

**ИЛҒОР ТЕХНОЛОГИЯЛАР МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSC.03/30.07.2024.B.179.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ИЛҒОР ТЕХНОЛОГИЯЛАР МАРКАЗИ**

**КУРМАЕВА ДИЁРА НОДИРБЕК ҚИЗИ**

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛОМ  
ПРОФИЛИНИ ЎРГАНИШ**

**03.00.03 –Молекуляр биология. Молекуляр генетика. Молекуляр биотехнология  
03.00.01 – Биокимё**

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2025**

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

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

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

**Курмаева Диёра Нодирбек кизи**

COVID-19 билан касалланган беморларда метаболом профилини ўрганиш..... 3

**Курмаева Диёра Нодирбек кизи**

Изучение метаболомного профиля у пациентов с COVID-19 ..... 19

**Kurmayeva Diyora Nodirbek kizi**

Study of Metabolomic Profiling in COVID-19 Patients..... 35

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 38

**ИЛҒОР ТЕХНОЛОГИЯЛАР МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSC.03/30.07.2024.B.179.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ИЛҒОР ТЕХНОЛОГИЯЛАР МАРКАЗИ**

**КУРМАЕВА ДИЁРА НОДИРБЕК ҚИЗИ**

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛОМ  
ПРОФИЛИНИ ЎРГАНИШ**

**03.00.03 –Молекуляр биология. Молекуляр генетика. Молекуляр биотехнология  
03.00.01 – Биокимё**

**Биология 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 В2024.4.PhD/B1302 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Илғор технологиялар марказида бажарилган

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

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Илмий раҳбар:</b>       | <b>Абдурахимов Аброржон Акрамович</b><br>Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD),<br>катта илмий ходим   |
| <b>Расмий оппонентлар:</b> | <b>Хакимов Бекзод Бахромович</b><br>Фалсафа доктори (PhD), доцент<br><b>Мухаммедов Рустам Султанович</b><br>биология фанлари доктори, профессор<br><b>Даниела Раго</b><br>Фалсафа доктори (PhD), катта илмий ходим |
| <b>Етакчи ташкилот:</b>    | <b>Ўзбекистон Миллий университети</b>  |

Диссертация ҳимояси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Илғор технологиялар маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.03/07.2024.B.179.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг «4» сентябр 2025 йил соат 16:00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси,3А, Тел.: (99871) 227 43 21

Диссертация билан Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Илғор технологиялар маркази қошидаги Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№\_1/8\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси 3А, Тел.: (99871) 227 43 21. E-mail: [catscience@exat.uz](mailto:catscience@exat.uz)

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_\_\_» август куни тарқатилди.

(2025 йил « 18 » августдаги 1/8 рақамли реестр баённомаси).

**Турдикулова Шахло Уткуровна**  
Илмий даражалар берувчи Илмий  
кенгаш раиси б.ф.д., профессор

**Сохибназарова Хонсулув Абдувоҳидовна**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, PhD, катта илмий ходим

**Абдуллаев Алишер Абдумавлянович**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
ҳузуридаги илмий семинар раиси, б.ф.д

