

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ВАХОБОВА НИГИНА АНОРБЕКОВНА

**COVID-19 ФОНИДА РИВОЖЛАНГАН МАРКАЗИЙ АСАБ ТИЗИМИ
ЗАРАРЛАНИШИДА НЕЙРОМЕДИАТОР ТИЗИМЛАРИ ФАОЛИЯТИ
БУЗИЛИШИНИНГ АҲАМИЯТИ**

**03.00.01 – Биокимё
14.00.13 – Неврология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

УЎК: 616-022.7:616-06:616.831:616-092.12:616-079.2

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Вахобова Нигина Анорбековна

COVID-19 фонида ривожланган марказий асаб тизими

зарарланишида нейромедиатор тизимлари

фаолияти бузилишининг ахамияти..... 3

Вахобова Нигина Анорбековна

Роль нарушений нейромедиаторных систем в развитии

COVID-19 ассоциированных поражений

центральной нервной системы..... 23

Vakhobova Nigina Anorbekovna

The role of disorders of neurotransmitter systems in the development

of COVID-19 associated central nervous

system lesions..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 49

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ВАХОБОВА НИГИНА АНОРБЕКОВНА

**COVID-19 ФОНИДА РИВОЖЛАНГАН МАРКАЗИЙ АСАБ ТИЗИМИ
ЗАРАРЛАНИШИДА НЕЙРОМЕДИАТОР ТИЗИМЛАРИ ФАОЛИЯТИ
БУЗИЛИШИНИНГ АҲАМИЯТИ**

**03.00.01 – Биокимё
14.00.13 – Неврология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1846 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Иноятова Фируза Хидоятовна
биология фанлари доктори, профессор

Раҳматуллаева Гулнора Қутпитдиновна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Хайбулина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Аликулова Нигора Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси, «Б»-корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99871) 150-78-14).

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

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ж. Аллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси,
биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аҳоли орасида SARS-CoV-2 ҳали ҳам кенг тарқалишда давом этаётганлиги сабабли, ҳар бир янги ёки такрорий инфицирланиш, ҳатто асимптоматик ёки енгил даражадаги инфекция ҳолатларида ҳам, жиддий узоқ муддатли неврологик асоратлар ривожланиш хавфи билан боғлиқ. Постковид синдромида чарчок, фикрлаш ва диққатни жамлашнинг қийинлиги, уйқу бузилиши, депрессия ва хавотир каби аломатлар ўртача 4-9 ой давом этади ва «...постковид синдромига чалинган ҳар 100 кишидан тахминан 15 тасида аломатлар 12 ойдан ортиқ муддатга чўзилади...»¹, бу эса беморларнинг меҳнат унумдорлиги ва ҳаёт сифатининг пасайишига олиб келади. Шу сабабли постковид синдромини ўрганиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда COVID-19 узоқ муддатли асоратларининг ривожланиш механизмларини ўрганиш, COVID-19 ўтказган беморларда кечки неврологик бузилишларни эрта ташхислаш ва уларнинг олдини олиш, шунингдек, постковид синдром билан оғриган беморларни даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада COVID-19 ўтказган беморларда нейротроп аутоантитаначалар профилини замонавий технологияларни қўллаган ҳолда ўрганиш, COVID-19дан кейинги кечки неврологик бузилишларни эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш ва уларни қўллаш самарадорлигини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, постковид синдром ривожланиш механизмини чуқур таҳлил қилиш асосида уни эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини оптималлаштириш бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, нейротроп аутоантитаначалар профилларини ўрганиш орқали COVID-19 билан боғлиқ марказий асаб тизимининг зарарланишларида нейромедиатор тизим бузилишларининг ролини аниқлаш, постковид синдроминанинг клиник-неврологик аломатлари билан нейроиммунологик ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни аниқлашга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

¹Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604-1615. doi:10.1001/jama.2022.18931.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 30 августдаги ПҚ-3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар 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 республикада фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Постковид синдромнинг тарқалиши, доминант хавф омиллари, симптоматикаси, патогенези, постковид синдромда асаб тизими шикастланишининг молекуляр механизмлари ҳам хорижий, ҳам маҳаллий олимлар томонидан ўрганилмоқда, постковид узок муддатли асоратларни эрта ташхислаш ва прогнозлаш усуллари, шунингдек, ушбу патологияни даволашнинг асосий тамойиллари ишлаб чиқилмоқда. Эпидемиологик кузатувлар маълумотларига кўра, пандемиянинг дастлабки даврида COVID-19 билан касалланиб ўтганлар орасида постковид аломатларнинг тарқалиши 10-20% га етган, кейинги даврда эса SARS-CoV-2 нинг нисбатан хавфсизроқ штаммлари пайдо бўлиши билан касалланиш частотаси 6% гача камайди (Carod-Artal F.J., 2021; Wulf Hanson S., Abbafati C., 2022; O'Mahoney L.L., Routen A., 2023; Путилина М.В., Мутовина З.Ю., 2022). Аёл жинсига мансублик, кекса ёш, чекиш, ортикча тана вазни ёки семизлик, такрорий инфицирланиш, COVID-19 оғир кечиши ва касалхонада узок муддат даволаниш постковид синдроми ривожланишининг хавф омиллари сифатида кўрсатилган (Tsampasian V., Elghazaly H., 2023; Асфандиярова Н.С., 2021). Кўпчилик олимлар постковид синдромининг патогенези SARS-CoV-2нинг организмда узок муддатли персистенцияси, паст интенсивликдаги аутоиммун реакциялар, эндотелиал дисфункция, гемостаз тизимидаги бузилишлар, тизимли суст кечувчи яллиғланиш натижасида кўп аъзоларнинг зарарланишидан иборат деган фикрга тўхталишган (Davis H.E., McCorkell L., 2023; Guo Y., Zhang Y., 2023; Oronsky B., Larson C., 2023; Perumal R., Shunmugam L., 2023; Song W.J., Hui C.K.M., 2021; Благова О.В., Коган Е.А., 2021). Бир қанча тизимлар томонидан

клиник белгилар намоён бўлишига қарамай, беморларнинг аксариятида неврологик аломатлар устунлик қилади (Natarajan A., Shetty A., 2023; Theoharides T.C., Cholevas C., 2021; Renaud-Charest O., Lui L.M., 2021; Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., 2022; Медведев В.Э., Фролова В.И., 2021; Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И., 2022; Трисветова Е.Л., 2022). Постковид даврининг клиник-функционал хусусиятлари ўрганилган (Лещенко И.В., Глушкова Т.В., 2022). Чуқурлаштирилган диспансеризацияда постковид симптомлар скринингини ўтказиш бўйича сўровнома ишлаб чиқилган (Чучалин А.Г., Аметов А.С., 2021). Бир қатор терапевтик ёндашувлар (Greenhalgh T., Knight M., 2020; Bonilla H., Peluso M.J., 2023; Есин Р.Г., Хайруллин И.З., 2022) ва профилактика чоралари таклиф этилган (Качковский М.А., 2021), реабилитация қилиш имкониятлари кўриб чиқилган (Бахарева О.Н., Бахарев С.А., 2021).

Ўзбекистонда COVID-19 билан боғлиқ неврологик асоратлар қатор олимлар томонидан ўрганилган (Гафуров Б.Г., Мамаджонова Т.Т., 2022; Туйчиев Л.Н., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К., 2021; Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., 2023; Рахматуллаева Г.Қ., Якубова М.М., 2021; Рахимбаева Г.С., Шодиев У.Д., 2021; Маджидова Ё.Н., Ахмеджанова З.Б., 2023; Ахророва Ш.Б., Нуруллаев Н.Н., 2021; Усманова К.У., Абидова М.А., 2022; Хайдарова Д.К., Сафаров К.К., 2021; Эргашев А.Д., Ибодуллаев З.Р., 2021), бироқ, постковид синдромида нейроиммунологик ўзгаришлар, нейромедиатор тизимлари дисбаланси ўрганилмаган.

Шундай қилиб, адабиётлар таҳлили постковид неврологик асоратларнинг сезиларли даражада тарқалганлигини кўрсатади. Ушбу муаммо муҳим тиббий-ижтимоий аҳамиятга эга. Асаб тизими касалликларини ташхислашнинг турли усуллари қўлланилишига қарамай, уларнинг самарадорлиги COVID-19дан кейинги кечки неврологик бузилишларни эрта ташхислашда пастлигича қолмоқда, бу эса амалиётга янги юқори самарали диагностик тестларни жорий этиш ва постковид неврологик бузилишларга хос бўлган асосий маркер молекулаларини аниқлаш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800232 «Айрим патологик ҳолатларни ривожланиши ва уларни тузатишнинг молекуляр-хужайравий механизмлари» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 билан боғлиқ марказий асаб тизимининг зарарланишида нейромедиатор тизимлари фаолияти бузилишининг хусусиятларини аниқлаш, ҳамда постковид синдромининг клиник-неврологик белгилари билан нейроиммунологик ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ўтказган инсонлар қон зардобида нейроспецифик оқсиллар: нейрофиламентар омил (NF-200), глиал фибрилляр кислотали оқсил (GFAP), S100 β оқсили, миелиннинг асосли оқсили (MBP) ва потенциалга боғлиқ

кальций каналлари оксигиға (VGCC) қарши IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначаларнинг нисбий миқдорини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган инсонларда ацетилхолин рецепторлари, глутамат рецепторлари, ГАМК рецепторлари, дофамин рецепторлари, серотонин рецепторлари, опиат μ -рецепторлари ва β -эндорфинга қарши IgG синфига мансуб аутоантитаначаларнинг қон зардобидаги нисбий миқдорини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган беморларда неврологик бузилишларнинг клиник хусусиятларини аниқлаш, стандартлаштирилган сўровномалар асосида когнитив бузилишлар, хавотир ва депрессия, шунингдек, патологик чарчоқни баҳолаш;

COVID-19 ўтказган беморларда нейротроп аутоантитаначалар профилидаги ўзгаришлар характери ва клиник-неврологик аломатлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2024 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг маслаҳат поликлиникасида текширувдан ўтган COVID-19 ўтказган (COVID-19 ўткир босқичи бошланган вақтдан кейинги 12 ҳафтадан 12 ойгача бўлган даврда) ва COVID-19дан кейин узок муддатли аломатлари (постковид синдроми) бўлган 77 нафар беморлар, назорат гуруҳини COVID-19 ташхиси инкор қилинган (серонегатив, эмланмаган) 30 нафар соғлом инсонлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг клиник-неврологик ва нейропсихологик ҳолати хусусиятлари, беморлар периферик қон зардобининг иммунокимёвий кўрсаткичлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-неврологик текширув, нейропсихологик тестлар («SAGE» (Self-Administered Gerocognitive Exam) тести, «HADS» (Hospital Anxiety and Depression Scale) шкаласи, «FAS» (Fatigue Assessment Scale) шкаласи), махсус тадқиқот усули – IgG синфига мансуб табиий нейротроп аутоантитаначалар профилининг иммунокимёвий таҳлили ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган инсонларда нейроспецифик оксиллар (NF-200, GFAP, S100 β , MBP, VGCC)га қарши IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначалар профилидаги ўзгаришлар фаол нейродегенератив жараёни эрта ташхислаш, постковид неврологик бузилишларнинг тикланиш даражасини прогнозлаш ва нейротроп терапияни танлашда аҳамиятли эканлиги асосланган;

COVID-19 ўтказган инсонларда ацетилхолин рецепторлари, глутамат рецепторлари, дофамин рецепторлари, серотонин рецепторлари, ГАМК рецепторлари, опиат μ -рецепторлари ва β -эндорфинга қарши IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначалар профилидаги ўзгаришлар нейромедиатор тизимларни дисфункциясини аниқлаш ва нейромедиаторлар дисбалансининг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал даволаш тактикасини танлашда аҳамиятли эканлиги асосланган;

COVID-19 ўтказган инсонларда когнитив бузилишлар ва анти-NF200 аутоантитаначаларнинг қон зардобидаги миқдорининг аномал ўзгариши, шунингдек, патологик чарчоқ ва ГАМК рецепторларига нисбатан аутоантитаначаларнинг қон зардобидаги миқдорининг аномал ўзгариши ўртасида сезиларли мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланган;

коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини эрта ташхислашда нейротроп аутоантитаначалар профилини текшириш усулининг юқори сезgirлиги (86%) исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўтказилган тадқиқотлар COVID-19 ўтказган шахсларда асаб тизимининг турли тузилмалари шикастланишининг нозик молекуляр механизмларини аниқлашга имкон берди, хусусан, постковид синдромида нейродегенератив жараён асосан аксонопатия ва реактив астроглиоз билан тавсифланиши аниқланган;

ўтказилган тадқиқотлар постковид синдромда нейротрансмиссия бузилишларининг хусусиятларини аниқлашга имкон берди, хусусан, патологик жараён асосан ГАМКергик, опиоид, серотонинергик нейромедиатор тизимларини қамраб олиши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган анъанавий ва замонавий иммунокимёвий ва статистик усуллар асосида асаб тизими нейромедиатор тизими бузилишларини баҳолашнинг ўзига хослиги, олинган натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначалар профилини ўрганиш орқали COVID-19дан кейинги кечки неврологик асоратларни эрта ташхислаш ва башоратлаш имконияти исботланганлиги, COVID-19 билан боғлиқ марказий асаб тизимининг шикастланишларида нейротрансмиссия бузилишларининг ўзига хос хусусиятлари кўрсатилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти COVID-19 ўтказган инсонлар қонидаги IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначалар профилини таҳлил қилиш коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини энг эрта босқичда ташхислаш, беморда фаол субклиник нейродегенератив жараённинг мавжудлиги ёки йўқлигини аниқлаш, клиник белгиларнинг қайтар нейродисфункция ёки/ва нейродеструктив жараён билан боғлиқлигини фарқлаш имконини беради, нейротрансмиттерлар дисбалансининг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал превентив нейротроп терапия тактикасини асослаш ҳамда нисбатан оғир когнитив ва психо-эмоционал бузилишларнинг ривожланиш

