иммунологии и геномики человека АН РУз и утверждена на Учёном совете института протокол № 4 от 2021 г.

Цель исследования – обоснование возможности и целесообразности дифференцированного подхода к ведению женщин в гестационном периоде, перенесших COVID-19 вне беременности, на основании определения клинично-иммунологических особенностей его течения.

Для решения поставленной цели были определены следующие **задачи** исследования:

оценить влияние коронавирусной инфекции на репродуктивную систему беременных женщин, переболевших COVID-19 в различной степени тяжести в предгравидарном периоде;

определить диагностическую и прогностическую значимость цитокинового статуса у беременных женщин с различным сроком гестации, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде;

изучить взаимосвязь клинично-иммунологических показателей у беременных женщин с различным сроком гестации, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде;

на основании полученных результатов разработать алгоритм ведения женщин с различным сроком гестации, перенесших коронавирусную инфекцию до беременности.

Объект исследования составили 118 беременных женщин с различным сроком гестации, переболевших коронавирусной инфекцией различной степенью тяжести вне беременности и обратившихся с акушерскими жалобами в Ферганский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка-РСНПМЦЗМР) и 72 женщины с физиологически протекающей беременностью в различные сроки гестации.

Предмет исследования: образцы сыворотки венозной крови для биохимических и иммунологических исследований были взяты у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 до зачатия, и у практически здоровых беременных женщин.

Методы исследований. В исследовании использованы общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

впервые установлено, что короткий прегравидарный период, независимо от степени тяжести течения коронавирусной инфекции, способствует нарушению иммунологической толерантности матери к плоду, что проявляется ростом частоты постнатальной смертности новорожденных;

впервые установлено, что у беременных женщин, бессимптомно перенесших коронавирусную инфекцию в прегравидарном периоде, на разных стадиях гестации наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4).

впервые установлено, что сниженный уровень IFN α и повышенный уровень IFN γ являются прогностическими критериями оценки состояния плода у беременных женщин, перенесших коронавирусную инфекцию;

впервые доказано, что последствия заражения COVID-19 негативно сказываются на женской репродуктивной системе и что это состояние вызывает динамические изменения цитокинового статуса во время гестации.

Практическая значимость исследования заключается в том, что впервые обосновано определение количества про- и противовоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, IFN α и IFN γ) цитокинов иммунной системы у беременных женщин, переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде;

Установлено, что клинико-иммунологические изменения, вызванные коронавирусной инфекцией, проявляются на всех сроках гестации и наблюдаются независимо от исходной тяжести заболевания, что обуславливает необходимость внедрения единого стандартизированного подхода к наблюдению и ведению таких женщин;

Доказано, что необходимо корректировать объем и частоту иммунологического мониторинга в зависимости от срока беременности с целью обеспечения своевременного проведения лечебно-профилактических корригирующих мероприятий;

Было показано, что сочетание высоких уровней IFN γ и низких уровней IFN α является надежным прогностическим маркером акушерских осложнений в любом триместре, что обосновывает необходимость использования этих маркеров для ранней стратификации риска и разработки превентивных стратегий.

Достоверность результатов исследования основана на подходе и методах, использованных в работе, совместимости теоретических данных с полученными результатами, методологической точности проведенных

исследований, достаточном количестве пациентов, факте их обработки с использованием клинико-лабораторных и статистических методов, а также выводы и полученные результаты компетентными структурами на основании того, что результаты исследования сравниваются с международными и местными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что установлено влияние отдаленных последствий перенесенной инфекции на функционирование репродуктивной системы, при этом определены иммунологические и репродуктивные нарушения, возникающие у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 до беременности, выявлены устойчивые изменения цитокинового статуса, происходящие на разных сроках гестации и проявляющиеся значительным повышением уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и снижением уровней ИФН α и ИЛ-4, причем снижение уровня ИФН α и повышение уровня ИФН γ может служить прогностическим критерием оценки состояния плода; указывающих на рост частоты неонатальной смертности у женщин, перенесших бессимптомную коронавирусную инфекцию до беременности, прогностическим критерием акушерских осложнений у женщин, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 до беременности и также позволяют раскрыть новые аспекты патогенеза постковидных репродуктивных нарушений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН α и ИФН γ) целесообразно включать в протоколы пренатального скрининга у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 до беременности, что клинико-иммунологические изменения проявляющиеся на всех сроках гестации, независимо от тяжести течения инфекции, подтверждает необходимость внедрения индивидуального подхода к наблюдению и ведению данной категории больных с корректировкой частоты и объема иммунологического мониторинга в зависимости от срока беременности. Это позволяет своевременно определить профилактические и лечебные мероприятия, а одновременное наличие высоких уровней ИФН γ и низких уровней ИФН α , как было показано, является надежным предиктором акушерских осложнений, позволяющим проводить раннюю стратификацию риска и разрабатывать персонализированные стратегии ведения беременности с помощью этих маркеров.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных в ходе изучения клинико-иммунологических особенностей течения беременности у женщин, перенёвших COVID-19 в предгравидарном периоде, и разработке диагностических подходов на основе цитокинового профиля:

первая научная новизна: представлены результаты анализа течения и исхода беременности, акушерских осложнений у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию до зачатия, включены в содержание

методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала РСНПЦЗМиР приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала РСНПЦЗМиР приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность*: повышении качества антенатального ухода за беременными, перенесших коронавирусную инфекцию до зачатия, направленного на обеспечение физиологического течения гестационного периода, предупреждение потери плода, нормального его внутриутробного развития и снижение перинатальной смертности; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволило добиться экономической эффективности за счет определения цитокинового профиля, связанного с COVID-19, прогнозирования и профилактики осложнений для матери и плода и оптимизации лечебной тактики и сэкономить на стоимости лечения на 118 пациентках 73 632 000 сум; *заключение*: комплексный анализ течения беременности позволил уточнить характер акушерских осложнений, возникающих у женщин после COVID-19, и предложить новые подходы к клиническому наблюдению;

вторая научная новизна: установлено, что у женщин с бессимптомным течением коронавирусной инфекции в предгравидарном периоде наблюдается более высокая частота постнатальной гибели новорождённых, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала РСНПЦЗМиР приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала РСНПЦЗМиР приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность*: выявленные характерные особенности динамики цитокинового статуса позволили констатировать превалирование воспалительного иммунологического генеза патологического ответа матери на плод, проявляющегося клинически в виде ухудшении его жизненно необходимого обеспечения, развития, вплоть до досрочного отторжения; *экономическая эффективность*: практическое применение полученных результатов позволило констатировать иммунологического генез осложнений беременности, проведение комплексной фармакотерапии дает возможность сэкономить бюджетные средства 56 086 580 сум на 118 пациенток за счет снижения количества койко-дней; *заключение*: выявленная