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти.** Дунёда COVID-19 инфекциясининг патогенези, клиник кўринишлари ва оқибатларини ўрганиш, касалликнинг оғирлик даражасига таъсир этувчи омилларни аниқлаш ҳамда иммун жавоб, яллиғланиш жараёнлари, метаболизмнинг бузилиши, турли аъзо ва тизимларнинг шикастланишини олдини олиш ва даволашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Таъкидлаш жоизки, COVID-19 ни ўрганишнинг истиқболли йўналишларидан бири метаболомик таҳлили бўлиб инфекция билан боғлиқ организмдаги биокимёвий ўзгаришларни, ковиднинг ўзига хос метаболомик биомаркерларини аниқлаш, эрта ташхис қўйиш усулларини ишлаб чиқиш муҳим ҳисобланади. Бугунги кунда COVID-19 касаллиги оғир кечиши ва ўтказилаётган даволаш самарадорлигини юқори аниқлик билан башорат қила оладиган универсал биомаркерлар аниқланмаган. Шу сабабли, клиник маълумотларни таҳлил қилиш асосида даволаш самарадорлигини аниқлаш ҳамда кенг қамровли метаболомик таҳлили ўтказилиши муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда COVID-19 инфекцияси патогенези, тарқалиш механизмлари, клиник кечишини аниқлаш, касалликни оғир ўтиш факторларини аниқлаш ҳамда янги диагностик тестларни ишлаб чиқиш борасида илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, беморларнинг қон ва плазмасининг метаболомик профилларини таҳлил қилишда ядро магнит резонанси (ЯМР) усулини қўллаш, маркерларни идентификация қилиш, даволаш усулларини такомиллаштириш, метаболомик ва клиник-демографик маълумотларни уйғунлаштириш асосида ҳамда COVID-19 касаллигининг оғир кечишини ва ўтказилаётган даволаш самарадорлигини юқори аниқлик билан башорат қилиш моделларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Республикада аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, даволаш тактикасини ўз вақтида тўғирлаш ва асоратлар хавфини камайтириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасида кенг қамровли чоратадбирлар ишлаб чиқиш ва амалиётга қўллашга алоҳида эътибор қаратилмоқда, шунингдек, касалликларнинг олдини олиш ва ташхислаш, замонавий технологияларни кенг жорий этиш, юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш борасида муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг Тараққиёт стратегияси “Пандемия ва шу каби офатлар билан боғлиқ жараёнларнинг барвақт олдини олиш, вазиятни ҳар томонлама чуқур таҳлил қилиб, бўлажак хавф-хатарларни, улар билан боғлиқ муаммоларни олдиндан прогноз қилиш, уларнинг ечимига аниқ режа ва чоралар билан тайёр туриш тизимини яратиш, коронавирус қайтадан тарқалишининг олдини олиш ҳамда унинг иқтисодиёт ва инсонлар ҳаётига салбий таъсирини имкон қадар чеклаш” вазифалари белгилаб берилган<sup>1</sup>. Мазкур вазифаларни амалга оширишда, касалликнинг оғир кечиши билан

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 -2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг Тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги Фармони

боғлиқ потенциал биомаркерларни аниқлаш, шунингдек, даволаш стратегиясини такомиллаштириш мақсадида терапия самарадорлигини башорат қилиш моделини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 19 мартдаги ПФ-5969-сон "Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодий тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида"ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 26 мартдаги ПҚ-4649-сон "Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекциясининг кенг тарқалишининг олдини олиш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида"ги қарори, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 23 мартдаги 176-сон "Коронавирус инфекцияси тарқалишига қарши қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида"ги қарори, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожлантиришни устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Ушбу тадқиқот республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналиши – VI "Тиббиёт ва фармакология"га мувофиқ амалга оширилди.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда COVID-19 билан касалланган беморлардаги метаболом ўзгаришларни ўрганиш бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Жумладан, Alberto Valdés ва бошқ. (2022) томонидан, COVID-19 билан касалланган 145 нафар катта ёшли беморнинг қон плазмаси, касалликнинг клиник босқичига қараб гуруҳларга ажратилган ҳолда метаболом таҳлили "Metabolomics study of COVID-19 patients in four different clinical stages" тадқиқотида ўрганилган. Натижаларга кўра, карнитинлар, кетон таначалари, ёғ кислоталари, лизофосфатидилхолинлар ва триптофан даражалари COVID-19 нинг оғирлик даражасига қараб сезиларли ўзгарган. Бу эса мазкур метаболитлардан касаллик кечишини башорат қилиш учун потенциал биомаркерлар сифатида фойдаланиш имконини берган.