хавфини камайтиришга йўналтирилган профилактик чораларни танлашга ёрдам берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 билан боғлиқ марказий асаб тизимининг зарарланишида нейромедиатор тизимлари фаолияти бузилишининг хусусиятларини аниқлаш, ҳамда постковид синдромининг клиник-неврологик белгилари билан нейроиммунологик ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: COVID-19 ўтказган инсонларда нейроспецифик оксиллар (NF-200, GFAP, S100 β , MBP, VGCC)га қарши IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначалар профилидаги ўзгаришлар фаол нейродегенератив жараёни эрта ташхислаш, постковид неврологик бузилишларнинг тикланиш даражасини прогнозлаш ва нейротроп терапияни танлашда аҳамиятли эканлиги асосланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 21 ноябрда 8н-р/1305-сон билан тасдиқланган «COVID-19 билан асоцирланган марказий асаб тизими зарарланишини клиник-лаборатор ташхислаш» ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8н-р/1373-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини нейротроп аутоантитаначалар ёрдамида прогнозлаш» номли услубий тавсияномалари мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 1-сон оилавий поликлиникаси бўйича 14.10.2023 йилдаги 6-сон, Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 2-сон оилавий поликлиникаси бўйича 03.01.2024 йилдаги 11-сон ҳамда Чирчиқ шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 25.06.2024 йилдаги 7-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 15 январдаги 11/09-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* жорий қилинган тадқиқот натижалари COVID-19 ўтказган инсонларда кечки неврологик асоратлар ривожланишини эрта ташхислаш ва прогнозлаш, шунингдек, нейродегенератив жараённинг хусусиятини ҳисобга олган ҳолда даволашни оптималлаштиришга йўналтирилган. Бундай ёндашув COVID-19 ўтказган инсонларнинг когнитив салоҳиятини сақлаб қолиш, руҳий-эмоционал ҳолатини яхшилаш, ақлий меҳнат самарадорлигини оширишга ёрдам беради, ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 312500 сўм бюджет маблағлари постковид синдромли беморларда ҳар бир алоҳида ҳолатда фаол нейродегенератив жараённинг мавжудлиги фактини аниқлаган ҳолда нейротроп терапияни асослаш орқали нисбатан оғирроқ асоратлар ривожланишининг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: COVID-19 ўтказган инсонларда ацетилхолин рецепторлари, глутамат рецепторлари, дофамин рецепторлари, серотонин рецепторлари, ГАМК рецепторлари, опиат μ -рецепторлари ва β -эндорфинга қарши IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначалар профилидаги

Ўзгаришлар нейромедиатор тизимларни дисфункциясини аниқлаш ва нейромедиаторлар дисбалансининг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал даволаш тактикасини танлашда аҳамиятли эканлиги асосланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 21 ноябрда 8н-р/1305-сон билан тасдиқланган «COVID-19 билан асоцирланган марказий асаб тизими зарарланишини клиник-лаборатор ташхислаш» ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8н-р/1373-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини нейротроп аутоантитаначалар ёрдамида прогнослаш» номли услубий тавсияномалари мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 1-сон оилавий поликлиникаси бўйича 14.10.2023 йилдаги 6-сон, Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 2-сон оилавий поликлиникаси бўйича 03.01.2024 йилдаги 11-сон ҳамда Чирчиқ шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 25.06.2024 йилдаги 7-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 15 январдаги 11/09-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* жорий қилинган тадқиқот натижалари COVID-19 ўтказган инсонларда кечки неврологик асоратлар ривожланишини эрта ташхислаш ва прогнослаш, шунингдек, нейромедиатор тизимлари дисбаланси хусусиятини ҳисобга олган ҳолда даволашни оптималлаштиришга йўналтирилган. Бундай ёндашув COVID-19 ўтказган инсонларнинг когнитив салоҳиятини сақлаб қолиш, руҳий-эмоционал ҳолатини яхшилаш, ақлий меҳнат самарадорлигини оширишга ёрдам беради, ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 312500 сўм бюджет маблағлари постковид синдромли беморларда нейромедиаторлар дисбалансининг индивидуал хусусиятларини инобатга олган ҳолда превентив даволаш тактикасини тўғри танлаш орқали янада оғирроқ асоратлар ривожланишининг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: COVID-19 ўтказган инсонларда когнитив бузилишлар ва анти-NF200 аутоантитаначаларнинг қон зардобидидаги миқдорининг аномал ўзгариши, шунингдек, патологик чарчоқ ва ГАМК рецепторларига нисбатан аутоантитаначаларнинг қон зардобидидаги миқдорининг аномал ўзгариши ўртасида сезиларли мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 21 ноябрда 8н-р/1305-сон билан тасдиқланган «COVID-19 билан асоцирланган марказий асаб тизими зарарланишини клиник-лаборатор ташхислаш» ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8н-р/1373-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини нейротроп аутоантитаначалар ёрдамида прогнослаш» номли услубий тавсияномалари мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 1-сон оилавий

поликлиникаси бўйича 14.10.2023 йилдаги 6-сон, Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 2-сон оилавий поликлиникаси бўйича 03.01.2024 йилдаги 11-сон ҳамда Чирчиқ шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 25.06.2024 йилдаги 7-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 15 январдаги 11/09-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* жорий қилинган тадқиқот натижалари COVID-19 ўтказган инсонларда кечки неврологик асоратлар ривожланишини эрта ташхислаш ва прогнозлаш, шунингдек, даволашни оптималлаштиришга йўналтирилган. Бундай ёндашув COVID-19 ўтказган инсонларнинг когнитив салоҳиятини сақлаб қолиш, рухий-эмоционал ҳолатини яхшилаш, ақлий меҳнат самарадорлигини оширишга ёрдам беради, ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 312500 сўм бюджет маблағлари COVID-19 ўтказган инсонларда клиник ва иммунологик ўзгаришлар ўртасида аниқланган боғлиқликларга асосланиб ушбу клиник симптомларнинг тикланиш даражасини уларнинг қайтар нейродисфункция ёки нейродеструктив жараён туфайли келиб чиққанлигига қараб прогнозлаш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини эрта ташхислашда нейротроп аутоантитаначалар профилини текшириш усулининг юқори сезгирлиги (86%) исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 21 ноябрда 8н-р/1305-сон билан тасдиқланган «COVID-19 билан ассоцирланган марказий асаб тизими зарарланишини клиник-лаборатор ташхислаш» ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фан ва таълим бошқармаси томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8н-р/1373-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекциясининг кечки неврологик асоратларини нейротроп аутоантитаначалар ёрдамида прогнозлаш» номли услубий тавсияномалари мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 1-сон оилавий поликлиникаси бўйича 14.10.2023 йилдаги 6-сон, Тошкент вилояти Чирчиқ шаҳар 2-сон оилавий поликлиникаси бўйича 03.01.2024 йилдаги 11-сон ҳамда Чирчиқ шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 25.06.2024 йилдаги 7-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 15 январдаги 11/09-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* жорий қилинган тадқиқот натижалари COVID-19 ўтказган инсонларда кечки неврологик асоратлар ривожланишини эрта ташхислаш ва прогнозлаш, шунингдек, даволашни оптималлаштиришга йўналтирилган. Бундай ёндашув COVID-19 ўтказган инсонларнинг когнитив салоҳиятини сақлаб қолиш, рухий-эмоционал ҳолатини яхшилаш, ақлий меҳнат самарадорлигини оширишга ёрдам беради, ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 312500 сўм бюджет маблағлари нейротроп аутоантитаначалар профилларини таҳлил қилиш орқали коронавирус

инфекциясининг кечки неврологик асоратларини эрта ташхислаш, ҳамда оғирроқ даражадаги когнитив ва руҳий-эмоционал бузилишлар ривожланиш хавфини камайтириш учун профилактика чораларини тўғри танлаш натижасида иқтисод қилинади.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**COVID-19 кечки неврологик асоратларини эрта ташхислаш имкониятлари (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган **биринчи бобида** COVID-19 билан боғлиқ неврологик бузилишларни иммунокимёвий ташхислаш бўйича илмий маълумотлар келтирилган, постковид неврологик асоратлар ривожланишининг патогенетик механизмларини очиқ бериш бўйича ўрганилаётган муаммонинг ҳозирги ҳолати таҳлил қилинган. Келтирилган барча адабиёт маълумотлари умумлаштирилган, тизимлаштирилган, ҳал этилиши лозим бўлган долзарб масалалар кўриб чиқилган. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида ушбу муаммо бўйича ҳал қилинмаган вазифалар аниқланган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган **иккинчи бобида** ўрганилаётган материал ва қўлланилган тадқиқот усуллари умумий тавсифи берилган. Тадқиқот замонавий иммунокимёвий ва нейропсихологик усулларга асосланган. Тадқиқот 2021-2024 йилларда Тошкент тиббиёт академияси маслаҳат поликлиникаси ва кўп тармоқли клиникасининг неврология бўлимида ўтказилди. Иммунокимёвий текширувлар Тошкент шаҳридаги «Medical care service» клиник-диагностика лабораториясида «Иммункулус» (Москва, РФ)

тиббий тадқиқот маркази ходимларининг масофадан маслаҳатлашуви остида ўтказилди.

Жами 21 ёшдан 74 ёшгача бўлган 107 нафар катта ёшли беморлар текширилди. Асосий гуруҳни анамнезида COVID-19 ўтказган (COVID-19 ўткир босқичи бошланганидан 12 ҳафтадан 12 ойгача бўлган даврда) ва COVID-19дан кейин узоқ муддатли аломатларга эга бўлган (постковид синдроми бўлган) 77 нафар бемор ташкил этди. Назорат гуруҳини аввал COVID-19 ташхиси қўйилмаган ва COVID-19 га қарши эмланмаган (серонегатив) 30 нафар соғлом инсонлар ташкил этди.

Асосий гуруҳда беморларнинг ўртача ёши $37,4 \pm 1,7$ ёшни, назорат гуруҳида $36,2 \pm 1,3$ ёшни ташкил этди. Беморларни ёши бўйича тақсимлаш ЖССТ (2023) бўйича амалга оширилди. Асосий гуруҳдаги беморлар учта ёш гуруҳига мансуб эди: ёшлар (18-44 ёш) – 57та (74,0%), ўрта ёшлилар (45-59 ёш) – 11та (14,3%) ва кекса ёшдагилар (60-74 ёш) – 9та (11,7%).

Асосий гуруҳда эркаклар 32 нафарни (41,6%, ўртача ёш – $35,2 \pm 2,6$), аёллар эса 45 нафарни (58,4%, ўртача ёш – $38,9 \pm 2,1$) ташкил этди. Назорат гуруҳида эркаклар 12 нафарни (40%), аёллар 18 нафарни (60%) ташкил этди. Текширилган постковид синдромли беморларнинг ёшига қараб жинсини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ёш эркаклар ва аёллар мос равишда 25та (32,5%) ва 32та (41,5%), ўрта ёшлилар – 4та (5,2%) ва 7та (9,1%), кексалар – 3та (3,9%) ва 6та (7,8%) эди.

COVID-19 ташхиси SARS-CoV-2 га ижобий лаборатория тести (бурун-ҳалқум ва оғиз-ҳалқумдан олинган суртма бўйича) ва/ёки компьютер томографияси (КТ) текшируви натижаларига кўра вирусли пневмония белгилари асосида қўйилган. Ўтказилган COVID-19 нинг оғирлик даражаси КТ натижалари бўйича ўпканинг шикастланиш фоизи асосида аниқланган: КТ-1 (25% гача), КТ-2 (50% гача), КТ-3 (75% гача), КТ-4 (75% ва ундан ортиқ). Асосий гуруҳдаги беморларнинг 45,4% COVID-19нинг ўткир босқичини енгил шаклда ўтказган ва 48,1% беморлар COVID-19нинг ўткир босқичини ўртача оғирликда ўтказган.

Тадқиқот натижаларининг ишончли бўлиши учун қўшимча истисно мезонларига риоя қилинди: а) ўткир цереброваскуляр касалликлар, ўткир энцефалит ва энцефаломиелит, ўткир демиелинизацияловчи жараёнлар, нейродегенератив касалликларнинг бошланиши, тутқаноқ синдроми каби COVID-19 неврологик асоратлари бўлган беморлар; б) COVID-19 дан олдин неврологик ва руҳий бузилишларнинг мавжудлиги; в) асаб тизимига салбий таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ўткир ва сурункали соматик ва эндокрин касалликларнинг анамнезда ўтказилганлиги ёки ҳозирда мавжудлиги; г) текширув даврида хансираш мавжудлиги; д) тадқиқот вақтида кортикостероидлар, антигистамин, диуретик, уйқу дори воситалари билан даволаниш.

Клиник текширув умумий қабул қилинган усул бўйича ўтказилди. Текширув давомида барча беморларнинг шикоятлари, анамнези батафсил тўпланди, COVID-19 ўткир даврининг кечиши ва ковиддан кейинги даврнинг

ўзига хос хусусиятлари ретроспектив таҳлил қилинди, неврологик ва умумий соматик ҳолат баҳоланди. Барча беморларнинг нейрпсихологик тавсифи ягона сўровномага бирлаштирилган «SAGE» тести, «HADS» шкаласи ва «FAS» шкаласи бўйича баҳоланди. «SAGE» (Self-Administered Gerocognitive Exam) тести когнитив бузилишларни аниқлаш учун, «HADS» (Hospital Anxiety and Depression Scale) шкаласи депрессия ва хавотирни аниқлаш учун, «FAS» (Fatigue Assessment Scale) чарчокни баҳолаш учун ишлатилади.

Асосий гуруҳдаги 29 беморда (ўртача ёши $38,2 \pm 2,7$ ёш, эркаклар 48,3%, аёллар 51,7%) нейротроп аутоантитаначаларнинг зардобдаги нисбий миқдорлари таҳлил қилинди. Назорат гуруҳи сифатида иммунокимёвий таҳлил учун пандемиядан олдинги даврда «Иммункулус» тиббий тадқиқот марказида профилактик мақсадда текширилган 100 нафар амалий соғлом инсонлар (ўртача ёши $32,9 \pm 9$ ёш) қон зардоби намуналарида аниқланган нейротроп аутоантитаначалар профиллари олинди (В.А.Орлова, И.И.Михайлова, В.Л.Минутко, А.В.Симонова, 2015 // Социальная и клиническая психиатрия, т.25 №4, 47-бет, жадвал №1). Параллел равишда иммунофермент анализаторида «ЭЛИ-Нейро-Тест» усули ёрдамида, худди шу номли «Иммункулус» тиббий тадқиқот марказида ишлаб чиқарилган таҳлил-тўпламидан фойдаланиб (Москва, Россия Федерацияси, рег. уд. № ФСР 2009/04554, 23.03.2009й.) IgG синфига мансуб 12 турдаги нейротроп аутоантитаначаларнинг қон зардобдаги миқдорлари текширилди. Тадқиқотлар ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига мувофиқ қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил (ИФА) усулини қўллаган ҳолда ўтказилди. «ЭЛИ-Нейро-Тест» усули ёрдамида асаб тизимининг 12 та аутоантигенларига: нейрофиламентар омил (NF200), глиал фибрилляр кислотали оқсил (GFAP), S100 оқсили, миелиннинг асосли оқсили (MBP), вольтажга боғлиқ кальций каналлари оқсили (VGCC), Н-холинорецепторлар (Chol-R), глутамат рецепторлари (Glu-R), ГАМК рецепторлари (GABA-R), дофамин рецепторлари (DA-R), серотонин рецепторлари (5-HT-R), опиат μ -рецепторлари (μ -OR) ва β -эндорфин (β -end)га қарши йўналтирилган IgG синфига мансуб нейротроп аутоантитаначаларнинг индивидуал профиллари текширилди. Олинган маълумотлар статистик таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган беморларда нейротроп аутоантитаначалар профилларини таҳлил қилиш натижалари» деб номланган **учинчи бобида** иммунокимёвий тадқиқотлар натижалари келтирилган, нейротроп аутоантитаначалар профилларини текшириш натижаларини талқин қилишнинг хусусиятлари, усулнинг диагностик афзалликлари, шунингдек, постковид синдромли беморлар иммунограммасининг ўзига хос хусусиятлари муҳокама қилинган.