зависимость между бессимптомной инфекцией и перинатальными потерями обосновывает необходимость выделения данной группы беременных в зону высокого риска и усиленного наблюдения;

третья научная новизна: установлено повышение уровней IL-1 β , IL-6, IL-8 и снижение IFN α и IL-4 у беременных женщин в разные сроки гестации после перенесённого COVID-19, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала РСНПЦЗМиР приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала РСНПЦЗМиР приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность:* разработанные и внедренные в клиническую практику методы доклинической иммунодиагностики позволили сократить число госпитализации больных по поводу угрозы прерывания и процент невынашивания беременности; *экономическая эффективность:* использование доклинической иммунодиагностики применение предлагаемой комплексной терапии позволило сократить длительность угрозы прерывания беременности, частоту осложнений и снизить стоимость лечения 624 000 сумов на одну больную, экономия 73 632 000 сумов на 118 пациенток; *заключение:* полученные данные позволили разработать иммунологические параметры, подлежащие лабораторному контролю у беременных из постковидной группы, и уточнить направления пренатального иммуномониторинга;

четвёртая научная новизна: доказано, что сниженный уровень IFN α и повышенный уровень IFN γ являются прогностическими критериями оценки состояния плода, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала РСНПЦЗМиР приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала РСНПЦЗМиР приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность:* повышении качества антенатального ухода за беременными, перенесших коронавирусную инфекцию до зачатия, направленного на обеспечение физиологического течения гестационного периода, предупреждение потери плода, нормального его внутриутробного развития и снижение перинатальной смертности; *экономическая эффективность:* целенаправленное воздействие на патогенез развития патологии беременности комплексной фармакотерапией обуславливает

сокращение сроков лечения и позволяет сэкономить бюджетные средства в количестве 475 310 сумов на 1 больную; *заключение*: установленные прогностические маркёры IFN α и IFN γ легли в основу ранней стратификации риска внутриутробной гипоксии и осложнённых форм гестации;

пятая научная новизна: показано, что последствия коронавирусной инфекции отражаются на репродуктивной системе, вызывая изменения цитокинового баланса в каждом триместре, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала РСНПЦЗМиР приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала РСНПЦЗМиР приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность*: выявленные характерные особенности динамики цитокинового статуса позволили констатировать превалирование воспалительного иммунологического генеза патологического ответа матери на плод, проявляющегося клинически в виде ухудшения его жизненно необходимого обеспечения, развития, вплоть до досрочного отторжения; *экономическая эффективность*: внедрение алгоритма ведения беременных женщин позволяет в итоге сэкономить материальные средства в количестве 1 099 310 сумов на 1 больную; *заключение*: выявленные изменения цитокинового профиля служат патогенетической основой для научно обоснованной персонализации пренатального ведения пациенток, перенёсших коронавирусную инфекцию.

Апробация научных результатов. Основные положения диссертации представлены и доложены на 9 конференциях: их них 3 – на международных и 6 – на республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них, 7 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан и 2- в зарубежных научных журналах, 7 тезисов, из них 4 - за рубежом.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 107 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** изложены актуальность и востребованность научного исследования, отражены цель и задачи, объект и предмет исследования, взаимосвязь с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику, сведения по

опубликованным работам, структуре и объему диссертации.

В первой главе «**Современное состояние проблемы COVID-19 среди женщин репродуктивного возраста**» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные роли коронавирусной инфекции в патологии репродуктивной функции у женщин, эпидемиологии, патогенезу COVID-19, кроме того изложены современные данные о диагностических критериях, нарушении иммунного гомеостаза при COVID-19 вне и во время беременности, а также определены нерешенные или требующие некоторого уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования обследованных женщин**» приведены сведения по клиническому материалу, дизайну исследования с описанием этапов исследования, а также представлены клинические, лабораторные и статистические методы исследования у 118 беременных женщин, обратившихся с различными акушерскими жалобами в Ферганский областной перинатальный центр. Было выявлено, что все 118 женщин до беременности переболели коронавирусной инфекцией. Причем, 79 из них даже не подозревали, что у них был SARS-CoV-2, так как, по-видимому, болезнь протекала бессимптомно, т.е., у них была легкая степень коронавирусной инфекции. О том, что они переболели COVID-19, свидетельствовали антитела класса IgG к SARS-CoV-2. Эти анализы были выполнены при их поступлении в стационар. 39 беременных переболели коронавирусной инфекцией в предгравидарном периоде, причем с различной степенью тяжести течения COVID-19 и получали соответствующее лечение. Необходимо отметить, что из 39 женщин у 27 (69,2%) течение коронавирусной инфекции был средней степени тяжести и эти женщины лечение проводили в домашних условиях. У 12 (30,8%) женщин наблюдалось тяжелое течение и лечение проводилось в стационарных условиях. Контрольную группу составили 72 женщины с физиологически протекающей беременностью.

Нами была разработана унифицированная карта-опросник, по которой проводили обследование всех пациенток по единой схеме, включающей изучение анамнеза жизни и заболевания, общепринятые лабораторные и специальные методы исследования. Последние включали лабораторные, биохимические, иммунологические, бактериологические, УЗИ и статистические методы. Диагноз заболевания устанавливался путем дополнительного обследования. Были использованы стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Исследование иммунологических показателей было проведено в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор, академик АН РУз Арипова Т.У.). Определяли уровень сывороточных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ) осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием тест-систем ООО «Вектор Бест» (РФ) по прилагаемой инструкции.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excell». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (p).

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика беременных женщин**» представлен анализ анамнестических данных, результаты клинико-лабораторных исследований беременных женщин, переболевших коронавирусной инфекцией до беременности, Анализ наступления беременности у 39 женщин, переболевших COVID-19 и пролечившихся (рис. 1а), показал, что наступление беременности зависело от степени тяжести течения COVID-19. Так, при средней степени тяжести коронавирусной инфекции беременность наступила через 6 месяцев у 22,2% (6) женщин, через 8 месяцев – у 44,4% (12) и через 10 месяцев у 33,3% (9) женщин. Среди женщин, переболевших тяжелой формой коронавирусной инфекцией, беременность наступила через 6 месяцев у 16,7% (2), через 8 месяцев - у 25,0% (3) и через 10 месяцев – у 58,3% (7) женщин.