МДХ давлатларида ўтказилган тадқиқотларда Золникова О.Ю., Решетова М.С., Иванова М.Н., Ивашкин В.Т. (2021) томонидан тайёрланган COVID-19 ни ўрганишга бағишланган шарҳида турли касалликлар, шу жумладан, коронавирус инфекциясининг биомаркерларини аниқлаш учун метаболом профилини таҳлил қилиш ва ундан фойдаланиш истиқболлари кўриб чиқилган. Муаллифлар такидлашчи, метаболом таҳлилни ўтказиш инфекция патогенезини чуқурроқ тушунишга ёрдам беради ва янги даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга ҳисса қўшиши мумкин. Криворотько ва бошқ. (2020) Москва ва Новосибирск вилоятида COVID-19 тарқалиш динамикасини баҳолаш учун мослаштирилган SEIR-HCD ва SEIR-D математик моделлари тавсифланган. Шунингдек, Россия Фанлар академияси Г.И. Марчук номидаги Ҳисоблаш математика институти олимлари томонидан (2020) анамнестик маълумотларни ҳамроҳ сурункали касалликлар ҳамда ёш

омилларининг касаллик натижасига таъсирини таҳлил қилиш имконини берувчи математик модели ишлаб чиқилган.

Ўзбекистон Республикасида COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник хусусиятларини ўрганишга қаратилган тадқиқотларда 2020 йилда Kim K.H., Choi J.W., Moon J., Акилов Ҳ., Туйчиев Л., Раҳимов Б., Min K.S. томонидан чоп этилган ишда мамлакатнинг ихтисослаштирилган тиббиёт муассасаларига ётқизилган беморларда COVID-19 тасдиқланган ҳолатларининг белгилари ва клиник хусусиятлари таҳлил қилинган. Олинган натижаларга кўра, текширилган беморлар орасида энг кенг тарқалган аломатлар куруқ йўтал, ҳолсизлик ва фарингалгия бўлган. Муаллифлар келажакда инфекция тарқалишига самарали чоралар кўриш учун ёш хусусиятлари ва касалликнинг оғирлигини ҳисобга олган ҳолда тиббий стратегияларни ишлаб чиқиш зарурлигини таъкидладилар. Хусенов З. ва Облоқулов А. томонидан ўтказилган "COVID-19 нинг оғир шакли билан касалланган беморларнинг клиник ва эпидемиологик хусусиятлари" тадқиқотининг асосий мақсади SARS-CoV-2 келтириб чиқарган оғир пневмония ривожланишига мойил бўлган омилларни аниқлаш, шунингдек, реанимация ва интенсив терапия бўлимига ётқизилган беморларнинг клиник хусусиятларини таҳлил қилиш эди. Олинган натижалар касалликнинг нохуш оқибати учун асосий клиник-демографик хавф омиллари аниқланган. Муаллифлар COVID-19 нинг оғир шакллари билан касалланган беморларни даволаш тактикасини такомиллаштириш учун хавфли омиллари аниқланган шахсларни эрта аниқлаш ва динамикада мониторинг кузатиш зарурлиги кўрсатилган.

Шуни таъкидлаш лозимки, мавжуд илмий ишларга қарамай, бугунги кунда Ўзбекистонда COVID-19 билан касалланган беморларнинг метаболом профилини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар ўтказилмаган. Бундан ташқари, даволаш самарадорлигини башорат қилиш моделларини ишлаб чиқиш ва қўллаш бўйича маълумотлар мавжуд эмас.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Илғор технологиялар маркази илмий-тадқиқот ишлари режасининг А-ИРВ-2021-125 “Ўзбекистонда тарқалган SARS-CoV-2 коронавируси штамmlарининг генетикаси ва тарқалиш харитасини ўрганиш ҳамда COVID-19 вакцинаси яратиш учун асос шакллантириш” (2020-2021), А-SS-202202114 "COVID-19 ташхиси қўйилган беморлар маълумотларини сунъий интеллект ёрдамида ўрганиш ва таҳлил қилиш орқали касалликнинг ривожланиши, соғайиш ва ўлим ҳолатларини тушунтирувчи тенденцияларни аниқлаш" (2022-2023), мақсадли лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** COVID-19 билан касалланган беморларнинг метаболом профилини аниқлаш орқали инфекциянинг оғирлиги, метаболик бузилишлар ва касаллик оқибатлари билан боғлиқ биомаркерларни аниқлашдан иборат.

### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Коронавирус инфекциясига чалинган ва лаборатор жиҳатдан тасдиқланган беморларнинг ДНК ва қон плазмаси биобанкини шакллантириш.

Текширувдан ўтказилган беморлар ва назорат гуруҳига мансуб шахслар тўғрисидаги антропометрик, клиник, биокимёвий ва молекуляр маълумотларни қамраб олган, уларни интеграция қилувчи структуралашган электрон маълумотлар базасини яратиш.

COVID-19 касаллигининг турли оғирлик даражасидаги беморлари қон плазмасининг метаболом профилини ядро-магнит резонанси (ЯМР) спектроскопияси ёрдамида таҳлил қилиш.

Метаболомни статистик таҳлил асосида COVID-19 касаллигининг кечишини башорат қилишда энг информатив бўлган прогностик биомаркерларни аниқлаш.

Клиник ва лаборатор маълумотлар асосида касалликнинг оғир кечиш хавфини ҳамда даволаш самарадорлигини баҳолайдиган, шунингдек уни бошқа юқумли патологияларда қўллаш имконини берувчи прогностик моделни ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида COVID-19 билан касалланган беморлар ҳамда назорат гуруҳи сифатида фойдаланилган соғлом инсонларнинг қон ва плазма намуналари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни беморларнинг РНК намуналари, COVID-19 инфекцияси кечиш ва уни оғирлиги билан ассоциация бўлган липопротеинлар ва метаболитлар, шунингдек, клиник-биокимёвий кўрсаткичларини аниқлаш ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишини бажаришда замонавий биокимёвий, молекуляр-генетик усуллар, РНК ажратиш, спектрофотометрия, реал вақт режимидаги мультиплекс ПЗР, ЯМР усуллари ҳамда статистик ва биоинформатик таҳлил тизимларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда COVID -19 билан касалланган беморлар плазмасининг метаболом профили комплекс таҳлили асосида 80 та метаболит ва 65 та липопротеин фракцияси аниқланган;

тадқиқотга киритилган беморлар ҳақидаги маълумотларни тизимлаштириш ва сақлашни таъминловчи ноёб тузилмалар, кенгайтирилган, юқори даражада батафсил маълумотлар базаси яратилган;

асосий биомаркерларни аниқлаш мақсадида PLS-DA асосида беморларнинг метаболомик ўзгаришларни фарқлаш имконини берувчи модел ишлаб чиқилган;

COVID-19 нинг турли оғирлик даражаларидаги беморларнинг метаболом профилиларида фарқлари аниқланган ва даволашда янги шахсийлаштирилган ёндашув учун имкониятлар яратилган;

илк бор клиник маълумотлар асосида COVID-19 ни даволаш самарадорлигини баҳолашга қаратилган, беморларнинг клиник кўрсаткичлари ва хавф омилларини ҳисобга олувчи прогностик модель ишлаб чиқилиб, клиник жиҳатдан тасдиқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистонда биринчи марта ядро магнит резонанси (ЯМР) ёрдамида COVID-19 билан оғриган беморларнинг қон ва плазмасининг кенг қамровли метаболом профили аниқланган;

метаболом таҳлили ёрдамида аниқланган биомаркерлар COVID-19 нинг оғир шакллари эрта аниқлаш ва табақалаштириш ҳамда янги диагностик тестларни ишлаб чиқишда қўлланилиши асосланган;