Бизнинг тадқиқотимизда постковид синдромли беморлардан олиб текширилган 29 та қон зардоби намуналаридан фақат 4 тасида (13,8%) нейротроп аутоантитаначаларнинг нормал профили мавжуд эди. Ўрганилган намуналарнинг аксарияти – 25 (86,2%) нейротроп аутоантитаначаларнинг патологик профилларини намоён қилди (1-жадвал).

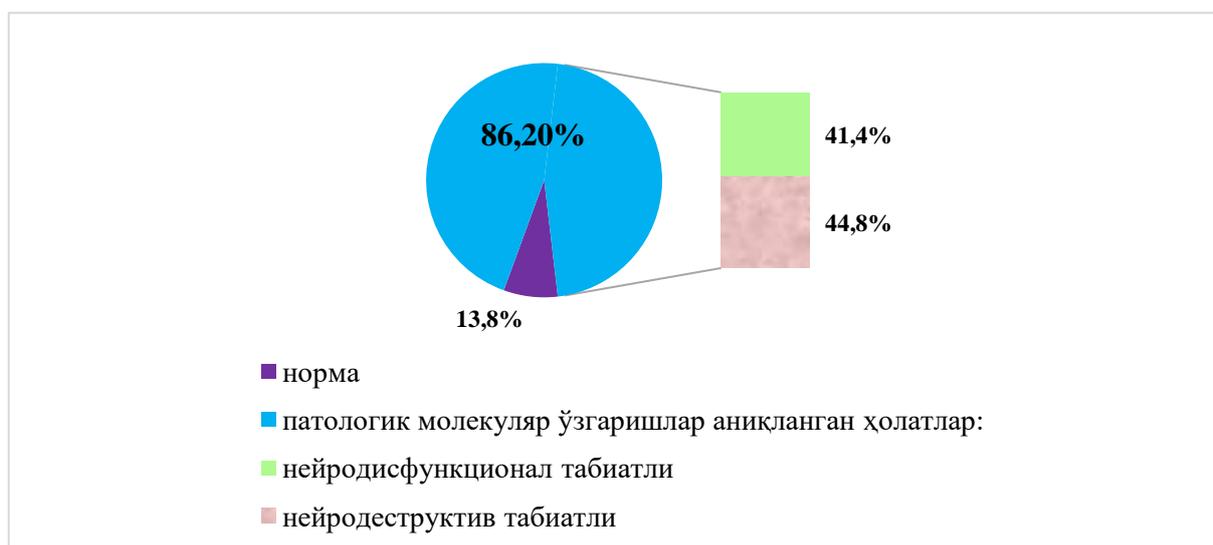
Иммунокимёвий таҳлил натижалари

Нейротроп аутоантитаначалар профиллари характери:	Асосий гуруҳ, n=29	Назорат гуруҳи, n=100
Нормал	13,8%	
Патологик, хусусан қуйидаги ўзгаришлар топилди:	86,2%	
ГАМКергик тизимдаги ўзгаришлар	58,62%	1%
опиат тизимидаги ўзгаришлар	37,93%	-
астроцитар глиоз белгилари (анти-GFAP)	24,14%	3%
аксонопатия белгилари (анти-NF200)	20,69%	3%
серотонинергик тизимдаги ўзгаришлар	20,69%	3%
холинергик тизимдаги ўзгаришлар	13,8%	5%
миелинга қарши жараён (анти-MBP)	10,34%	0%
NMDA-рецепторлар тизимидаги, глутаматергик тизимдаги ўзгаришлар	6,9%	2%
нерв-мушак контактлари тизимидаги ўзгаришлар (анти-VGCC)	3,45%	4%
дофаминергик тизимдаги ўзгаришлар	3,45%	2%
ОПВ инфекцияси билан боғлиқ эмоционал ҳолат регуляцияси бузилиши белгилари (анти-S100)	3,45%	5%

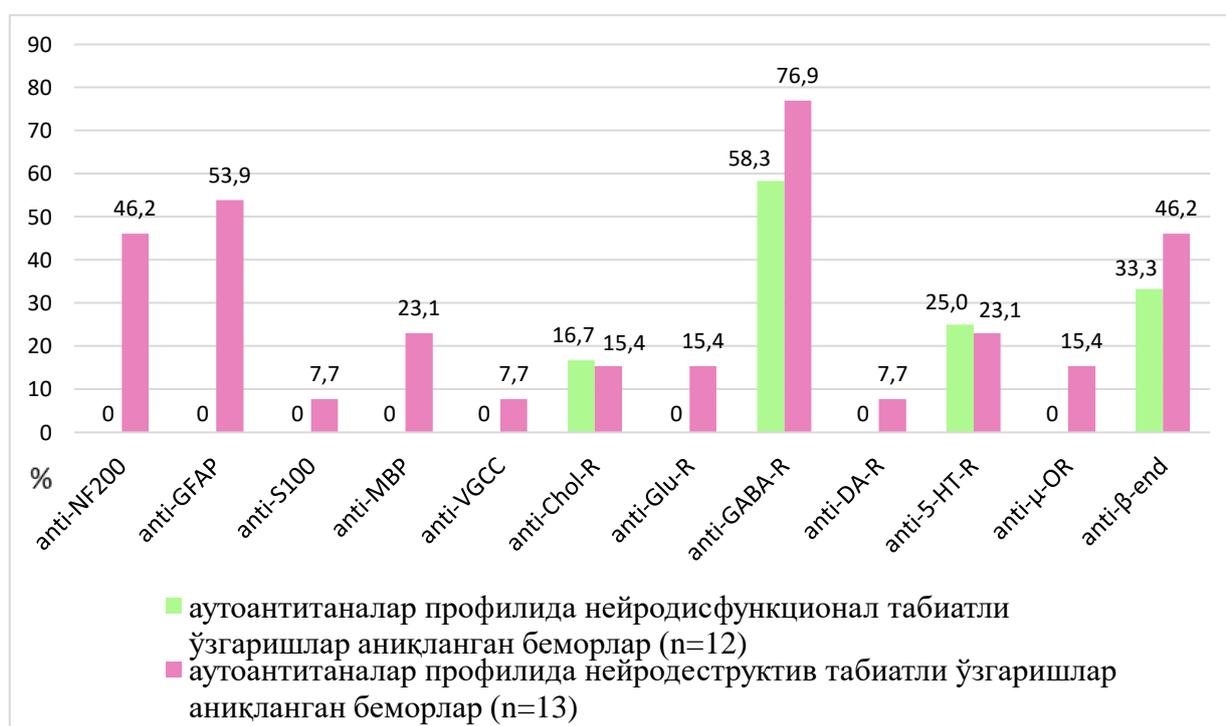
ГАМКергик тизим дисфункциясини акс эттирувчи патологик иммунологик ўзгаришлар энг кўп (58,6% ҳолатларда) кузатилди. Шунингдек, COVID-19 ўтказган беморларда опиоид (37,9% ҳолатларда), серотонинергик (20,7% ҳолатларда), холинергик (13,8% ҳолатларда) нейромедиатор тизимлар зарарланишининг нейроиммунологик белгилари, аксонал зарарланиш (20,7% ҳолатларда), демиелинизация (10,3% ҳолатларда) ва реактив астроглиоз (24,1% ҳолатларда) маркерлари аниқланди.

Аёллар қон зардобининг 14та (93,3%) ва эркеклар қон зардобининг 11та (78,6%) текширилган намуналарида нейротроп аутоантитаналарнинг патологик профиллари намоён бўлди. Аёллар орасида асаб тизимининг қуйидаги аутоантигенлари: NF200, серотонин рецепторлари ва Н-холинорецепторларга нисбатан юқори иммунореактивлик сезиларли даражада кўпроқ учради.

Нейротроп аутоантитаначаларнинг патологик профиллари аниқланган 25 та қон зардоби намуналаридан 12 таси (41,4%) нейродисфункционал характердаги патологик жараён белгиларини намоён қилди ва 13 таси (44,8%) фаол нейродеструктив жараён мавжудлигини кўрсатди (1- ва 2-расмлар).



1-расм. Постковид синдромли беморларда ЭЛИ-Нейро-Тест текшируви натижалари.



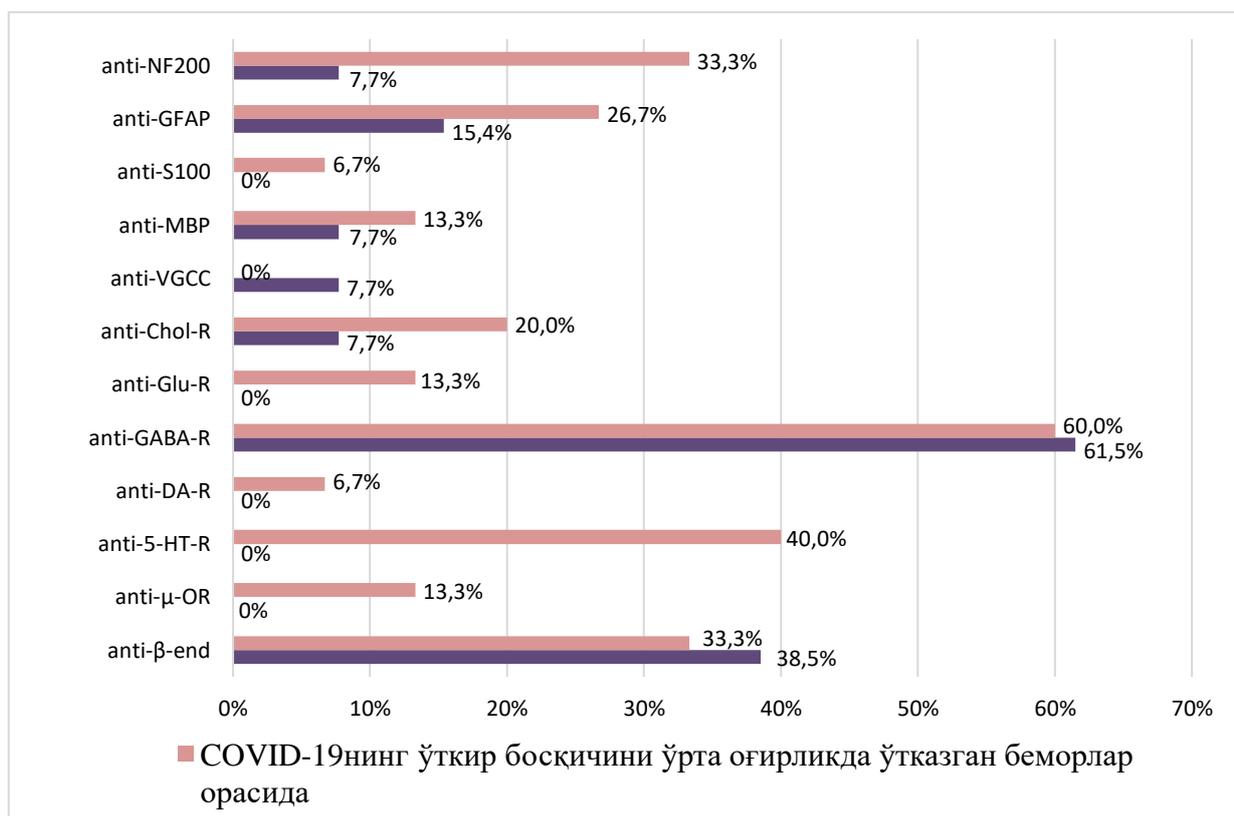
2-расм. Постковид синдромли беморларда патологик жараён табиатига боғлиқ ҳолда нейротроп аутоантитаначаларнинг зардобдаги нисбий миқдорлари патологик силжишларининг учраш частоталари.

COVID-19нинг ўткир босқичини енгил шаклда ўтказган беморлар орасида (n=13) нейротроп аутоантитаначаларнинг нормал профиллари частотаси 23,1%, аномал ўзгарган профиллар частотаси эса 76,9% ни ташкил этди, улардан патологик жараённинг табиати бўйича иммунограммалар

46,2% ҳолларда нейродисфункционал жараённи акс эттирди ва 30,8% ҳолларда нейродеструктив жараён мавжудлигини кўрсатди.

COVID-19нинг ўткир босқичини ўрта оғирликда ўтказган беморлар орасида (n=15) нейротроп аутоантитаналарнинг нормал профиллари частотаси атиги 6,7% ни, аномал ўзгарган профиллар частотаси эса 93,3% ни ташкил этди, улар орасида патологик жараённинг табиати бўйича иммунограммалар 40% ҳолларда нейродисфункционал жараён белгиларини ва 53,3% ҳолларда фаол нейродеструктив жараён кечаётганлиги белгиларини кўрсатди.

Ўтказилган COVID-19 ўткир босқичининг оғирлик даражасига қараб нейротроп аутоантитаналарнинг бутун спектри бўйича қон зардобидаги нисбий миқдорларининг патологик силжишлари учраш частотаси 3-расмда келтирилган.