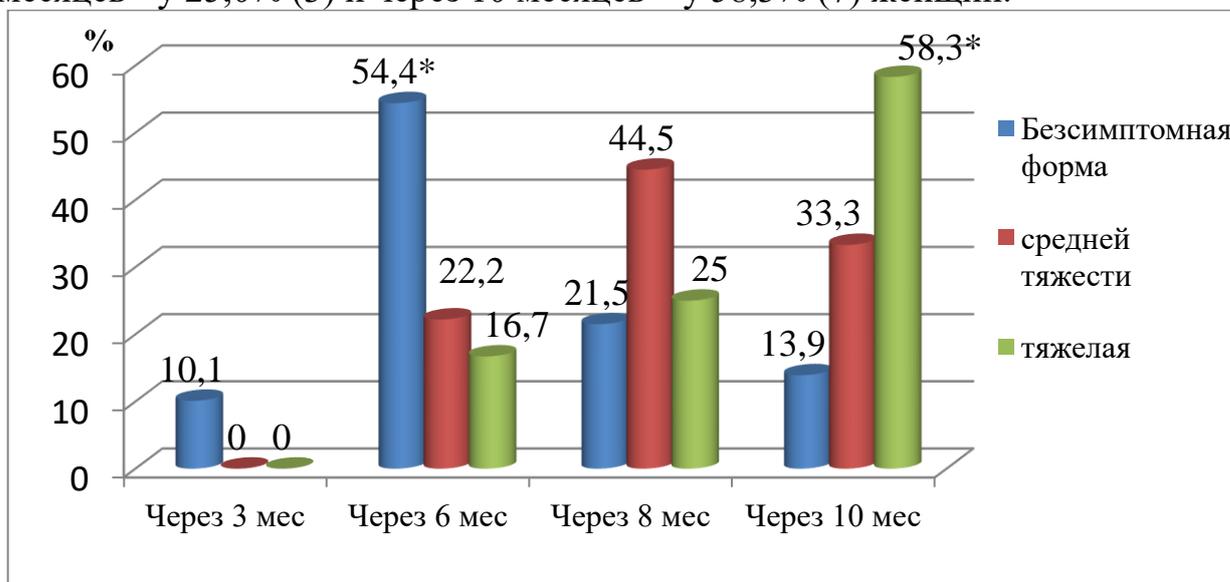


Рис.1. Наступление беременности у женщин, переболевших коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести, n=118

Анализ наступления беременности после COVID-19, показал, что при бессимптомной форме большинство женщин забеременели через 6 месяцев, при средней тяжести – через 8 месяцев и при тяжелой форме – через 10 месяцев (рис.1). Необходимо отметить, что все 118 женщин никакими предохраняющими средствами не пользовались. Эти данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию.

Нами также был проанализирован возрастной анамнез женщин, переболевших коронавирусной инфекцией. Как известно, возраст имеет немаловажное значение. По возрастной структуре беременные этой группы

были в возрастном диапазоне 28 - 40 лет, при этом основную массу, составляли женщины в возрасте от 31 и старше, что было достоверно в среднем в 2 раза больше по сравнению с неболевшими (53,4%/26%, $p < 0,05$). При анализе паритета выявлено, что количество первобеременных в 2,6 и в 1,8 раза превалировало по отношению к повторнобеременным, как в основной, так и в контрольной группе – в 3,5 раза ($p < 0,05$).

Распространенным осложнением беременности являлась анемия. Частота ЖДА в контрольной группе составила 27,8 %, а в основной группе от 55,7 до 60,0 %. Анемия, у беременных встречалась в 2 раза чаще и воспалительные заболевания мочевыводящих путей в 3 раза чаще, чем в популяции (12,7%/4,2%). Обращает на себя внимание встречаемость метаболического синдрома, практически у каждой третьей пациентки, перенесшей COVID-19, в сравнении с контрольной группой, где отмечена данная патология у каждой шестой пациентки. То есть наличие метаболического синдрома в молодом возрасте также, как и в преклонном, способствует активации данного вируса в организме.

По данным гематологического исследования выявлена достоверная разница в показателях уровня гемоглобина ($p < 0,05$), числа эритроцитов ($p < 0,05$) и лейкоцитов ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии анемии средней степени тяжести у пациенток основной группы, а по данным лейкоцитоза и уровню СОЭ - о наличии воспалительной реакции ($p < 0,05$). При сравнительной оценке параметров гемостаза выявлена четкая направленность к усилению гемостатического потенциала крови основной группы пациенток. Установлено достоверное снижение протромбинового индекса в 1,6 раза, антитромбина в 1,6 раза и АЧТВ в 1,3 раза, а также повышение фибриногена в 1,6 раза, что свидетельствует о склонности к тромбозам беременных основной группы. Об этом же свидетельствует у женщин, перенесших COVID-19 высокий уровень Д-димера, превышавший показатель контрольной группы в 3,3 и в 4,3 раза ($p < 0,05$), (рис.2А)

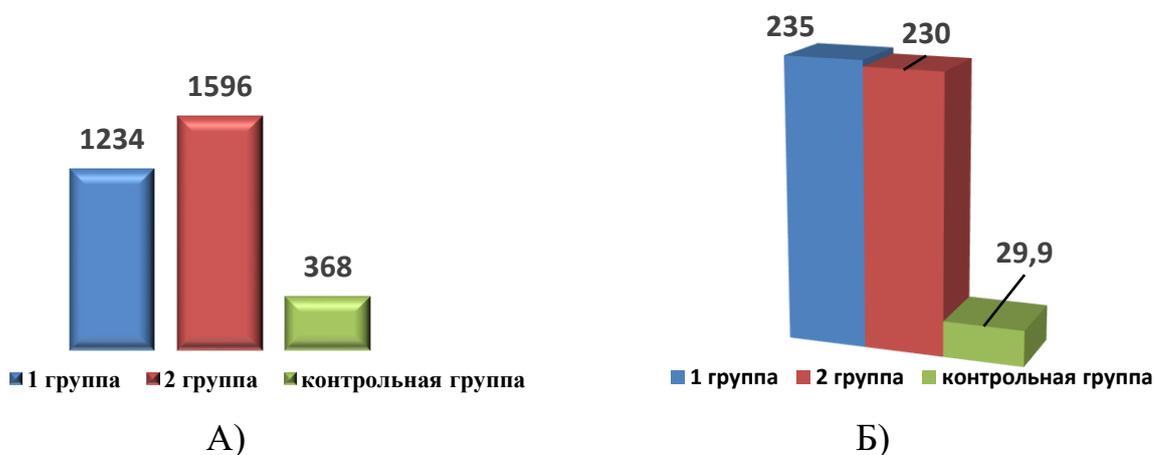


Рис.2. А) -Уровень Д-димера (г/мл) и Б) уровень ферритина (нмоль/л) у беременных, перенесших COVID-19

В проведенном нами исследовании у женщин основной группы уровень ферритина превышал порог в 200 нмоль/л, что было выше

показателя контроля в 7,7-7,8 раза (235/29,9 нмоль/л и 230/29,9 нмоль/л, $p < 0,05$) (рис.2Б). Вышеприведенные данные свидетельствуют о наличии активного воспалительного процесса в организме беременных женщин, перенесших COVID-19 до зачатия.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных показал, что в организме женщин, переболевших COVID-19 незадолго до наступления беременности, увеличивается частота развития анемии (56,8%), выявлено наличие активного воспалительного процесса, в пользу которого свидетельствуют повышенное содержание в крови ферритина свыше 230нг/мл и Д-димера – более 1200нг/мл, СОЭ - до 27 мм/ч.