шаклланган биологик намуналар банки COVID-19 патогенезини ўрганишда, шунингдек, коронавирус ва бошқа юқумли касалликлар учун янги диагностик ва терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишни тезлаштириши аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** барча тажрибалар энг камида уч такрорий нисбатда олиб борилиб, қийматларнинг ўртачаси ва стандарт хатолик (СЕ) Microsoft Excel (Microsoft корпорацияси, АҚШ) дастурида ҳисобланганлиги, олинган натижаларни таққослаш  $\chi^2$  мезони ёрдамида  $p < 0,05$  да назорат қийматидан ишончли фарқ қилиши таҳлил қилинганлиги, кўп ўлчовли маълумотлар таҳлили маълумотлардаги яширин тузилмалар ва қонуниятларни аниқлаш учун қўлланилган асосий компонентлар таҳлили (PCA); омилларнинг ўзаро таъсирини ўрганиш ва уларнинг ҳиссасининг аҳамиятини баҳолаш учун қўлланилган ASCA (ANOVA-Simultaneous Component Analysis) назорат қилинадиган усули; беморларни даволаш самарадорлиги гуруҳлари бўйича таснифлаш учун ишлатилган PLS-DA (Partial Least Squares Discriminant Analysis) қисман энг кичик квадратлар дискриминант таҳлили усули ҳамда тадқиқот натижалари нуфузли халқаро ва республика миқёсида ўтказилган илмий анжуманларда муҳокама қилинганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти интеграциялашган маълумотлар базасини яратиш, клиник маълумотларни тизимлаштириш, чуқур тадқиқотлар ўтказилиши, даволашдан олдин олинган клиник маълумотларга асосланган COVID-19 даволаш самарадорлигини баҳолаш модели, касаллик оқибатларини башорат қилиши ва оптимал даволаш тактикасини танлаши, касаллик кечишида янги қонуниятларни аниқлашни осонлаштириши ҳамда коронавирус ва бошқа юқумли касалликларида янги диагностик ва терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишни тезлаштириши билан Ўзбекистонда шахсийлаштирилган тиббиёт ёндашувларини ривожлантиришда хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти метаболом ва липид профилини аниқлаш, шунингдек, касаллик кечишининг оғирлигини кўрсатувчи потенциал биомаркерларни аниқлаш, шаклланган биологик намуналар банки илмий ҳамжамият учун қимматли манба бўлиб, COVID-19 патогенезини даволашдан олдин олинган клиник маълумотлар асосида COVID-19 ни даволаш самарадорлигини башорат қилишида ишлаб чиқилган модели даволаш тактикасини ўз вақтида тўғрилаш учун клиник амалиётига хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги.** «COVID-19» билан касалланган беморларда метаболом профилини ўрганиш ва амалиётда жорий этишда олинган илмий натижалар асосида:

COVID-19 билан касалланган беморлар ҳақида маълумотларни тизимлаштириш ва сақлашни таъминловчи ноёб тузилмали маълумотлар баъзаси RIAGIATM терапия ва реабилитация лабораториясига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 25 апрелдаги 16-сон маълумотномаси). Натижада, касалликнинг оғирлик ҳафини ва даволаш самарадорлигини баҳолаш, башорат қилиш, PLS-DA асосида таснифий моделини ишлаб чиқиш имконини берган;

SARS-CoV-2 коронавирусини аниқлашда “Biotest SARS-CoV-2 detection kit” тест-системаси “Genmedical” МЧЖ хусусий корхонасида қўлланилган ва метаболом биомаркерлар жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 25 апрелдаги 16-сон маълумотномаси). Натижада, кўп параметрли иммунофермент ва биокимё таҳлиллар ўрнига танланган биомаркерлар текширилган ва даволаш самарадорлиги ошиши имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан 4 таси илмий мақола бўлиб, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда, жумладан, 2 таси республика нашрларида, 2 таси хорижий журналда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, хотима, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ҳамда шартли қисқартмалар ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертациянинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объект ва предмети белгиланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси таҳлил қилинган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, ўтказилган тадқиқотларнинг ишончилиги кўрсатилган, тадқиқот натижаларини амалиётда жорий этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