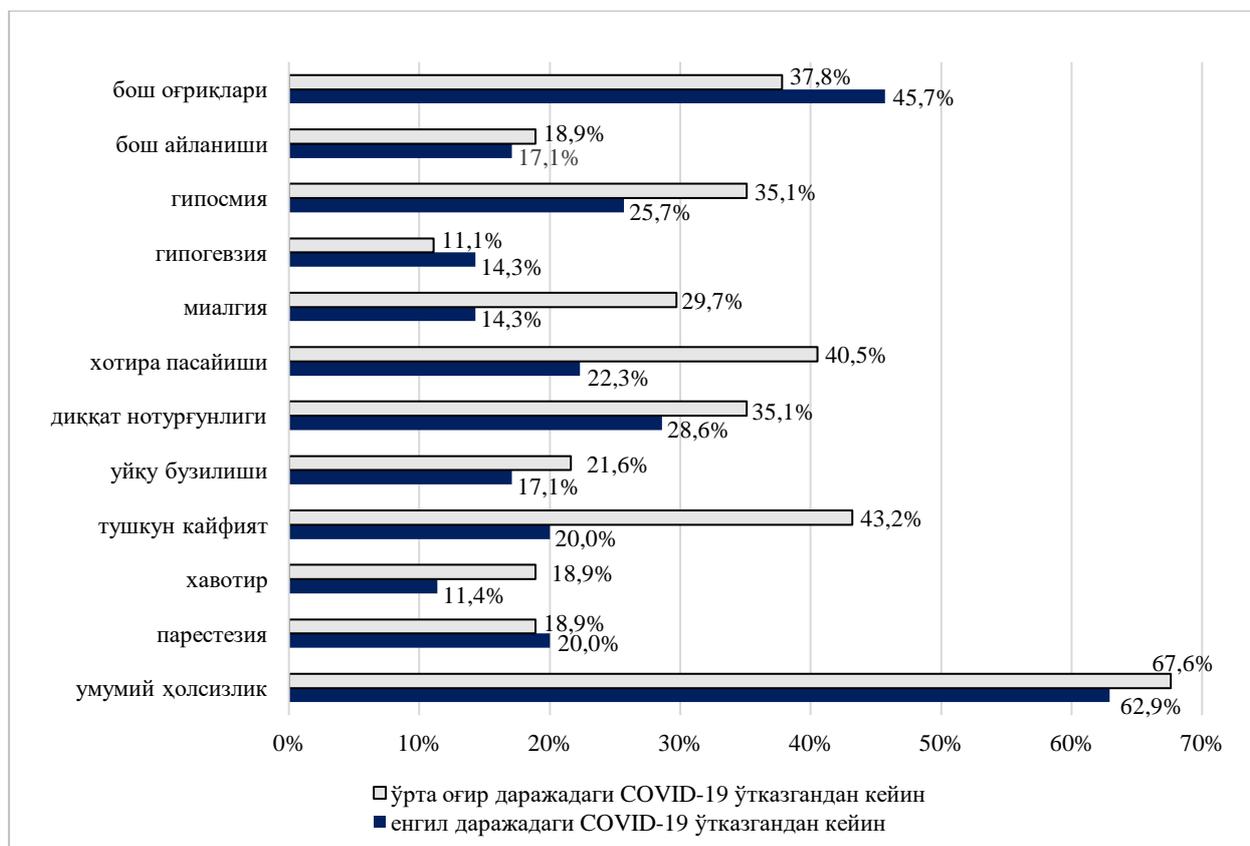


3-расм. COVID-19 ўткир босқичининг оғирлик даражасига қараб нейротроп аутоантитаналарнинг бутун спектри бўйича аномал ўзгаришларнинг учраш частоталари.

Диссертациянинг «Постковид синдромли беморларнинг клиник-неврологик ва нейропсихологик тавсифи, клиник ва нейроиммунологик кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобда постковид синдромли беморларни клиник-неврологик ва нейропсихологик текшириш натижалари, клиник-неврологик ва нейроиммунологик

ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлиги, юқори эҳтимолий патогенетик механизмлар ва уларнинг муҳокамаси келтирилган.

Асосий гуруҳдаги постковид синдромли беморлар кўпинча умумий ҳолсизлик ва тез чарчаш (64,9% ҳолларда), бош оғриғи (41,6% ҳолларда), тушкун кайфият ва хавотир (мос равишда 32,5% ва 18,2% ҳолларда), диққатнинг сустлиги ва хотиранинг пасайиши (31,2% ҳолларда), хид ва таъм сезишнинг бузилиши (28,6% ва 10,4% ҳолларда), мушаклардаги оғриқлар (23,4% ҳолларда), уйқу бузилиши (22,1% ҳолларда), оёқ-қўллар увишиши (19,5% ҳолларда), тик турган ҳолатда юзага келадиган бош айланишига (19,5% ҳолларда) шикоят қилишди.



4-расм. COVID-19 ўткир даврining оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда COVID-19дан кейинги даврда симптомларнинг учраш частоталари.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг шикоятлари частотаси ўтказилган COVID-19нинг оғирлигига қараб бироз фарқ қилди (4-расм). Постковид даврда COVID-19нинг енгил даражасини ўтказган беморларга нисбатан ўткир COVID-19ни ўрта оғирлик даражасида ўтказган беморларда миалгия, хотиранинг пасайиши ва депрессив кайфият каби белгилар тахминан икки баравар кўпроқ қайд этилди, шу билан бирга, SARS-CoV-2 вирусининг бевосита нейропатик таъсири билан боғлиқ аломатлар (гипосмия, гипогевзия) ушбу беморлар орасида учраш частотаси бўйича сезиларли даражада фарқ қилмади.

Постковид синдромли беморлар гуруҳидаги эркаклар ва аёллар орасида баъзи шикоятларнинг учраш частоталари сезиларли фарқ қилди. Аёллар эркакларга нисбатан бош оғриғи, тизимсиз бош айланиши, ортостатик ҳолатда ўзини нохуш ҳис этиш каби сиғимли томирлар дисфункцияси билан боғлиқ аломатларга кўпроқ шикоят қилишди. Эҳтимол, бу аёлларнинг жинсий гормонлари таъсири туфайли веноз тизимнинг аввалдан тонуси нисбатан паст бўлиши фонида COVID-19дан кейинги тизимли суст яллиғланиш таъсирида тизимли веноз дисфункциянинг яққолроқ намоён бўлиши билан боғлиқдир.

Беморларнинг неврологик статуси бош мия нервлари нейропатияси, марказий мотонейрон томонидан орқа мия мотонейронларига тормозловчи таъсирнинг симметрик ўртача пасайиши, координатор тизимнинг енгил дисфункцияси, вегетатив дисрегуляция билан тавсифланади. Шу ўринда айтиш мумкинки, бош мия нервлари нейропатиясидан ташқари, аниқланган бошқа барча неврологик симптомлар носпецифик бўлиб, уларнинг пайдо бўлишини тизимли субклиник яллиғланиш ва у билан боғлиқ тизимли веноз дистония билан изоҳлаш мумкин.

Жадвал 2

Постковид синдромли беморларнинг нейропсихологик тавсифи

Нейропсихологик бузилишларнинг учраш частоталари	Когнитив бузилишлар («SAGE» тести бўйича)		Рухий-эмоционал бузилишлар («HADS» шкаласи бўйича)		Патологик чарчок («FAS» шкаласи бўйича)
	енгил когнитив бузилишлар	яққол когнитив бузилишлар	хавотир	депрессия	
Асосий гуруҳдаги жами беморлар орасида	26%	23,4%	13%	11,7%	35,1%
хусусан:	49,4%				
эркаклар орасида	21,9%	18,8%	12,5%	6,3%	34,4%
	40,7%				
аёллар орасида	28,9%	26,7%	13,3%	15,6%	35,6%
	55,6%				
COVID-19ни енгил даражада ўтказган беморлар орасида	28,6%	17,1%	8,6%	8,6%	25,7%
	45,7%				
COVID-19ни ўрта оғирликда ўтказган беморлар орасида	27%	27%	13,5%	13,5%	45,9%
	54%				

Нейропсихологик текширув шуни кўрсатдики (2-жадвал), хавотир ва депрессия COVID-19ни ўртача оғирлик даражасида ўтказган беморларда касалликнинг ўткир босқичини енгил шаклда ўтказган беморларга нисбатан кўпроқ қайд этилди. Шунингдек, COVID-19дан кейинги даврда аёллар ўртасида депрессия эркак беморларга нисбатан 2 барабар кўпроқ учраши кузатилди. «FAS» шкаласи бўйича ҳам постковид даврда патологик чарчокнинг учраш частотаси ўткир COVID-19ни ўрта оғирликда ўтказган беморларда касалликнинг ўткир босқичини енгил шаклда ўтказган беморларга нисбатан деярли 2 баробар юқори эканлиги постковид даврда патологик чарчокнинг ривожланишида тизимли яллиғланишнинг патогенетик ролини яна бир бор кўрсатади.

Шундай қилиб, постковид синдромли беморларда клиник-неврологик текширувда SARS-CoV-2 вирусининг нейропатик таъсири билан боғлиқ симптомлар ва умумий яллиғланиш фонида ривожланган носпецифик аломатлар аниқланди. Аёл беморларда эркакларга нисбатан ва ўртача оғирликдаги ўткир COVID-19 ўтказган беморлар орасида енгил ўткир COVID-19 ўтказган беморларга нисбатан постковид неврологик симптомлар нисбатан кўпроқ қайд этилди. Постковид синдроми бўлган беморларнинг ярмида нейропсихологик текширувда когнитив бузилишлар аниқланди, улар асосан диққатнинг бузилиши ва қисқа муддатли хотиранинг пасайиши билан тавсифланади, ҳамда беморларнинг учдан бир қисмида патологик чарчок таъхисланди.

Шунингдек, қуйидаги кўрсаткичлар ўртасида ишончли ($p \leq 0,05$) мусбат корреляцион боғланишлар аниқланди: 1) когнитив бузилишлар («SAGE» тести бўйича) ва NF200га қарши аутоантитаначалар нисбий миқдорининг аномал ўзгаришлари ўртасида $\phi=0,53$; 2) депрессия («HADS» шкаласи бўйича) ва серотонин рецепторларига қарши аутоантитаначалар нисбий миқдорининг аномал ўзгаришлари ўртасида $\phi=0,44$; 3) патологик чарчок («FAS» шкаласи бўйича) ва МВРга қарши аутоантитаначалар нисбий миқдорининг аномал ўзгаришлари ўртасида $\phi=0,43$; 4) патологик чарчок («FAS» шкаласи бўйича) ва ГАМК рецепторларига қарши аутоантитаначалар нисбий миқдорининг аномал ўзгаришлари ўртасида $\phi=0,51$.

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 фонида ривожланган марказий асаб тизими зарарланишида нейромедиатор тизимлари фаолияти бузилишининг аҳамияти» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси юзасидан ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. COVID-19нинг енгил ва ўртача оғирлик даражасини ўтказган постковид синдромли беморларда табиий нейротроп аутоантитаначалар профилларини текширганда аксонал зарарланиш (анти-NF200 – 20,7% ҳолларда), демиелинизация (анти- МВР – 10,3% ҳолларда) ва реактив астроглиоз (анти- GFAP – 24,1% ҳолларда) маркерлари сезиларли даражада

тез-тез ($p \leq 0,05$) аниқланади.

2. COVID-19нинг энгил ва ўртача оғирлик даражасини ўтказган постковид синдромли беморларда табиий нейротроп аутоантитаначалар профилларини текширганда ГАМКергик тизим (58,6% ҳолларда), опиоид тизими (37,9% ҳолларда), серотонинергик тизим (20,7% ҳолларда) ва холинергик тизим (13,8% ҳолларда) дисфункциясининг иммунокимёвий белгилари сезиларли даражада тез-тез ($p \leq 0,05$) аниқланади, бунда қон зардобида NF200га қарши аутоантитаначаларнинг аномал ўзгариши аниқланган барча ҳолатларда ГАМК рецепторларига қарши аутоантитаначалар даражасининг ошиши ҳам биргаликда кузатилади.

3. COVID-19нинг энгил ва ўртача оғирлик даражасини ўтказган постковид синдромли беморларда нейрнопсихологик текширувда когнитив бузилишлар (49,4% ҳолларда, «SAGE» тести бўйича), хавотир ва депрессия («HADS» шкаласи бўйича мос равишда 13% ва 11,7% ҳолларда), ҳамда патологик чарчоқ (35,1% ҳолларда, «FAS» шкаласи бўйича) сезиларли даражада тез-тез ($p \leq 0,05$) аниқланади, бунда беморларнинг учдан бир қисми ўзларида когнитив етишмовчилик мавжудлигини субъектив сезмайдилар, аёл жинсидаги беморларда эркакларга нисбатан, шунингдек, COVID-19нинг ўртача оғирлик даражасини ўтказган беморларда COVID-19нинг энгил шаклини ўтказганларга нисбатан постковид неврологик аломатлар ва нейротроп аутоантитаначалар профилидаги ўзгаришлар нисбатан кўпроқ кузатилади.

4. COVID-19нинг энгил ва ўртача оғирлик даражасини ўтказган постковид синдромли беморларда нейроиммунологик ўзгаришлар ва нейрнопсихологик тест натижалари ўзаро таққосланганда: когнитив бузилишлар ва NF200га қарши аутоантитаначалар аномал ўзгариши ўртасида $\phi=0,53$; депрессия ва серотонин рецепторларига қарши аутоантитаначалар аномал ўзгариши ўртасида $\phi=0,44$; патологик чарчоқ ва МВРга қарши аутоантитаначалар аномал ўзгариши ўртасида $\phi=0,43$; ҳамда патологик чарчоқ ва ГАМК рецепторларига қарши аутоантитаначалар аномал ўзгариши ўртасида $\phi=0,51$ ишончли ($p \leq 0,05$) мусбат корреляцион боғланишлар аниқланади.

5. Нейротроп аутоантитаначалар профилини таҳлил қилиш усули постковид синдромли беморларда нейроиммунологик ўзгаришларни аниқлашда юқори сезувчанликка (86,2%) эга бўлиб, янги коронавирус инфекциясининг узок муддатли неврологик асоратларини эрта босқичларда ташхислаш имконини беради: нейродеструктив (44,8% ҳолатда кузатилади) ва нейродисфункционал ўзгаришлар (41,4% ҳолатда кузатилади) аниқланади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ВАХОБОВА НИГИНА АНОРБЕКОВНА

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ
В РАЗВИТИИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**03.00.01 – Биохимия
14.00.13 – Неврология**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.2.PhD/Tib1846.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научные руководители:

Иноятова Фируза Хидоятовна

доктор биологических наук, профессор

Рахматуллаева Гулнора Кутпитдиновна

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Хайбулина Зарина Руслановна

доктор медицинских наук, доцент

Аликулова Нигора Абдукадыровна

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025г. в ____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, 2, Ташкенская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____) (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, 2, Ташкенская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1-этаж, кабинет 7. Тел./факс: (+99871) 150-78-14).

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

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе
Научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе
Научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

М.Ж. Аллаева

Председатель разового научного семинара при разовом
научном совете на основе Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. SARS-CoV-2 все ещё широко циркулирует среди населения мира, и каждое новое или повторное заражение, даже в случаях асимптомного инфицирования или инфекции лёгкой степени тяжести, связано с риском развития серьёзных долгосрочных неврологических последствий. Такие симптомы как усталость, трудности с мышлением и концентрацией внимания, нарушения сна, депрессия и тревожность при постковидном синдроме в среднем продолжаются 4-9 месяцев, а «...примерно у 15 из каждых 100 человек с постковидным синдромом симптомы сохраняются более 12 месяцев...»¹, что приводит к снижению производительности труда и качества жизни пациентов. Поэтому постковидный синдром является одной из актуальных для изучения проблем современной медицины.

Во всём мире проводится ряд научных исследований по изучению механизмов развития отдаленных осложнений COVID-19, ранней диагностике и профилактике поздних неврологических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, а также совершенствованию тактики лечения пациентов с постковидным синдромом. В связи с этим особое научное и практическое значение приобретают исследования, направленные на изучение профилей нейротропных аутоантител у постковидных пациентов с использованием современных технологий, разработку критериев ранней диагностики поздних неврологических расстройств после COVID-19 и оценку эффективности их применения.