Перенесенная в предгравидарном периоде коронавирусная инфекция в результате усиления воспалительного ответа, гиперкоагуляции и гипоксии отрицательно влияет на течение беременности (табл.1): возрастает частота прерывания беременности (51,3%), патологии амниона (41,8%), преждевременных родов (16,5%), а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (НМППК) (73,4%) и синдрома отставания развития плода (СОРП) (51,9%) ($p < 0,05$). Течение беременности в I и II триместрах у женщин с COVID-19 значимо в 6,9 раз чаще было осложнено угрозой потери беременности: у 63,3% (50) пациенток первой группы, и у 66,7% (26) пациенток 2-ой группы по сравнению с контрольными значениями - 14,6% (7). Потеря беременности отмечена практически у каждой второй пациентки как с бессимптомным течением COVID-19 в анамнезе, так и у тех, кто перенес данную патологию и получил лечение, это в 8,3 раза превышало показатель контрольной группы (6,2%). В III триместре беременности у пациенток основной группы выявлена высокая частота патологии околоплодных вод (многоводие и маловодие) 29% и 12,7%, превышающие данные контроля более, чем в 4 раза, и свидетельствующие о наличии инфекции. Обращает на себя внимание высокая частота плацентарной недостаточности, проявившейся НМППК у беременных основной группы в 73% случаев и развитием СОРП у 52% беременных, что достоверно выше значений контрольной группы – 17,4% и 4,2%, соответственно ($p < 0,01$).

В результате перенесенной коронавирусной инфекции увеличилось число преждевременных родов в 5.9 раза по сравнению с контролем (16,5%/2,8%), а частота срочных родов составила $83,5 \pm 4,2\%$ была на 13,6% ниже контроля. Следует отметить, что частота осложнений беременности 1-ой и 2-ой групп была идентичной и разница не достигала статистически значимых различий, что указывает на одинаковых патогенез их развития.

Высокая частота осложнений беременности у данного контингента женщин указывает на необходимость рекомендовать удлинение интервала путем контрацепции между сроком заболевания COVID-19 и зачатием до 1-1,5 лет для проведения реабилитационных лечебно-профилактических мероприятий по восстановлению гомеостаза организма.

Таблица 1

Осложнения и исход беременности у женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарный период,
по триместрам гестации

| Исход беременности | Основная группа n=118 | | | | | | Контрольная группа, n=72 | |
|------------------------|-----------------------|-----------|----------|-----------|-------|-----------|-----------------------------|----------|
| | 1 группа | | 2 группа | | Всего | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| І - ІІ триместр | 50 | 63,3±5,4 | 26 | 66,7±7,5 | 76 | 64,4±4,4 | 48 | 66,7±5,5 |
| Угроза выкидыша | 50 | 100,0* | 26 | 100,0* | 76 | 100,0* | 7 | 14,6±5,1 |
| Самопроизвольный аборт | 27 | 54,0±7,0* | 12 | 46,2±9,7* | 39 | 51,3±5,7* | 3 | 6,2±3,4 |
| Беременность сохранена | 23 | 46,0±7,0* | 14 | 53,8±9,7* | 37 | 48,7±5,7* | 45 | 93,8±3,4 |
| ІІІ триместр поступили | 29 | 36,7±5,4 | 13 | 33,3±7,5 | 42 | 35,6±4,4 | 24 | 33,3±5,5 |
| Всего | 52 | 65,8±5,3* | 27 | 69,2±7,3* | 79 | 66,9±4,3* | 69 | 95,8±2,3 |
| Маловодие | 7 | 13,5±4,8* | 3 | 11,1±6,0 | 10 | 12,7±3,8* | 2 | 2,9±2,0 |
| Многоводие | 16 | 30,8±6,4* | 7 | 25,9±8,4* | 23 | 29,1±5,1* | 5 | 7,3±3,0 |
| Преэклампсия | 5 | 9,6±4,1 | 2 | 7,4±4,9 | 7 | 8,9±3,2 | 0 | 0 |
| НМППК | 38 | 73,1±6,2* | 20 | 74,1±8,4* | 58 | 73,4±5,0* | 12 | 17,4±4,5 |
| СОРП | 26 | 50,0±6,9* | 15 | 55,5±9,5* | 41 | 51,9±5,6* | 3 | 4,2±2,3 |
| Преждевременные роды | 8 | 15,4±5,0* | 5 | 18,5±7,5* | 13 | 16,5±4,2* | 2 | 2,8±2,0 |
| Срочные роды | 44 | 84,6±5,0* | 22 | 81,5±7,5* | 66 | 83,5±4,2* | 67 | 97,1±2,0 |

Примечание: * - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению к аналогичному показателю контрольной группы

В четвертой главе «**Цитокиновый статус женщин, перенесших COVID-19 до беременности, в зависимости от срока гестации**» В раздклк 4.1. представлены результаты обследования 79 женщин по триместрам беременности, перенесших COVID-19 до беременности бессимптомно, что подтверждено обнаружением в крови IgG SARS-CoV-2 (1 основная группа). 2-й группу составили 39 беременных, перенесших COVID-19 и получивших патогенетическую терапию в предгравидарном периоде, которые находились на момент обследования в I триместре – 30,8% обследованных, во II триместре – 35,9% и в III триместре -33,3% женщин Контрольную группу составили 72 беременные: в I триместре - 25 женщин, во II триместре -23 и в III триместре - 24 женщины. В отношении распределения по триместрам как в двух основных, так и в контрольной группе соотношение беременных было практически одинаковым, ($p>0,05$). Нами проведен анализ исследуемых цитокинов в обеих основных группах, результаты которых представлены в табл.2. Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, в динамике физиологической беременности происходит повышение уровня IL-1 β с $162,3 \pm 8,5$ пг/мл до $182,3 \pm 12,2$ пг/мл, а в основных группах также идет повышение продукции IL-1 β более 200 пг/мл, но в достоверно более высоких значениях.