**Диссертациянинг "SARS-CoV-2 патогенезининг тузилмавий, молекуляр ва клиник жиҳатлари ҳамда уни ташхислаш ва**

**башоратлашнинг замонавий усуллари"** деб номланган биринчи бобида коронавирус инфекцияси патогенезининг асосий жиҳатлари, жумладан, SARS-CoV-2 оқсилларининг тузилмавий хусусиятлари кўриб чиқилган, генетик ва молекуляр механизмлари ёритилган. Касалликнинг клиник кўринишлари, шу жумладан, COVID-19 нинг оғирлик даражаси бўйича замонавий таснифи батафсил баён этилган. Инфекция ва унинг оқибатлари билан боғлиқ биомаркерларни аниқлашга қаратилган метаболом тадқиқотлар натижалари тақдим этилган. SARS-CoV-2 инфекцияси ривожланишида организмда содир бўладиган биокимёвий ўзгаришлар ва уларнинг ташхис қийматига оид маълумотлар келтирилган. Бундан ташқари, бобда COVID-19 нинг оғир кечиши хавфини баҳолаш учун қўлланиладиган клиник натижаларни башоратлашнинг мавжуд усуллари ва математик моделлари таҳлил қилинган.

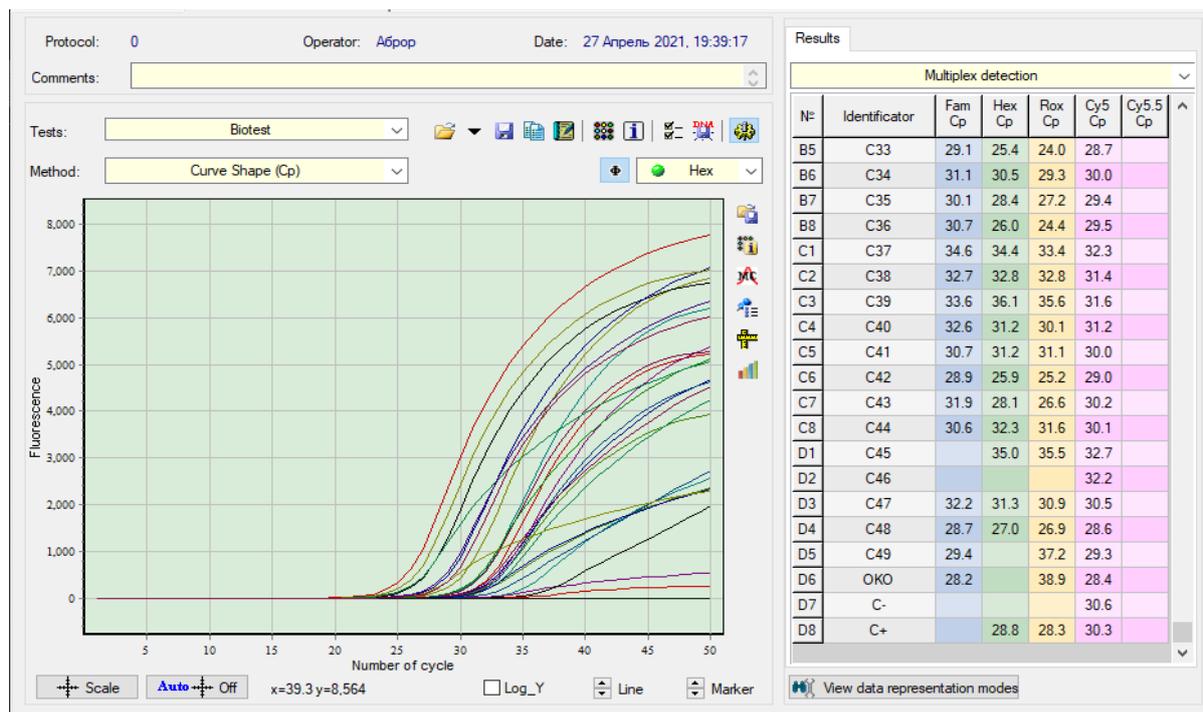
Диссертациянинг **"Молекуляр-генетик ва метаболик маркерларни аниқлашнинг замонавий усуллари"** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари, усуллари, дизайни ва босқичлари тақдим этилган. COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник маълумотларини тўплаш ва тизимлаштириш тамойиллари, шунингдек, молекуляр-генетик ва метаболом таҳлилни ўтказиш учун намуналарни тайёрлаш услуги тавсифланган. Тадқиқотнинг молекуляр-генетик қисми биологик намуналардан РНК ажратиб олиш, спектрофотометрия ёрдамида унинг концентрацияси ва тозалигини аниқлаш, шунингдек, 935 та намунада SARS-CoV-2 ни аниқлаш учун реал вақт режимидаги полимераза занжир реакциясини (RT-PCR) ўтказишни ўз ичига олган.