В нашей стране реализуются последовательные меры по развитию медицинской отрасли, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая раннюю диагностику и оптимизацию лечебных мероприятий на основе углубленного анализа механизмов развития постковидного синдрома. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, направленные на определение роли нарушений нейромедиаторных систем при COVID-19 ассоциированных поражениях центральной нервной системы с помощью изучения профилей нейротропных аутоантител, выявление взаимосвязи между нейроиммунологическими изменениями и клинико-неврологическими проявлениями постковидного синдрома.

¹Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604-1615. doi:10.1001/jama.2022.18931.

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

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3925 от 30 августа 2018 года «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению», №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», №ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Распространённость, доминирующие факторы риска, симптоматика, патогенез постковидного синдрома, молекулярные механизмы поражения нервной системы при постковидном синдроме изучаются как зарубежными, так и отечественными учёными, разрабатываются методы ранней диагностики и прогнозирования постковидных долгосрочных осложнений, а также основные принципы лечения данной патологии. Согласно данным эпидемиологических наблюдений, в начале пандемии распространённость постковидных симптомов среди перенесших COVID-19 достигала 10-20%, а в последующий период по мере возникновения менее опасных штаммов SARS-CoV-2 частота случаев снизилась до 6% (Carod-Artal F.J., 2021; Wulf Hanson S., Abbafati C., 2022; O'Mahoney L.L., Routen A., 2023; Путилина М.В., Мутовина З.Ю., 2022). Женский пол, пожилой возраст, курение, избыточный вес или ожирение, повторное инфицирование, тяжесть перенесенной COVID-19 и длительность госпитализации указываются как факторы риска развития постковидного синдрома (Tsampasian V., Elghazaly H., 2023; Асфандиярова Н.С., 2021). Большинство учёных сходятся во мнении, что патогенез постковидного синдрома состоит в развитии мультиорганного поражения в результате длительной персистенции в организме SARS-CoV-2, аутоиммунных реакций низкой интенсивности, дисфункции эндотелия, нарушений в системе гемостаза, системного вялотекущего воспаления (Davis H.E., McCorkell L., 2023; Guo Y., Zhang Y., 2023; Oronsky B., Larson C., 2023; Perumal R., Shunmugam L., 2023; Song W.J., Hui C.K.M., 2021; Благова О.В., Коган Е.А., 2021). Не смотря на полисистемность проявлений, у

подавляющего большинства пациентов преобладают неврологические симптомы (Natarajan A., Shetty A., 2023; Theoharides T.C., Cholevas C., 2021; Renaud-Charest O., Lui L.M., 2021; Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., 2022; Медведев В.Э., Фролова В.И., 2021; Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И., 2022; Трисветова Е.Л., 2022). Изучена клинико-функциональная характеристика постковидного периода (Лещенко И.В., Глушкова Т.В., 2022). Разработан опросник по проведению скрининга постковидных симптомов при углубленной диспансеризации (Чучалин А.Г., Аметов А.С., 2021). Предложены ряд терапевтических подходов (Greenhalgh T., Knight M., 2020; Bonilla N., Peluso M.J., 2023; Есин Р.Г., Хайруллин И.З., 2022) и профилактических мер (Качковский М.А., 2021), рассмотрены возможности реабилитации постковидных пациентов (Бахарева О.Н., Бахарев С.А., 2021).

В Узбекистане неврологические последствия COVID-19 изучены рядом отечественных учёных (Гафуров Б.Г., Мамаджонова Т.Т., 2022; Туйчиев Л.Н., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К., 2021; Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., 2023; Рахматуллаева Г.Қ., Якубова М.М., 2021; Рахимбаева Г.С., Шодиев У.Д., 2021; Маджидова Ё.Н., Ахмеджанова З.Б., 2023; Ахророва Ш.Б., Нуруллаев Н.Н., 2021; Усманова К.У., Абидова М.А., 2022; Хайдарова Д.К., Сафаров К.К., 2021; Эргашев А.Д., Ибодуллаев З.Р., 2021), однако нейроиммунологические изменения и дисбаланс нейромедиаторных систем при постковидном синдроме не изучены.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о значительной распространённости постковидных неврологических осложнений. Данная проблема имеет важное медико-социальное значение. Несмотря на применение разнообразных методов диагностики заболеваний нервной системы, эффективность их остаётся низкой в плане ранней диагностики долгосрочных неврологических последствий COVID-19, что обуславливает необходимость внедрения в практику новых высокоэффективных диагностических тестов и определения основных маркерных молекул характерных для постковидных неврологических нарушений.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 011800232 в рамках темы «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекции» (2019-2022гг.).

Цель исследования: определить особенности нарушений нейромедиаторных систем при COVID-19 ассоциированных поражениях центральной нервной системы, и оценить взаимосвязь между нейроиммунологическими изменениями и клинико-неврологическими проявлениями постковидного синдрома.

Задачи исследования:

определить относительные содержания нейротропных аутоантител класса IgG к нейроспецифическим белкам: нейрофиламентарному фактору (NF-200), глиальному фибриллярному кислом протеину (GFAP), белку S100 β , основному белку миелина (MBP) и белку потенциалзависимых кальциевых каналов (VGCC) в сыворотке крови лиц, перенесших COVID-19;

определить относительные сывороточные уровни аутоантител класса IgG к ацетилхолиновым, глутаматным, ГАМК-рецепторам, дофаминовым, серотониновым, опиатным μ -рецепторам и β -эндорфину у лиц, перенесших COVID-19;

определить клинические особенности неврологических расстройств, на основе стандартизированных опросников оценить когнитивные нарушения, тревогу и депрессию, а также патологическую утомляемость у пациентов, перенесших COVID-19;

оценить взаимосвязь между характером изменений профилей нейротропных аутоантител и клинико-неврологическими проявлениями у пациентов, перенесших COVID-19.

Объектом исследования стали 77 пациентов, перенёсших в анамнезе COVID-19 (в период от 12 недель до 12 месяцев с момента начала острой стадии COVID-19) и имеющих длительные симптомы после COVID-19 (постковидный синдром), проходившие обследование в консультативной поликлинике многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2021-2024 годах, контрольную группу составили 30 здоровых пациентов без предшествующего диагноза COVID-19 (серонегативные, не вакцинированные).

Предметом исследования взяты особенности клинико-неврологического и нейропсихологического статуса пациентов, иммунохимические показатели сыворотки периферической крови пациентов.

Методы исследования: клинико-неврологическое обследование, нейропсихологические тесты (тест «SAGE», шкала «HADS», шкала «FAS»), специальный метод исследования – иммунохимический анализ профилей естественных нейротропных аутоантител класса IgG, а также статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована значимость изменений профилей нейротропных аутоантител класса IgG к нейроспецифическим белкам (NF-200, GFAP, S100 β , MBP, VGCC) в ранней диагностике активного нейродегенеративного процесса у постковидных пациентов, прогнозировании степени обратимости постковидных неврологических симптомов и обосновании нейротропной терапии;

обосновано значение изменений профилей нейротропных аутоантител класса IgG к ацетилхолиновым, глутаматным, дофаминовым, серотониновым, ГАМК-рецепторам, опиатным μ -рецепторам и β -эндорфину в выявлении дисфункции нейромедиаторных систем у постковидных

пациентов и при выборе оптимальной тактики коррекции дисбаланса нейромедиаторов;

выявлены значимые положительные корреляционные взаимосвязи между когнитивными нарушениями и наличием аномальных изменений в сывороточных содержаниях анти-NF200 аутоантител, а также между патологической утомляемостью и аномальными изменениями сывороточных содержаний аутоантител к ГАМК-рецепторам у лиц, перенесших COVID-19;

доказана высокая чувствительность (86%) метода исследования профилей нейротропных аутоантител в ранней диагностике долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проведенные исследования позволили выяснить тонкие молекулярные механизмы поражения различных структур нервной системы у лиц, перенесших COVID-19, в частности было выявлено, что при постковидном синдроме нейродегенеративный процесс в основном характеризуется аксонопатией и реактивным астроглиозом;

проведенные исследования позволили выяснить особенности нарушений нейротрансмиссии при постковидных отсроченных неврологических расстройствах, в частности было установлено, что при постковидном синдроме в патологический процесс вовлекаются преимущественно ГАМКергическая, опиоидная, серотонинергическая нейромедиаторные системы.

Достоверность результатов исследования основана на применении в работе теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, спецификой оценки нарушений нейромедиаторных систем нервной системы на основе иммунохимических и статистических методов исследования, сопоставлением с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты утверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказана возможность ранней диагностики и прогнозирования постковидных долгосрочных неврологических осложнений исследованием профилей нейротропных аутоантител класса IgG, показаны особенности нарушения нейротрансмиссии при COVID-19 ассоциированных поражениях центральной нервной системы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что анализ профилей нейротропных аутоантител класса IgG у людей, перенесших COVID-19, позволяет диагностировать долгосрочные неврологические последствия коронавирусной инфекции на самом раннем этапе, даёт возможность установить факт наличия или отсутствия у пациента активно протекающего субклинического нейродегенеративного процесса, предоставляет возможность дифференцировать патогенетическую

обусловленность клинической симптоматики обратимой нейродисфункцией или/и нейродеструктивным процессом, помогает обосновать тактику персонализированной превентивной нейротропной терапии с учётом индивидуальных особенностей дисбаланса нейромедиаторов и подобрать профилактические меры, направленные на снижение риска развития более тяжёлых когнитивных и психо-эмоциональных расстройств.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по определению особенностей нарушений нейромедиаторных систем при COVID-19 ассоциированных поражениях центральной нервной системы, и оценки взаимосвязи между нейроиммунологическими изменениями и клинико-неврологическими проявлениями постковидного синдрома:

первая научная новизна: обоснованность значимости изменений профилей нейротропных аутоантител класса IgG к нейроспецифическим белкам (NF-200, GFAP, S100β, MBP, VGCC) в ранней диагностике активного нейродегенеративного процесса у постковидных пациентов, прогнозировании степени обратимости постковидных неврологических симптомов и обосновании нейротропной терапии, предложения по внедрению данной научной новизны включены в содержание методических рекомендаций «Клинико-лабораторная диагностика COVID-19 ассоциированных поражений центральной нервной системы» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1305 от 21 ноября 2022 года и «Прогнозирование долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции с помощью нейротропных аутоантител» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1373 от 24 ноября 2022 года. Данное предложение внедрено в практику приказом №6 семейной поликлиники №1 города Чирчик Ташкентской области от 14.10.2023 года, а также приказом №11 семейной поликлиники №2 города Чирчик Ташкентской области от 03.01.2024 года, и также приказом №7 Чирчикского городского медицинского объединения от 25.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан №11/09 от 15 января 2025 года). *Социальная эффективность:* Внедрённые результаты исследования направлены на раннюю диагностику и прогнозирование развития поздних неврологических осложнений у лиц, перенесших COVID-19, а также оптимизацию лечения с учётом характера нейродегенеративного процесса. Такой подход способствует сохранению когнитивных способностей, улучшению психо-эмоционального состояния, повышению эффективности умственного труда, положительно влияет на качество жизни людей, перенесших COVID-19. *Экономическая эффективность:* 312500 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономится в результате предотвращения развития более тяжёлых осложнений за счёт

выявления в каждом конкретном случае факта наличия активного нейродегенеративного процесса при обосновании нейротропной терапии у пациентов с постковидным синдромом;

вторая научная новизна: обоснованность значения изменений профилей нейротропных аутоантител класса IgG к ацетилхолиновым, глутаматным, дофаминовым, серотониновым, ГАМК-рецепторам, опиатным μ -рецепторам и β -эндорфину в выявлении дисфункции нейромедиаторных систем у постковидных пациентов и при выборе оптимальной тактики коррекции дисбаланса нейромедиаторов, предложения по внедрению данной научной новизны включены в содержание методических рекомендаций «Клинико-лабораторная диагностика COVID-19 ассоциированных поражений центральной нервной системы» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1305 от 21 ноября 2022 года и «Прогнозирование долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции с помощью нейротропных аутоантител» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1373 от 24 ноября 2022 года. Данное предложение внедрено в практику приказом №6 семейной поликлиники №1 города Чирчик Ташкентской области от 14.10.2023 года, а также приказом №11 семейной поликлиники №2 города Чирчик Ташкентской области от 03.01.2024 года, и также приказом №7 Чирчикского городского медицинского объединения от 25.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан №11/09 от 15 января 2025 года). *Социальная эффективность:* Внедрённые результаты исследования направлены на раннюю диагностику и прогнозирование поздних неврологических осложнений у лиц, перенесших COVID-19, а также оптимизацию лечения с учётом характера дисбаланса нейромедиаторных систем. Такой подход способствует сохранению когнитивных способностей, улучшению психо-эмоционального состояния, повышению эффективности умственного труда, благотворно влияет на качество жизни людей, перенесших COVID-19. *Экономическая эффективность:* 312500 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономится в результате предотвращения развития более тяжёлых осложнений за счёт правильного выбора тактики персонализированного превентивного лечения с учётом индивидуальных особенностей дисбаланса нейромедиаторов;

третья научная новизна: выявленность значимых положительных корреляционных взаимосвязей между когнитивными нарушениями и наличием аномальных изменений в сывороточных содержаниях анти-NF200 аутоантител, а также между патологической утомляемостью и аномальными изменениями сывороточных содержаний аутоантител к ГАМК-рецепторам у лиц, перенесших COVID-19, предложения по внедрению данной научной новизны включены в содержание методических рекомендаций «Клинико-

лабораторная диагностика COVID-19 ассоциированных поражений центральной нервной системы» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1305 от 21 ноября 2022 года и «Прогнозирование долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции с помощью нейротропных аутоантител» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1373 от 24 ноября 2022 года. Данное предложение внедрено в практику приказом №6 семейной поликлиники №1 города Чирчик Ташкентской области от 14.10.2023 года, а также приказом №11 семейной поликлиники №2 города Чирчик Ташкентской области от 03.01.2024 года, и также приказом №7 Чирчикского городского медицинского объединения от 25.06.2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан №11/09 от 15 января 2025 года).

Социальная эффективность: Внедрённые результаты исследования направлены на раннюю диагностику и прогнозирование поздних неврологических осложнений у лиц, перенесших COVID-19, а также оптимизирование лечения. Такой подход способствует сохранению когнитивных способностей, улучшению психо-эмоционального состояния, повышению эффективности умственного труда и качества жизни людей, перенесших COVID-19.