Аналогичные изменения отмечаются и в содержании IL-6 и IFN γ : повышение их уровней в крови во всех триместрах превосходит аналогичные показатели нормы ($p<0,05$). А что касается IL-4, то в основной группе уровень его был снижен по отношению к значению контрольной группы и в динамике беременности наблюдалось постепенное снижение. Задействованность IL-4, при ковидной инфекции, даже в недалеком анамнезе, нарушает плацентарную функцию управления иммунной системы матери, что может отразиться на росте и развитии плода.

Содержание же IL-8 в крови беременных основных групп был выше аналогичных показателей контрольной группы, но с прогрессированием беременности уровень его снижается, но остается достоверно выше нормы постепенное снижение.

Анализ полученных результатов (см. табл.) свидетельствует о том, что уровень IFN α и IFN γ являются диагностическим критерием оценки состояния гестационного периода у женщин с физиологическим и патологическим течением беременности.

Так, диагностическим критерием оценки синтеза интерферона- α у беременных женщин в I триместре, переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде и получавших патогенетическую терапию, явился диапазон уровня IFN α –18 - 24 пг/мл, против 24 – 28 пг/мл у женщин физ/беременностью.

Таблица 2

Уровень исследуемых цитокинов у обследованных пациенток по триместрам беременности ($M \pm m$)

| Показатель | I триместр | | |
|----------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Физ.бер-ть, n=25 | 1 группа, n=24 | 2 группа, n=12 |
| IL-1 β , пг/мл | 162,3 \pm 8,5 | 198,4 \pm 11,6* [^] | 232,4 \pm 8,7* |
| IL-4, пг/мл | 226,7 \pm 9,3 | 194,3 \pm 12,4* [^] | 145,4 \pm 7,4* |
| IL-6, пг/мл | 45,6 \pm 2,8 | 74,9 \pm 4,3* | 58,2 \pm 4,5* |
| IL-8, пг/мл | 114,5 \pm 4,7 | 154,6 \pm 11,2* | 139,6 \pm 9,3 |
| IFN α , пг/мл | 26,8 \pm 1,5 | 24,3 \pm 1,4 | 22,8 \pm 1,3* |
| IFN γ , пг/мл | 28,1 \pm 1,6 | 32,7 \pm 2,4* | 36,8 \pm 3,1* |
| | II триместр | | |
| | Физ.бер-ть, n=23 | 1 группа, n=26 | 2 группа, n=14 |
| IL-1 β , пг/мл | 178,2 \pm 11,3 | 237,8 \pm 13,1* | 238,4 \pm 13,2* |
| IL-4, пг/мл | 184,5 \pm 10,2 | 156,8 \pm 9,2* | 158,3 \pm 8,5* |
| IL-6, пг/мл | 76,2 \pm 3,2 | 92,4 \pm 4,6* | 91,6 \pm 4,3* |
| IL-8, пг/мл | 29,3 \pm 1,2 | 72,5 \pm 3,2* | 68,4 \pm 4,6* |
| IFN α , пг/мл | 29,4 \pm 2,4 | 24,6 \pm 1,2* | 21,3 \pm 1,1* |
| IFN γ , пг/мл | 26,8 \pm 2,2 | 39,5 \pm 2,3* | 43,2 \pm 2,4* |
| | III триместр | | |
| | Физ.бер-ть, n=24 | 1 группа, n=29 | 2 группа, n=13 |
| IL-1 β , пг/мл | 182,3 \pm 12,2 | 214,6 \pm 12,3* [^] | 227,5 \pm 11,2* |
| IL-4, пг/мл | 134,7 \pm 14,4 | 121,6 \pm 8,1* [^] | 119,2 \pm 6,5* |
| IL-6, пг/мл | 51,9 \pm 2,4 | 78,5 \pm 5,3* | 77,1 \pm 4,4* |
| IL-8, пг/мл | 20,7 \pm 1,3 | 68,4 \pm 3,1* | 74,5 \pm 4,6* |
| IFN α , пг/мл | 25,3 \pm 1,1 | 20,5 \pm 1,1* | 19,5 \pm 2,7* |
| IFN γ , пг/мл | 32,5 \pm 2,2 | 45,6 \pm 2,7* | 49,6 \pm 3,2* |

Примечание: *- $p < 0,05$, разница значений достоверна с данными контрольной группой, ^- $p < 0,05$, разница значений достоверна с данными 2-й группой

Диагностическим критерием оценки синтеза интерферона- γ в I триместре у обследованного контингента пациенток явился уровень – 33 – 40 пг/мл, против 24-32 пг/мл в контрольной группе.

Во II триместре критерием оценки синтеза IFN α явился диапазон уровня – 19 - 25 пг/мл, против 25 – 35 пг/мл у женщин физ/беременностью, а синтеза IFN γ – 38 – 48 пг/мл против 25 – 35 пг/мл в контроле.

В III триместре у пациенток критерием оценки синтеза IFN α явился

диапазон –15 - 25 пг/мл, против 20 – 28 пг/мл у женщин физ/беременностью, а синтеза IFN γ – 45 – 55 пг/мл против 25 – 35 пг/мл в контроле.

Диагностическим критерием оценки синтеза IFN α у беременных женщин в I триместре, переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде бессимптомно явился уровень –18 - 28 пг/мл, против 25 – 30 пг/мл у женщин физиологической беременностью. Диагностическим критерием оценки синтеза IFN γ явился уровень – 27 – 37 пг/мл, против 24-32 пг/мл в контрольной группе.

У беременных женщин во II триместре, бессимптомно переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде критерием оценки синтеза явился уровень IFN α –20-30 пг/мл, против 25–35 пг/мл у женщин физиологически протекающей беременностью, а синтеза IFN γ – 35 – 45 пг/мл против 22 – 32 пг/мл в контроле.

В III триместре беременности у женщин, бессимптомно переболевших COVID-19 в предгравидарный период критерием оценки синтеза IFN α явилось –15 - 25 пг/мл, против 20 – 30 пг/мл у женщин физ/беременностью, а синтеза IFN γ – 40 – 55 пг/мл против 25 – 35 пг/мл в контроле.

Таким образом, нами выявлено повышение уровня IFN γ и низкие цифры IFN α , которое служит отражением слабой защиты плода от внутриутробного инфицирования, возможно, со смертельным исходом до или после родов. Следовательно, повышение уровня IFN γ и низкие цифры IFN α , могут служить отражением слабой защиты плода от внутриутробного инфицирования.

Данный анализ проведен с целью показать незначительную разницу в колебаниях отдельных цитокинов в течении беременности в зависимости от наличия или отсутствия проведенной патогенетической терапии в предгравидарном периоде. То есть, даже бессимптомное течение COVID - 19, но в отсутствии патогенетической терапии вызывает схожие процессы в иммунной системе, что требует коррекции для предотвращения патологии во время беременности.