Экономическая эффективность: 312500 сумов бюджетных средств, расходуемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономится в результате прогнозирования степени восстановления клинических симптомов в зависимости от их обусловленности обратимой нейродисфункцией или нейродеструктивным процессом, основываясь на выявленных взаимосвязях между клиническими и иммунологическими проявлениями у лиц, перенесших COVID-19;

четвёртая научная новизна: доказанность высокой чувствительности (86%) метода исследования профилей нейротропных аутоантител в ранней диагностике долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции, предложения по внедрению данной научной новизны включены в содержание методических рекомендаций «Клинико-лабораторная диагностика COVID-19 ассоциированных поражений центральной нервной системы» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1305 от 21 ноября 2022 года и «Прогнозирование долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции с помощью нейротропных аутоантител» – утверждено Управлением науки и образования Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1373 от 24 ноября 2022 года. Данное предложение внедрено в практику приказом №6 семейной поликлиники №1 города Чирчик Ташкентской области от 14.10.2023 года, а также приказом №11 семейной поликлиники №2 города Чирчик Ташкентской области от 03.01.2024 года, и также приказом №7 Чирчикского городского медицинского объединения от 25.06.2024 года (заключение

Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан №11/09 от 15 января 2025 года). *Социальная эффективность*: Внедрённые результаты исследования направлены на раннюю диагностику и прогнозирование поздних неврологических осложнений у лиц, перенесших COVID-19, а также оптимизирование лечения. Такой подход способствует сохранению когнитивных способностей, улучшению психо-эмоционального состояния, повышению эффективности умственного труда, благотворно влияет на качество жизни людей, перенесших COVID-19. *Экономическая эффективность*: 312500 сумов бюджетных средств, расходуемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономится в результате ранней диагностики поздних неврологических осложнений коронавирусной инфекции проведением исследования профилей нейротропных аутоантител и правильного подбора профилактических мер для снижения риска развития более тяжелых когнитивных и психо-эмоциональных расстройств.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 13 научных работ, из них 4 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 1 в международной научных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, представлены объект и предмет исследования, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, предоставлена информация по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Возможности ранней диагностики отсроченных неврологических осложнений COVID-19 (обзор литературы)», представлена научная информация про иммунохимическую диагностику COVID-19 обусловленных неврологических расстройств, проанализирована современное состояние изучаемой проблемы по раскрытию патогенетических механизмов развития постковидных неврологических расстройств. Все, приведенные в работе литературные данные, обобщены, систематизированы и изучены. Рассмотрены актуальные

вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе диссертации «Характеристика клинического материала и методы исследования» дана общая характеристика исследуемого материала и применённых методов исследования. Исследование основано на современных иммунохимических и нейропсихологических методах. Исследование проводилось на базе консультативной поликлиники и отделения Неврологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с 2021-2024 гг. Иммунохимические исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории «Medical care service» в Ташкенте при дистанционном консультировании сотрудников Медицинского Исследовательского Центра (МИЦ) «Иммункулус» (Москва, РФ).

Всего обследовано 107 взрослых пациентов, в возрасте от 21 до 74 лет. Основную группу составили 77 пациентов, перенёвших в анамнезе COVID-19 (в период от 12 недель до 12 месяцев с момента начала острой стадии COVID-19) и имеющих длительные симптомы после COVID-19 (постковидный синдром). Контрольную группу составили 30 здоровых пациентов без предшествующего диагноза COVID-19 и не привитых от COVID-19 (серонегативные).

В основной группе средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 1,7$ лет, в контрольной – $36,2 \pm 1,3$. Распределение пациентов по возрасту проводили согласно ВОЗ (2023). В основной группе обследованные пациенты были трёх возрастных групп: в молодом возрасте (18-44 лет) были 57 (74,0%) пациентов, в среднем возрасте (45-59 лет) были 11 (14,3%) пациентов и в пожилом возрасте (60-74 лет) – 9 (11,7%) пациентов.

В основной группе мужчины составили 32 человек (41,6%, средний возраст – $35,2 \pm 2,6$ лет), а женщины – 45 человек (58,4%, средний возраст – $38,9 \pm 2,1$ лет). В контрольной группе мужчины составили 12 человек (40%), женщины – 18 человек (60%). Анализ пола обследованных постковидных больных в зависимости от возраста показал, что мужчин и женщин молодого возраста было 25 (32,5%) и 32 (41,5%), среднего возраста – 4 (5,2%) и 7 (9,1%), пожилого возраста – 3 (3,9%) и 6 (7,8%), соответственно.

Диагноз перенесенного COVID-19 устанавливали на основании положительного лабораторного теста на SARS-CoV-2 (по мазку из носоглотки и ротоглотки) и/или по признакам вирусной пневмонии по результатам компьютерной томографии (КТ). Тяжесть перенесенного COVID-19 определяли на основании процента поражения лёгких по результатам КТ: КТ-1 (до 25%), КТ-2 (до 50%), КТ-3 (до 75%), КТ-4 (75% и более). 45,4% пациентов из основной группы перенесли острую стадию COVID-19 в лёгкой форме и 48,1% пациентов перенесли средней тяжести COVID-19.

Для достоверности результатов исследования соблюдались дополнительные критерии исключения: а) пациенты с неврологическими

осложнениями COVID-19 такими, как острые цереброваскулярные катастрофы, острый энцефалит и энцефаломиелит, острые демиелинизирующие процессы, дебют нейродегенеративных заболеваний, судорожный синдром; б) наличие неврологических и психических расстройств до COVID-19; в) наличие предшествующего диагноза хронических или текущего диагноза острых и хронических соматических и эндокринных заболеваний, которые могут потенциально негативно влиять на нервную систему; г) наличие одышки на момент обследования; д) лечение кортикостероидами, антигистаминными, мочегонными, снотворными препаратами на момент исследования.

Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике. У всех пациентов в ходе обследования были подробно собраны жалобы, анамнез, проведён ретроспективный анализ течения острого периода COVID-19 и особенностей постковидного периода, оценка неврологического и общесоматического статуса. Нейропсихологическая характеристика всех пациентов оценивалась по тесту «SAGE», шкале «HADS» и по шкале «FAS», которые были объединены в единый опросник. Тест «SAGE» (Self-Administered Gerocognitive Exam) используется для выявления когнитивных нарушений, шкала «HADS» (Hospital Anxiety and Depression Scale) для определения депрессии и тревоги, а шкала «FAS» (Fatigue Assessment Scale) для оценки утомляемости.

У 29 пациентов (средний возраст $38,2 \pm 2,7$ лет, мужчины 48,3%, женщины 51,7%) из основной группы исследованы сывороточные содержания нейротропных аутоантител. В качестве контрольной группы для иммунохимического анализа были взяты профили нейротропных аутоантител 100 образцов сывороток практически здоровых взрослых лиц (средний возраст $32,9 \pm 9$ лет), проходивших профилактическое обследование в МИЦ «Иммункулус» в допандемийном периоде (В.А.Орлова, И.И.Михайлова, В.Л.Минутко, А.В.Симонова, 2015 // Социальная и клиническая психиатрия, т.25 №4, стр.47, таб.1). Параллельно определяли сывороточное содержание 12 разновидностей нейротропных аутоантител класса IgG с помощью метода «ЭЛИ-Нейро-Тест» на иммуноферментном анализаторе, используя одноимённые тест-наборы, производства Медицинского исследовательского центра «Иммункулус» (Москва, Российская Федерация, рег. уд. № ФСР 2009/04554 от 23.03.2009). Исследования проводили согласно инструкции производителя, применяя процедуры твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА). С помощью метода «ЭЛИ-Нейро-Тест» анализируются индивидуальные профили нейротропных аутоантител класса IgG, направленных к 12 аутоантигенам нервной системы: нейрофиламентарному фактору (NF200), глиальному фибриллярному кислом протеину (GFAP), белку S100, основному белку миелина (MBP), белку вольтажзависимых кальциевых каналов (VGCC), Н-холинорецепторам (Chol-R), рецепторам глутамата (Glu-R), ГАМК-рецепторам (GABA-R), дофаминовым рецепторам (DA-R), рецепторам серотонина (5-HT-R), опиатным μ -рецепторам (μ -OR) и β -эндорфину (β -end). Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу.

В третьей главе диссертации «Анализ результатов исследования профилей нейротропных аутоантител у пациентов, перенесших COVID-19» приведены результаты иммунохимических исследований, обсуждены особенности интерпретации результатов исследования профилей нейротропных аутоантител, диагностические преимущества метода, а также характерные особенности иммунограммы постковидных пациентов.

В нашем исследовании только 4 (13,8%) из 29 образцов исследованных сывороток крови постковидных пациентов имели нормальные профили нейротропных аутоантител. Большинство исследованных образцов – 25 (86,2%) проявили патологические профили нейротропных аутоантител (Табл. 1).

Таблица 1.

Результаты иммунохимического анализа

Характер профилей нейротропных аутоантител:	Основная группа, n=29	Контроль, n=100
Нормальный	13,8%	
Патологический, в частности признаки:	86,2%	
изменений в ГАМКергической системе	58,62%	1%
изменений в опиатной системе	37,93%	-
астроцитарного глиоза (анти-GFAP)	24,14%	3%
аксонопатии (анти-NF200)	20,69%	3%
изменений в серотонинергической системе	20,69%	3%
изменений в холинергической системе	13,8%	5%
антимиелинового процесса (анти-MBP)	10,34%	0%
изменений в системе NMDA-рецепторов, глутаматергической системе	6,9%	2%
изменений в системе нейро-мышечных контактов (анти-VGCC)	3,45%	4%
изменений в дофаминергической системе	3,45%	2%
изменений регуляции эмоционального статуса, ассоциированные с ВПЧ инфекцией (анти-S100)	3,45%	5%

Патологические иммунологические сдвиги, отражающие дисфункцию ГАМКергической системы наблюдались наиболее часто (в 58,6% случаев). Также у пациентов, перенесших COVID-19 выявляются нейроиммунологические признаки поражения опиоидной (в 37,9% случаев), серотонинергической (в 20,7% случаев), холинергической (в 13,8% случаев) нейромедиаторных систем, а также маркеры аксонального поражения (в 20,7% случаев), демиелинизации (в 10,3% случаев) и реактивного астроглиоза (в 24,1% случаев).

14 (93,3%) исследованных образцов сывороток крови женщин и 11 (78,6%) образцов сывороток крови мужчин проявили патологические профили нейротропных аутоантител. Среди женщин значительно чаще встречалась относительно повышенная иммунореактивность к следующим

аутоантигенам нервной системы: NF200, серотониновым и Н-холинорецепторам.

Из 25 образцов сывороток крови с патологическими профилями нейротропных аутоантител 12 образцов (41,4%) проявили признаки патологического процесса нейродисфункционального характера и 13 образцов (44,8%) свидетельствовали о наличии активного нейродеструктивного процесса (Рис. 1 и 2).

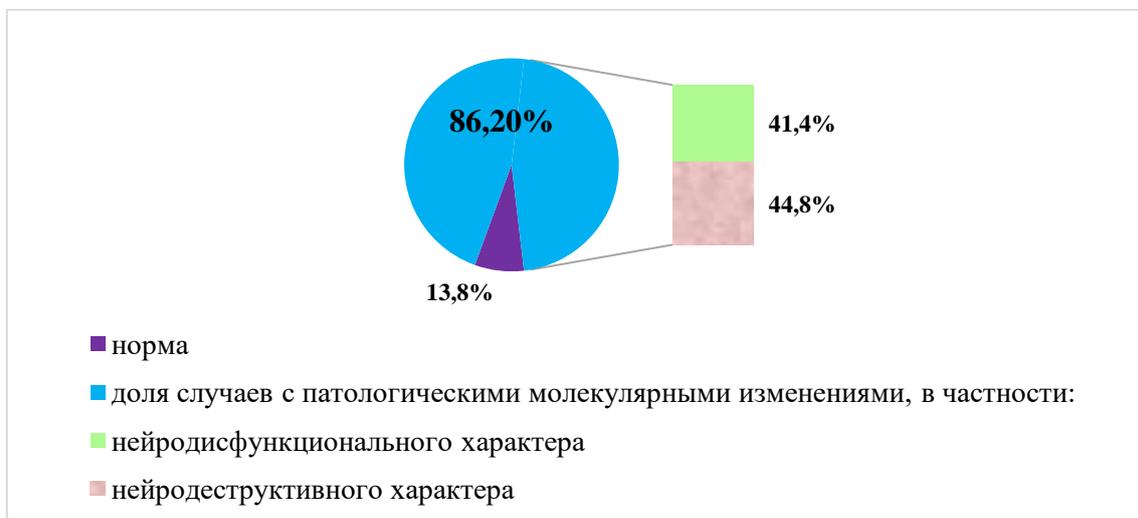


Рис. 1. Результаты исследования ЭЛИ-Нейро-Тест у постковидных пациентов.

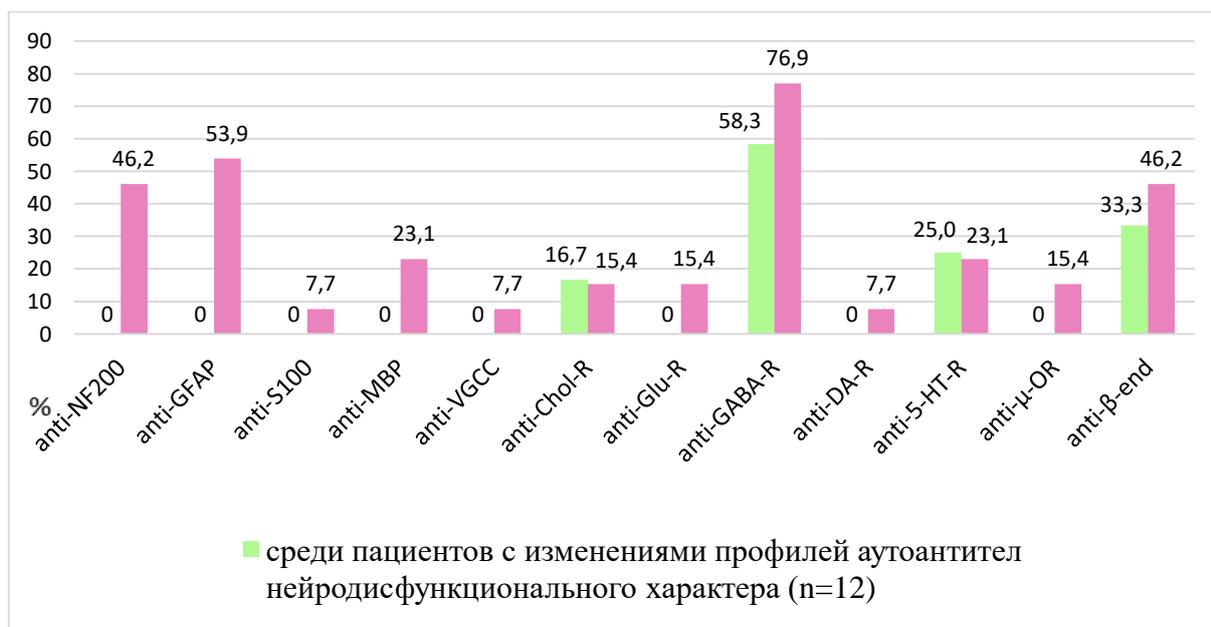


Рис. 2. Частоты встречаемости патологических сдвигов сывороточных содержаний нейротропных аутоантител у постковидных пациентов в зависимости от характера патологического процесса.

Среди пациентов, перенесших острую стадию COVID-19 в лёгкой форме (n=13), частота нормальных профилей нейротропных аутоантител составила 23,1%, а частота аномально изменённых профилей составила 76,9%, из них по характеру патологического процесса иммунограммы в 46,2% случаев отразили нейродисфункциональный процесс и в 30,8% случаев свидетельствовали о наличии нейродеструктивного процесса.

Среди пациентов, перенесших острую стадию COVID-19 средней тяжести (n=15), частота нормальных профилей нейротропных аутоантител составила всего 6,7%, а частота аномально изменённых профилей составила 93,3%, среди которых по характеру патологического процесса иммунограммы в 40% случаев показали признаки нейродисфункционального процесса и в 53,3% случаев продемонстрировали признаки наличия активного нейродеструктивного процесса.

Частоты встречаемости патологических сдвигов всего спектра сывороточного содержания нейротропных аутоантител в зависимости от тяжести перенесенной острой стадии COVID-19 представлены на рисунке 3.

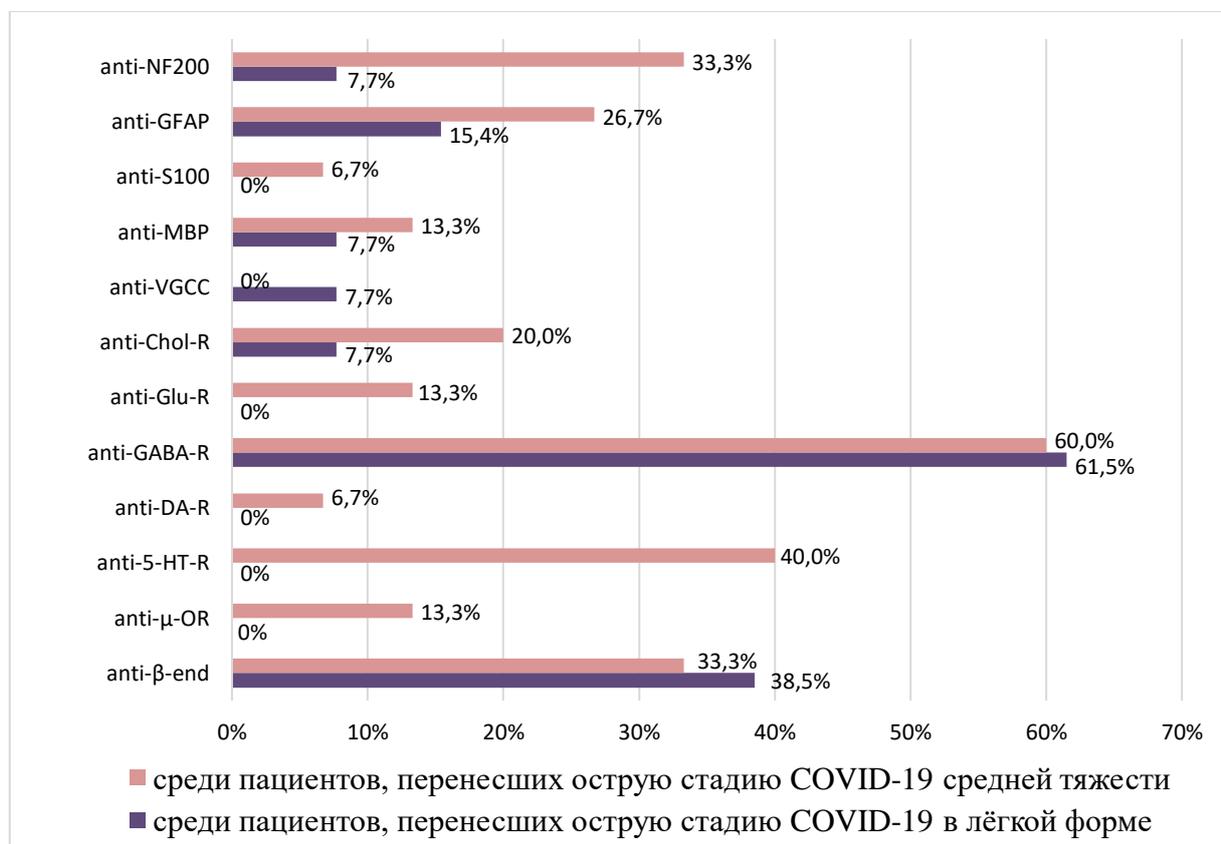


Рис. 3. Частоты встречаемости аномальных изменений всего спектра нейротропных аутоантител в зависимости от тяжести перенесенной острой стадии COVID-19.

В четверной главе диссертации «Клинико-неврологическая и нейропсихологическая характеристика постковидных пациентов, корреляция клинических и нейроиммунологических показателей»

приведены результаты клиничко-неврологического обследования и нейропсихологического тестирования постковидных пациентов, взаимосвязь клиничко-неврологических и нейроиммунологических изменений, возможные патогенетические механизмы и их обсуждение.

Постковидные пациенты из основной группы чаще всего предъявляли жалобы на общую слабость и быструю утомляемость (в 64,9% случаев), головные боли (в 41,6% случаев), снижение настроения и тревожность (в 32,5% и 18,2% случаев соответственно), неустойчивость внимания и снижение памяти (в 31,2% случаев), нарушения обоняния и вкусовой чувствительности (в 28,6% и 10,4% случаев соответственно), боли в мышцах (в 23,4% случаев), нарушение сна (в 22,1% случаев), чувство ползания мурашек в конечностях (в 19,5% случаев), головокружение (в 19,5% случаев) возникающее в положении стоя.

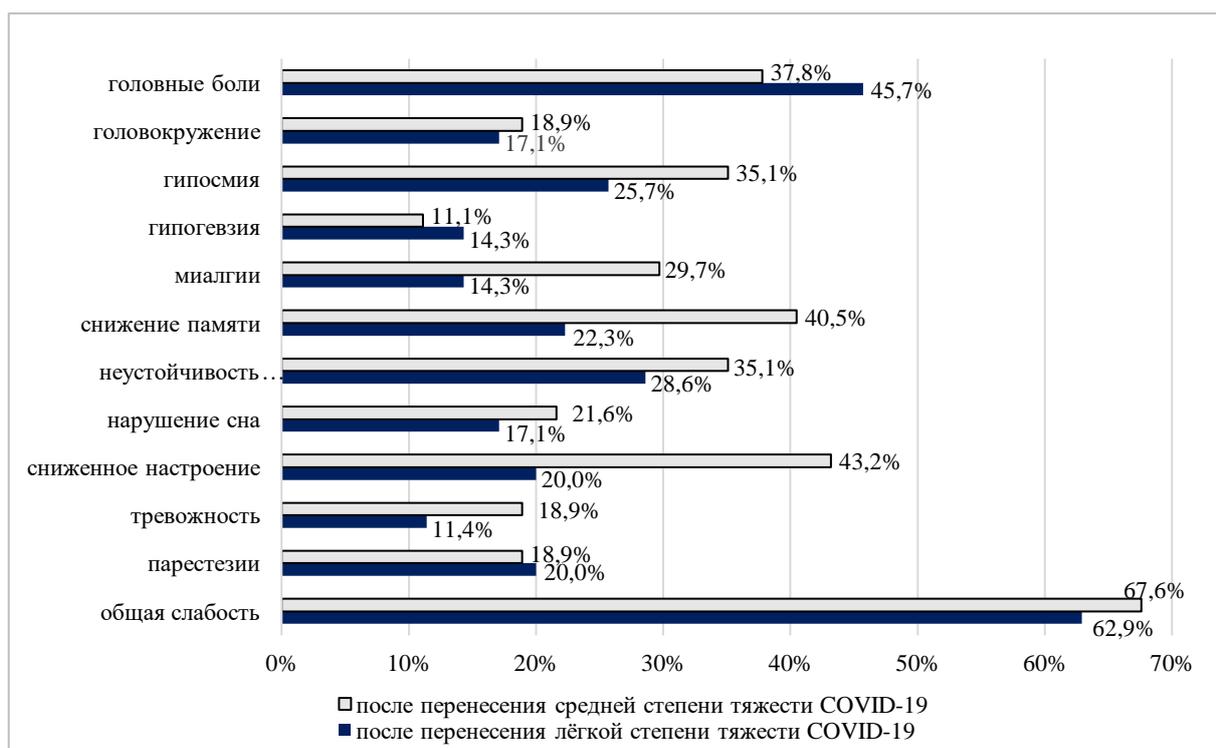


Рис. 4. Частоты встречаемости отдельных симптомов в постковидном периоде в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19.

Частоты жалоб пациентов основной группы в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 несколько различались (Рис. 4). У пациентов, перенесших острый COVID-19 средней степени тяжести относительно пациентов, перенесших легкой степени тяжести COVID-19 в постковидном периоде такие проявления, как миалгии, снижение памяти и депрессивное настроение, отмечались примерно в два раза чаще, а симптомы связанные с непосредственным нейротоксическим действием вируса SARS-CoV-2 (гипосмия, гипогевзия) по частоте встречаемости среди этих пациентов достоверно не различались.

Среди мужчин и женщин в группе постковидных пациентов частоты встречаемости некоторых жалоб значительно различались. Женщины по сравнению с мужчинами относительно чаще жаловались на симптомы, ассоциирующиеся с дисфункцией ёмкостных сосудов, такие, как головные боли, несистемное головокружение, ортостатическая непереносимость. Возможно это связано с исходно более слабым тонусом венозной системы у женщин из-за влияния женских половых гормонов, и таким образом, наслаиваясь на этот фон, системная венозная дисфункция обусловленная постковидным системным вялотекущим воспалением проявляется ярче именно у женщин.

Невростатус пациентов в целом характеризуется нейропатией черепномозговых нервов, симметричным умеренным снижением тормозящего действия со стороны центрального мотонейрона на мотонейроны спинного мозга, лёгкой дисфункцией координаторной системы, вегетативной дисрегуляцией. В данном контексте, кроме нейропатии черепномозговых нервов, все остальные выявленные неврологические симптомы являются неспецифическими и их возникновение можно объяснить системным субклиническим воспалительным фоном и связанной с этим системной венозной дистонией.

Таблица 2.

Нейропсихологическая характеристика постковидных пациентов

Частота встречаемости расстройств	Когнитивные нарушения (по результатам теста «SAGE»)		Психоэмоциональные расстройства (по шкале «HADS»)		Повышенная утомляемость (по шкале «FAS»)
	умеренные когнитивные нарушения	выраженные когнитивные нарушения	тревога	депрессия	
Среди всех пациентов основной группы	26%	23,4%	13%	11,7%	35,1%
	49,4%				
В частности:					
Среди мужчин	21,9%	18,8%	12,5%	6,3%	34,4%
	40,7%				
Среди женщин	28,9%	26,7%	13,3%	15,6%	35,6%
	55,6%				
Среди пациентов, перенесших COVID-19 в лёгкой форме	28,6%	17,1%	8,6%	8,6%	25,7%
	45,7%				
Среди пациентов, перенесших COVID-19 средней тяжести	27%	27%	13,5%	13,5%	45,9%
	54%				

Нейропсихологическое тестирование показало (Табл. 2), что тревога и депрессия относительно чаще отмечаются среди пациентов, перенесших средней тяжести COVID-19 по сравнению с пациентами, перенесшими острую стадию заболевания в лёгкой форме. Также, среди женщин в постковидном периоде частота встречаемости депрессии оказалась более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами мужского пола. По шкале «FAS» частота встречаемости патологической утомляемости в постковидном периоде также оказалась почти в 2 раза выше среди пациентов, перенесших острый COVID-19 средней тяжести по сравнению с пациентами, перенесшими острую стадию заболевания в лёгкой форме, что ещё раз показывает патогенетическую роль системного воспаления в развитии патологической утомляемости в постковидном периоде.

Таким образом, у постковидных пациентов при клинико-неврологическом обследовании выявляются симптомы связанные с нейропатическим действием вируса SARS-CoV-2 и неспецифические симптомы связанные с общим воспалительным фоном. У пациентов женского пола по сравнению с мужчинами и среди пациентов, перенесших острый COVID-19 средней тяжести по сравнению с пациентами, перенесшими острый COVID-19 в лёгкой форме относительно чаще отмечаются постковидные неврологические симптомы. У половины пациентов с постковидным синдромом при нейропсихологическом тестировании выявляются когнитивные нарушения, которые в основном характеризуются нарушением внимания и снижением краткосрочной памяти, и у трети пациентов диагностируется патологическая утомляемость.

Также были выявлены достоверные ($p \leq 0,05$) прямые корреляционные взаимосвязи между следующими показателями: 1) $r = 0,53$ между наличием когнитивных расстройств (по результатам теста «SAGE») и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к NF200; 2) $r = 0,44$ между наличием депрессии (по результатам теста по шкале «HADS») и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к серотониновым рецепторам; 3) $r = 0,43$ между наличием патологической усталости (по результатам исследования по шкале «FAS») и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к MBP; 4) $r = 0,51$ между наличием патологической утомляемости (по результатам исследования по шкале «FAS») и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к ГАМК-рецепторам.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему **«Роль нарушений нейромедиаторных систем в развитии COVID-19 ассоциированных поражений центральной нервной системы»** представлены следующие выводы:

1. У постковидных пациентов, перенесших COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, при исследовании профилей естественных нейротропных

аутоантител, достоверно часто ($p \leq 0,05$) выявляются маркеры аксонального поражения (анти-NF200 – в 20,7% случаев), демиелинизации (анти-MBP – в 10,3% случаев) и реактивного астроглиоза (анти-GFAP – в 24,1% случаев).

2. У постковидных пациентов, перенесших COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, при исследовании профилей естественных нейротропных аутоантител, достоверно часто ($p \leq 0,05$) выявляются иммунохимические признаки дисфункции ГАМКергической (в 58,6% случаев), опиоидной (в 37,9% случаев), серотонинергической (в 20,7% случаев) и холинергической (в 13,8% случаев) нейромедиаторных систем, при этом, во всех случаях с аномальным относительно СИР содержанием в сыворотке уровня аутоантител к NF200, отмечается также повышение уровня аутоантител против ГАМК рецепторов.