Таким образом, высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов при осложненной беременности свидетельствует об активации гуморального фактора иммунной системы, так как высвобождение иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций (IL-1 β , IL-6, TNF α), характеризует прежде всего функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов.

У беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде, установлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6. IL-8. IFN γ) на протяжении всего гестационного периода, свидетельствующие об активизации воспалительной агрессии, которая, в свою очередь, обуславливает патологическое течение беременности, отрицательно влияет на развитие плода.

Выявлено, что у женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде, в разные сроки гестации происходит снижение секреции противовоспалительных цитокинов IFN α и IL-4, подавляющих агрессивный ответ матери на аллотрансплантат (плод) и обеспечивающих толерантность между организмом матери и плода.

Бессимптомное течение COVID -19 до зачатия вызывает схожие патологические сдвиги в иммунной системе во время беременности, аналогичные происходящим у женщин, перенесших подтвержденную коронавирусную инфекцию.

Обнаруженный дисбаланс в цитокиновом статусе свидетельствует о необходимости разработки иммунологического подхода к профилактике осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19.

На основании полученных результатов нами был оптимизирован алгоритм дифференцированного ведения пациенток, с различным сроком гестации, которые до беременности переболели коронавирусной инфекцией. Данный алгоритм предлагается для внедрения в акушерскую практику, (рис.3).

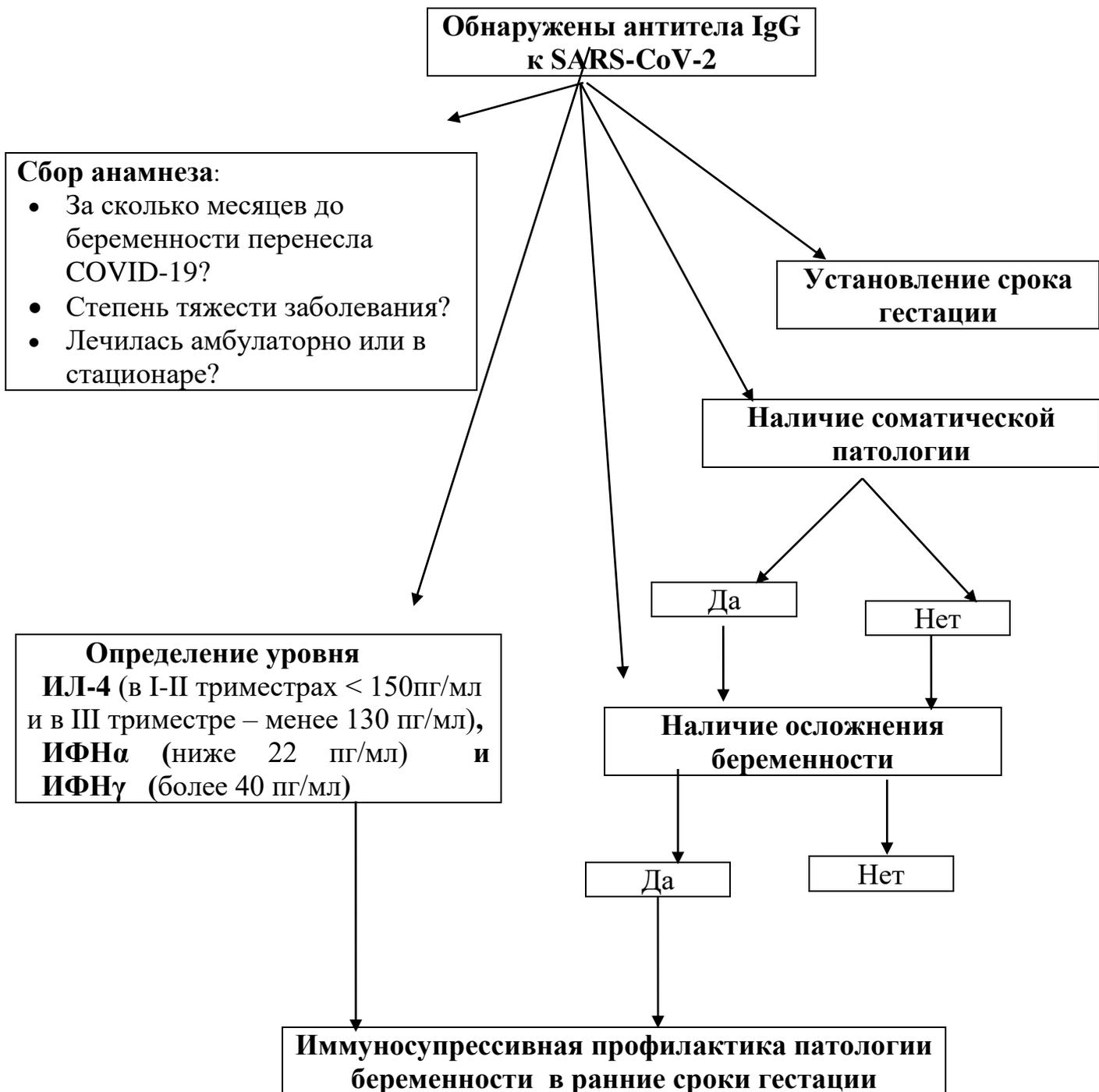


Рис. 3. Алгоритм ведения женщин с различным сроком гестации, перенесших коронавирусную инфекцию до беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Короткий постковидный период до зачатия независимо от степени тяжести перенесенной инфекции отрицательно сказывается на процессы имплантации, плацентации и течения беременности, обусловленного патологическим дисбалансом цитокинов, в норме обеспечивающих толерантность организма матери к плоду и физиологическое течение гестации.

2. Перенесенная в предгравидарном периоде коронавирусная инфекция в результате усиления воспалительного ответа, гиперкоагуляции и гипоксии отрицательно влияет на течение беременности: повышена частота прерывания беременности (51,3 %), патологии амниона (41,8%), преждевременных родов (16,5 %), а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (73,4 %) и синдрома отставания развития плода (51,9 %) ($p < 0,05$).

3. Установлена активизация провоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-1 β в I триместре был достоверно выше контрольных значений в 1,43 раза и в III триместре в 1,24 раза у беременных женщин 2 группы. Уровень ИЛ-6 у всех пациенток превышал контрольные значения в течение всей беременности. Уровень ИЛ-8 был более повышенным у пациенток 1 группы в I триместре (в 1,35 раза) и во II триместре (в 2,47 раза), а в III триместре уровень ИЛ-8 был выше у беременных женщин 2 группы (в 3,6 раза) ($p < 0,05$).