3. У постковидных пациентов, перенесших COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, при нейропсихологическом тестировании, достоверно часто ($p \leq 0,05$) выявляются когнитивные нарушения (в 49,4% случаев по результатам теста «SAGE»), тревога и депрессия (по шкале «HADS» в 13% и 11,7% случаев соответственно), а также патологическая утомляемость (в 35,1% случаев по шкале «FAS»), треть постковидных пациентов субъективно не замечают наличие когнитивного дефицита, у постковидных пациентов женского пола по сравнению с мужчинами, а также у перенесших средней степени тяжести COVID-19 по сравнению с перенесшими COVID-19 в лёгкой форме относительно чаще отмечаются постковидные неврологические симптомы и более выраженные изменения профилей нейротропных аутоантител.

4. У постковидных пациентов, перенесших COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, при сопоставлении нейроиммунологических изменений и результатов нейропсихологического тестирования, достоверно часто ($p \leq 0,05$) выявляются корреляционные взаимосвязи: $\phi=0,53$ между наличием когнитивных расстройств и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к NF200; $\phi=0,44$ между депрессией и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к серотониновым рецепторам; $\phi=0,43$ между патологической усталостью и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к MBP; и $\phi=0,51$ между патологической утомляемостью и наличием аномальных изменений уровня аутоантител к ГАМК-рецепторам.

5. Метод исследования профилей нейротропных аутоантител обладает высокой чувствительностью (86,2%) в выявлении нейроиммунологических изменений у постковидных пациентов, что позволяет диагностировать долгосрочные неврологические последствия новой коронавирусной инфекции на раннем этапе их развития: в выявлении нейродеструктивных (определяются в 44,8% случаев) и нейродисфункциональных изменений (определяются в 41,4% случаев).

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ON AWARDING ACADEMIC
DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

VAKHOBOVA NIGINA ANORBЕКOVNA

**THE ROLE OF DISORDERS OF NEUROTRANSMITTER SYSTEMS
IN THE DEVELOPMENT OF COVID-19 ASSOCIATED CENTRAL
NERVOUS SYSTEM LESIONS**

03.00.01 – Biochemistry, 14.00.13 – Neurology

**ABSTRACT
of PhD dissertation in medical sciences**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation for Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.2.PhD/Tib1846.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific leaders:

Inoyatova Furuza Khidoyatovna

Doctor of Biological Sciences, Professor

Rakhmatullaeva Gulnora Kutpidinovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Khaibulina Zarina Ruslanovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Alikulova Nigora Abdukadyrovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place on "_____" _____ 2025 at _____ o'clock at a meeting of a one-time scientific council based on the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2, Tashkent Medical Academy, educational building 10, 1st floor. Tel./fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____) (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2, Tashkent Medical Academy, educational building 2, 1st floor, room 7. Tel./fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent out on "_____" _____ 2025.
(Register of mailing protocol No. _____ dated "_____" _____ 2025).

G.I. Shaykhova

Chairman of the one-time scientific council on the basis of
Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the one-time scientific council on the
basis of Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

M.Zh. Allaeva

Chairman of the one-time scientific seminar at the one-time
scientific council based on the Scientific Council for Awarding
Academic Degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to determine the features of neurotransmitter system disorders in COVID-19-associated lesions of the central nervous system, and to assess the relationship between neuroimmunological changes and clinical-neurological manifestations of post-COVID syndrome.

The object of the study was 77 patients who had a history of COVID-19 (in the period from 12 weeks to 12 months from the onset of the acute stage of COVID-19) and with long-term symptoms after COVID-19 (post-COVID syndrome), who were examined at the consultative polyclinic of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2021-2024, the control group consisted of 30 healthy patients without a previous diagnosis of COVID-19 (seronegative, unvaccinated).

The scientific novelty of the study is as follows:

the significance of changes in the profiles of neurotropic IgG autoantibodies to neurospecific proteins (NF-200, GFAP, S100 β , MBP, VGCC) in the early diagnosis of an active neurodegenerative process in post-COVID patients, predicting the degree of reversibility of post-COVID neurological symptoms and justifying neurotropic therapy has been substantiated;

the significance of changes in the profiles of neurotropic IgG autoantibodies to acetylcholine receptors, glutamate receptors, dopamine receptors, serotonin receptors, GABA receptors, opiate μ -receptors and β -endorphin in the detection of dysfunction of neurotransmitter systems in post-COVID patients and in choosing the optimal tactics for correcting neurotransmitters imbalance was substantiated;

the significant positive correlations were found between cognitive impairment and the presence of abnormal changes in serum levels of anti-NF200 autoantibodies, as well as between pathological fatigue and abnormal changes in serum levels of autoantibodies to GABA receptors in individuals who have had COVID-19;

the high sensitivity (86%) of the method for studying neurotropic autoantibody profiles in the early diagnosis of long-term neurological consequences of coronavirus infection has been proven.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on determining the features of neurotransmitter system disorders in COVID-19-associated lesions of the central nervous system, and assessing the relationship between neuroimmunological changes and clinical-neurological manifestations of post-COVID syndrome:

the first scientific novelty: substantiation of the significance of changes in the profiles of neurotropic autoantibodies of the IgG class to neurospecific proteins (NF-200, GFAP, S100 β , MBP, VGCC) in the early diagnosis of the active neurodegenerative process in post-COVID patients, predicting the degree of reversibility of post-COVID neurological symptoms and substantiating neurotropic therapy, proposals for the implementation of this scientific novelty are included in the content of the methodological recommendations "Clinical and laboratory diagnostics of COVID-19-associated central nervous system lesions" – approved

by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1305 dated November 21, 2022 and "Predicting long-term neurological consequences of coronavirus infection using neurotropic autoantibodies" – approved by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1373 dated November 24, 2022. This proposal was put into practice by order No. 6 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 1 of October 14, 2023, as well as by order No. 11 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 2 of January 3, 2024, and by order No. 7 of the Chirchik City Medical Association of June 25, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 11/09 dated January 15, 2025). *The social effectiveness:* The implemented research results are aimed at early diagnosis and prediction of the development of late neurological complications in individuals who have had COVID-19, as well as optimization of treatment, taking into account the nature of the neurodegenerative process. This approach contributes to the preservation of cognitive abilities, improvement of psycho-emotional state, increasing the effectiveness of mental work, and positively affects the quality of life of people who have had COVID-19. *The economic efficiency:* 312,500 soums of budget funds spent on the treatment of this disease in inpatient settings are saved as a result of preventing the development of more severe complications due to the identification in each specific case of the fact of the presence of an active neurodegenerative process when justifying neurotropic therapy in patients with post-COVID syndrome;

the second scientific novelty: substantiation of the significance of changes in the profiles of neurotropic IgG class autoantibodies to acetylcholine receptors, glutamate receptors, dopamine receptors, serotonin receptors, GABA receptors, opiate μ -receptors, and β -endorphin in the detection of neurotransmitter systems dysfunction in post-COVID patients and in choosing the optimal tactics for correcting neurotransmitters imbalance, proposals for the implementation of this scientific novelty are included in the content of the methodological recommendations "Clinical and laboratory diagnostics of COVID-19-associated central nervous system lesions" – approved by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1305 dated November 21, 2022 and "Predicting long-term neurological consequences of coronavirus infection using neurotropic autoantibodies" – approved by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1373 dated November 24, 2022. This proposal was put into practice by order No. 6 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 1 of October 14, 2023, as well as by order No. 11 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 2 of January 3, 2024, and by order No. 7 of the Chirchik City Medical Association of June 25, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 11/09 dated January 15, 2025). *The social effectiveness:* The implemented research results are aimed at early diagnosis and prediction of late neurological complications in individuals

who have had COVID-19, as well as optimization of treatment considering the nature of neurotransmitter systems imbalance. This approach contributes to the preservation of cognitive abilities, improvement of psycho-emotional state, increased efficiency of mental work, and has a beneficial effect on the quality of life of people who have had COVID-19. *The economic efficiency:* 312,500 soums of budget funds spent on the treatment of this disease in inpatient settings are saved as a result of preventing the development of more severe complications due to the correct choice of personalized preventive treatment tactics, taking into account the individual characteristics of neurotransmitters imbalance;

the third scientific novelty: identification of significant positive correlations between cognitive impairments and the presence of abnormal changes in the serum levels of anti-NF200 autoantibodies, as well as between pathological fatigue and abnormal changes in the serum levels of autoantibodies to GABA receptors in individuals who have had COVID-19, proposals for the implementation of this scientific novelty are included in the content of the methodological recommendations "Clinical and laboratory diagnostics of COVID-19-associated central nervous system lesions" – approved by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1305 dated November 21, 2022 and "Predicting long-term neurological consequences of coronavirus infection using neurotropic autoantibodies" – approved by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1373 dated November 24, 2022. This proposal was put into practice by order No. 6 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 1 of October 14, 2023, as well as by order No. 11 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 2 of January 3, 2024, and by order No. 7 of the Chirchik City Medical Association of June 25, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 11/09 dated January 15, 2025). *The social effectiveness:* The implemented research results are aimed at early diagnosis and prediction of late neurological complications in individuals who have had COVID-19, as well as optimization of treatment. This approach contributes to the preservation of cognitive abilities, improvement of the psycho-emotional state, increasing the effectiveness of mental work and the quality of life of people who have undergone COVID-19. *The economic efficiency:* 312,500 soums of budget funds spent on the treatment of this disease in inpatient settings will be saved as a result of predicting the degree of recovery of clinical symptoms depending on their attribution to reversible neurodysfunction or neurodestructive process, based on the identified correlations between clinical and immunological manifestations in individuals who have had COVID-19;

the fourth scientific novelty: proven high sensitivity (86%) of the neurotropic autoantibody profile research method in early diagnosis of long-term neurological consequences of coronavirus infection, proposals for the implementation of this scientific novelty are included in the content of the methodological recommendations "Clinical and laboratory diagnostics of COVID-19-associated central nervous system lesions" – approved by the Department of Science and

Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1305 dated November 21, 2022 and "Predicting long-term neurological consequences of coronavirus infection using neurotropic autoantibodies" – approved by the Department of Science and Education of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p/1373 dated November 24, 2022. This proposal was put into practice by order No. 6 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 1 of October 14, 2023, as well as by order No. 11 of the Chirchik City Family Polyclinic No. 2 of January 3, 2024, and by order No. 7 of the Chirchik City Medical Association of June 25, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 11/09 dated January 15, 2025). *The social effectiveness:* The implemented research results are aimed at early diagnosis and prediction of late neurological complications in individuals who have had COVID-19, as well as optimization of treatment. This approach contributes to the preservation of cognitive abilities, improvement of the psycho-emotional state, increasing the effectiveness of mental work, and has a beneficial effect on the quality of life of people who have had COVID-19. *The economic efficiency:* 312,500 soums of budget funds spent on the treatment of this disease in inpatient settings are saved as a result of early diagnosis of late neurological complications of coronavirus infection by conducting a study of neurotropic autoantibody profiles and correctly selecting preventive measures to reduce the risk of developing more severe cognitive and psycho-emotional disorders.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 113 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.Қ., Вахобова Н.А., Абдувалиев А.Р., Миркомиллов Э.М., Салиходжаева У.Ш., Каримов З.Б., Исмоилов Х.У., Султонов Э.Ё. COVID-19 касаллигини ўтказган беморларда нейротроп аутоантитаналар нисбий миқдоридаги ўзгаришлар интерпретацияси // Journal of Neurology and Neurosurgical Research. – 2021. – №2(4). – Б. 10-15. doi:10.5281/zenodo.5807807 (Impact factor 5,682).

2. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.Қ., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М., Салиходжаева У.Ш. Ранняя диагностика нарушений нейромедиаторных систем с помощью нейротропных аутоантител у лиц, перенесших COVID-19 // Journal of Neurology and Neurosurgical Research. – 2022. – №3(1). – С. 6-10. doi:10.5281/zenodo.6274052 (Impact factor 5,682).

3. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.Қ., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М. Роль нейротропных аутоантител в диагностике поражений нервной системы, ассоциированных с COVID-19 // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. – №1. – С. 15-20. (14.00.00; №13).

4. Rakhmatullaeva GK, Inoyatova FKh, Vakhobova NA, Vakhobov. Relationship between clinical and neuro-immunological parameters in post-COVID patients // World Journal of Advanced Research and Reviews. – 2025. – №25(3). – P. 526-537. doi:10.30574/wjarr.2025.25.3.0753 (CrossRef).

II бўлим (II часть; Part II)

5. Inoyatova FKh, Rakhmatullaeva GK, Vakhobova NA, Salikhodjaeva US. Prediction of long-term neurological consequences of coronaviral infection using neurotropic autoantibodies // Central Asian Journal of Medicine. – 2022. – №4. – P. 124-137.

6. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.Қ., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М. Молекулярная диагностика когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19 // Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Нейродегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы». Ташкент, – 10 февраля, 2022 г. – С. 41-42.

7. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.Қ., Вахобова Н.А. Общее состояние иммунной системы взрослых пациентов, перенесших COVID-19 // Сборник тезисов XXV юбилейного конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». Санкт-Петербург, – 21-22 сентября, 2023 г. – С. 60.

8. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.Қ., Вахобова Н.А. Состояние ГАМКергической системы взрослых пациентов, перенесших COVID-19 // Сборник тезисов XXV юбилейного конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». Санкт-Петербург, – 21-22 сентября, 2023 г. – С.

61.

9. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А. Влияние общего иммунного статуса на характер поражения нервной системы у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 // Сборник тезисов XXV юбилейного конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». Санкт-Петербург, – 21-22 сентября, 2023 г. – С. 62.

10. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А. Аутоантитела к ГАМК-рецепторам можно использовать в качестве диагностического маркера патологической утомляемости у пациентов с постковидным синдромом // Материалы II международной научно-практической конференции «Коронавирус COVID-19: биология, этиология и физиология». Ташкент, – 10 октября, 2024 г. – С. 30-32.

11. Vahobova N., Rakhmatullaeva G. Changes in serum levels of neurotropic autoantibodies in patients who have recovered from COVID-19 // 16th World Stroke Congress, 23-26 October 2024, Abu Dhabi, UAE. International Journal of Stroke. – 2024. – 19(2S). – P. 426. EP723/#2175. doi:10.1177/17474930241274956.

12. Raxmatullayeva G.Q., Inoyatova F.X., Vahobova N.A. // «COVID-19 bilan assotsirlangan markaziy asab tizimi zararlanishini klinik-laborator tashxislash»: uslubiy tavsiyanoma // OOO «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» – Toshkent, 2023-y. – 25 bet.

13. Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А. // «Прогнозирование долгосрочных неврологических последствий коронавирусной инфекции с помощью нейротропных аутоантител»: методические рекомендации // OOO «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», Ташкент-2023г. – 36 стр.

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

1715



Босишга рухсат этилди: 23.07.2025 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25 Адади 100. Буюртма № 269

**«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**