4. Выявлено, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был ниже контрольных значений у обследованных пациенток, но более значительное снижение наблюдалось у пациенток 2 группы.

5. Наблюдался дисбаланс уровня интерферонов α и γ у всех обследованных беременных пациенток, но более выражено у пациенток 2 группы, что служит отражением слабой защиты плода от инфицирования.

6. Выявленный дисбаланс в цитокиновом статусе свидетельствует о необходимости разработки иммунологического подхода к профилактике осложнений беременности, перенесших коронавирусную инфекцию.

**ONE-TIME SCIENTIFIC ADVICE WITH THE SCIENTIFIC COUNCIL
FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF HUMAN
IMMUNOLOGY AND GENOMICS OF THE ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

YULDASHEVA GULCHEKHRA RAKHIMOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STATUS OF PREGNANT WOMEN
WHO HAD COVID-19 IN THE PRE-GRAVITY PERIOD**

14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

Tashkent – 2025

The topic of the PhD dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. №B2024.2.PhD/Tib4751.

Doctoral dissertation completed at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the scientific council (www.immunology.uz) and on the Information and Educational Portal “ZiyoNet” at www.ziynet.uz

Scientific supervisors: **Musakhodzhaeva Dilorom Abdullaevna**
Doctor of Biological Sciences, Professor
Jabbarova Yulduz Kasymovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: Doctor of Medical Sciences, Professor

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

The defense will take place on “_____” _____ 2025 at _____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 at the Institute of Human Immunology and Genomics. (Address: 100060, Tashkent, Academician Y. Gulyamov St., 74. Tel./fax: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

The dissertation (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Institute of Human Immunology and Genomics (registered for _____). (Address: 100060, Tashkent, Academician Y. Gulyamov St., 74. Tel./fax: (+99871)207-08-30).

The dissertation abstract was sent out on “_____” _____ 2025
(register of distribution protocol No. _____ dated “_____” _____ 2025)

T.U.Aripova
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
academician Doctor of Medical Sciences, Professor

Kh.M.Khatamov
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences

A.A. Ismailova
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council
for Awarding Academic Degrees
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION

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

Purpose: to substantiate the possibility and feasibility of a differentiated approach to pregnancy management in women who have had COVID-19 outside of gestation, based on determining the clinical and immunological features of its course.

Object of the study - Retrospective and clinical-immunological analysis of 118 pregnant women with different gestational ages who had coronavirus infection of varying severity outside of pregnancy and applied with obstetric complaints to the Fergana regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (RSSPMCZMR) 72 women with physiologically progressing pregnancy at different gestational ages formed the control group.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been established for the first time that a short pre-gravid period, regardless of the severity of the coronavirus infection, contributes to a violation of the mother's immunological tolerance to the fetus, which is manifested by an increase in the incidence of postnatal mortality in newborns;

it was established for the first time that pregnant women who had asymptomatic coronavirus infection in the pregravid period had an increase in the level of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8) and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4) at different stages of gestation;

for the first time, it was established that a reduced level of IFN α and an increased level of IFN γ are prognostic criteria for assessing the condition of the fetus in pregnant women who have had a coronavirus infection;

this is the first time that the effects of COVID-19 infection have been shown to negatively affect the female reproductive system and that this condition causes dynamic changes in cytokine status during gestation.

Implementation of research results.

Based on the scientific results obtained during the study of clinical and immunological features of pregnancy in women who had COVID-19 in the pre-gravid period, and the development of diagnostic approaches based on the cytokine profile:

The first scientific novelty was the study of the nature and frequency of pregnancy complications in women who had COVID-19 in the pre-gravid period, taking into account the gestational age, which are closely related to changes in the immunological status in the body. Recommendations for the prevention of obstetric complications have been introduced into practice in accordance with the order of the director of the Andijan Regional RSSPCMCH D.B. Nasretdinova No. 38 dated 26.09.2023, the order of the director of the Fergana Regional RSSPCMCH M.E. Suyarkulova No. 113 dated 25.09.2023. **The social efficiency** of scientific novelty lies in improving the quality of antenatal care for pregnant women who have had coronavirus infection before conception, aimed at ensuring

the physiological course of the gestational period, preventing fetal loss, its normal intrauterine development and reducing perinatal mortality. **The economic efficiency** of scientific novelty is as follows: the introduction of scientific results into clinical practice made it possible to achieve economic efficiency by determining the cytokine profile associated with COVID-19, predicting and preventing complications for the mother and fetus and optimizing treatment tactics and saving on the cost of treatment for 118 patients 73,632,000 soums. **Conclusion:** determining a history of a previous viral infection before pregnancy and detecting confirmatory markers for COVID-19 in the blood makes it possible to determine the contingent of pregnant women with a high risk of fetal loss and perinatal death, timely implement treatment and preventive measures and made it possible to save 624,000 soums per 1 patient.

the second scientific novelty: the preservation of cytokine status disorders in patients who had COVID-19 shortly before pregnancy was revealed, in the dynamics of the onset of pregnancy and taking into account the severity of the infection, it was introduced into practice in accordance with the order of the director of the Andijan Regional RSSPCMCH D.B. Nasretdinova No. 38 dated 26.09.2023, the order of the director of the Fergana Regional RSSPCMCH M.E. Suyarkulova No. 113 dated 25.09.2023. **The social efficiency** of scientific novelty is as follows: the revealed characteristic features of the dynamics of the cytokine status made it possible to state the prevalence of the inflammatory immunological genesis of the pathological response of the mother to the fetus, which is clinically manifested in the form of deterioration of its vital support, development, up to early rejection. **The economic efficiency** of scientific novelty is as follows: the practical application of the obtained results made it possible to state the immunological genesis of pregnancy complications, the implementation of complex pharmacotherapy makes it possible to save budget funds in the amount of 56,086,580 soums per 118 patients due to the reduction in the number of bed days. **Conclusion:** targeted impact on the pathogenesis of the development of pregnancy pathology by complex pharmacotherapy causes a reduction in the duration of treatment and allows saving budget funds in the amount of 475,310 soums per 1 patient.

the third scientific novelty is determined by the prognostic significance of interferons IFN γ and IFN α in the development of obstetric complications in women who have had COVID-19, which was introduced into practice in accordance with the order of the director of the Andijan Regional RSSPCMCH D.B. Nasretdinova No. 38 dated 26.09.2023, the order of the director of the Fergana Regional RSSPCMCH M.E. Suyarkulova No. 113 dated 25.09.2023. **The social efficiency** of scientific novelty is as follows: the methods of preclinical immunodiagnosics developed and introduced into clinical practice made it possible to reduce the number of hospitalizations of patients due to the threat of termination and the percentage of miscarriage. **The economic efficiency** of scientific novelty is as follows: the use of preclinical immunodiagnosics, the use of the proposed complex therapy made it possible to reduce the duration of the

threat of termination of pregnancy, the frequency of complications and reduce the cost of treatment by 624,000 soums per patient, saving 73,632,000 soums for 118 patients. **Conclusion:** the implementation of the algorithm for managing pregnant women who have had coronavirus infection in the pregravid period is aimed at preventing the development of complications, reducing the length of stay of patients in the hospital, which ultimately allows saving material resources in the amount of 1,099,310 soums per 1 patient.

Approbation of scientific results. The main provisions of the dissertation were presented and reported at 3 international conferences and 6 Republican scientific and practical conferences.

Publication of scientific results. On the topic of the dissertation, 17 printed works were published, including 1 methodological recommendation, 6 articles in journals reviewed by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan and 2 in foreign scientific journals, 7 theses, 4 of which were abroad. A Certificate of the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan for a computer program was received.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation is presented on 107 pages, consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, findings, practical recommendations, a list of references, illustrated with 13 tables and 20 figures.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш., Юлдашева Г.Р. Клинические исходы родов у женщин с подтвержденным COVID-19// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2021.№2.С 91-93. (14.00.00. №13)

2. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш., Юлдашева Г.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с подтвержденным COVID-19//Журнал теоретической и клинической медицины 2021 №2. С.112-117.(14.00.00. №3).

3. Musakhodzhayeva D.A., Jabbarova Y.K., Eshimbetova G.Z.⁴, Yuldasheva Gulchekhira et al. Comparative analysis of the level of immune response mediators in pregnant women with a physiological course and women in labor (китайск)概括。 一项研究旨在研究 28 娠晚期生理性妊娠女性和 23 名女性的抗炎 (IL-4) 和促炎(IL-1 β IL-6 IFN γ 、 TNF α) 细胞因子水平 随着初产。发现在产前, IL-1 β 和IL-8 水平急剧升高, IL-4 水平急剧下降。IL-6 和 TNF α 水平也略有升高。因此, 研究生理性妊娠期分娩妇女的促炎和抗炎细胞因子水平具有重要意义, 因为病理学观察到的正是这种在分娩开始期间改变细胞因子水平的机制。以早产的威胁进行妊娠//Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2021, Vol.39, No.6,80-85.

4. Юлдашева Г.Р., Исмоилова Ш.Т., Джаббарова Ю.К., Мусаходжаева Д.А. Влияние новой вирусной инфекции COVID-19 на беременную женщину, плод и новорожденного (обзор литературы)//Журнал теоретической и клинической медицины. 2021 №4 С.133-138. (14.00.00. №3).

5. Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А., Джаббарова Ю.К. Новое экстремальное состояние в акушерстве - "Цитокиновый шторм"у беременных с COVID -19//«Новый день в медицине»2021,6 (38/1), с.21-24.(14.00.00. №22).

6. Djabbarova Y.K., Ismoilova Sh.T., Yuldasheva G.R. Pregnancy and Childbirth in Women with Confirmed COVID-19//Journal Clinical Reviews & Case Reports, 2021 Review Article 10 March 2021 Volume 6 | Issue 3 | 593-595.

7. Мусаходжаева Д.А., Юлдашева Г.Р., Джаббарова Ю.К., Азизова З.Ш. Клинико-иммунологическая характеристика беременных женщин в различные сроки гестации, переболевших вне беременности COVID-19. //Журнал теоретической и клинической медицины. 2022 №1.С.108-111. (14.00.00. №3).

8. Yuldasheva G.R., Djabbarova Y.K., Musakhodzhayeva D.A. Characteristics of cytokine status in pregnant women, women who underwent COVID-19 outside pregnancy//Ilm-fan muammolari tadqiqotchilar talqinida. 29 апреля 2024, 101-105.

9. Джаббарова Ю.К., Юлдашева Г.Р. Уроки коронавирусной инфекции в акушерской практике// Педиатрия №4 2024. С. 279-285. (14.00.00. №16).

II бўлим (II часть, part II)

10. Мусаходжаева Д.А., Юлдашева Г.Р., Джаббарова Ю.К., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б., Хакимова Г.Б. Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в пренатальном периоде. Методические рекомендации, Ташкент, 2022, 27 с.

11. Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А., Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т. Сравнительная оценка уровня цитокинов у беременных женщин, перенесших COVID-19 вне беременности. // Прикаспийский вестник медицины и фармации Научно-практический журнал Том 2 № 1 Астрахань, 2021. С.57-58.

12. Джаббарова Ю.К., Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А., Рустамова Н.Б., Курбанова С.Ю. Анализ течения беременности у женщин, перенесших COVID-19 вне беременности// MEDICAL REVIEW Vol .7, N4: X Ежегодная Международная научно-практическая конференция. «Актуальные вопросы медицины» и IV спутниковый Форум по общественному здоровью и политике здравоохранения. Посвящается 100-летию юбилею Общенационального Лидера Азербайджанского Народа Гейдара Алиева. 27-28 апреля 2023 Баку, с. 34-35.

13. Джаббарова Ю.К., Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А., Рустамова Н.Б., Курбанова С. Уровень мелиаторов иммунного ответа у беременных женщин, перенесших COVID-19 вне беременности ««Проблемы дефицита железа у женщин в разные периоды жизни» Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной юбилею д.м.н. профессора Джаббаровой Ю.К. Сб. Тезисов. Ташкент, 15.01.2024г, с.88-89.

14. Yuldasheva G.R., Djabbarova Y.K., Azizova Z.Sh. Characteristics of COVID -19 course in pregnant women and outcome of delivery for mother and child.//Акушерские и перинатальные аспекты при соматической патологии. Научно-практическая конференция с международным участием, посвящается памяти проф. А.А. Кадыровой Сб. тезисов. Ташкент. 05.03.2024, С44-45.

15. Юлдашева Г.Р., Джаббарова Ю.К., Мусаходжаева Д.А. Анализ течения беременности у женщин, перенесших COVID-19 вне беременности// XI Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» Medical Review. Vol. 8. assc.prof. Amir V. Aliyev., 2024, 171p. 7-28 марта 2024 г. Баку, Азербайджан. С.53.

16. Юлдашева Г.Р., Джаббарова Л.А. Исход беременности и родов у женщин с COVID-19// Международная научно-практическая конференция «Роль инновации в медицине» Ургенч, Узбекистан. 26-27 апрель 2024. С.215-219.

17. Yuldasheva G.R., Musaxodjayeva D.A., Djabbarova Y.K. «Особенности синтеза цитокинов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в пренатальном периоде». Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi Guvohnoma O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi № DGU 38239.