Ядро магнит резонанси (ЯМР) ёрдамида метаболом таҳлил учун COVID-19 ташхиси тасдиқланган 619 нафар беморнинг плазма намуналари ва назорат гуруҳининг 322 та намунаси қўлланилди. Олинган маълумотларни статистик ва биоинформатик қайта ишлаш Бенжамини-Хочберг тузатмали (FDR-p) бир омилли дисперсия таҳлили (ANOVA), логистик регрессия, ҳамда бир вақтнинг ўзида компонентлар таҳлилини (ASCA) ўз ичига олди. Гуруҳлар ўртасидаги метаболик фарқларни баҳолаш учун асосий компонентлар таҳлили (PCA) қўлланилди. Қисман энг кичик квадратлар дискриминант таҳлили (PLS-DA) ўзгарувчилар сони кузатувлар сонидан ошиб кетган ва ўзгарувчилар ўртасида юқори корреляция мавжуд бўлган кўп ўлчовли маълумотлар билан ишлаш учун ишлатилди. Барча статистик таҳлил MATLAB дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилди (R2015a versiyasi, MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, AQSH). Маълумотларни қайта ишлаш ва визуаллаштириш учун MATLAB тилида махсус фойдаланувчи скриптлари ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг **"Молекуляр-генетик ва метаболомик таҳлил натижалари, маркерларни аниқлаш ҳамда уларнинг диагностик ва прогностик аҳамиятини белгилаш"** деб номланган учинчи бобида тадқиқотнинг асосий натижалари келтирилган. Бу натижалар қаторига маълумотлар базасини яратиш ва тузилмалаштириш, коронавирус инфекцияси билан оғриган беморларнинг ДНК ва плазма биобанкини шакллантириш,

шунингдек, SARS-CoV-2 мавжудлигини тасдиқлаш учун реал вақт полимераза занжир реакциясини (RT-PCR) қўллаш киради. Тадқиқотнинг дастлабки босқичида COVID-19 билан касалланган беморларнинг антропометрик, клиник, биокимёвий ва генетик кўрсаткичларини ўз ичига олган электрон маълумотлар базаси тузилди. Маълумотлар базасига асосий параметрлар сифатида ёш, жинс, тана вазни индекси (ТВИ), асосий биомаркерлар даражаси (С-реактив оксил, ферритин, интерлейкинлар), шунингдек, плазманинг метаболом таҳлили натижалари киритилди. Маълумотларнинг стандартлаштирилган тузилмаси кенг қамровли статистик таҳлил ўтказиш ва клиник хусусиятлар ҳамда метаболом ўзгаришлар ўртасидаги ишончли корреляцион боғлиқликларни аниқлаш имконини берди.

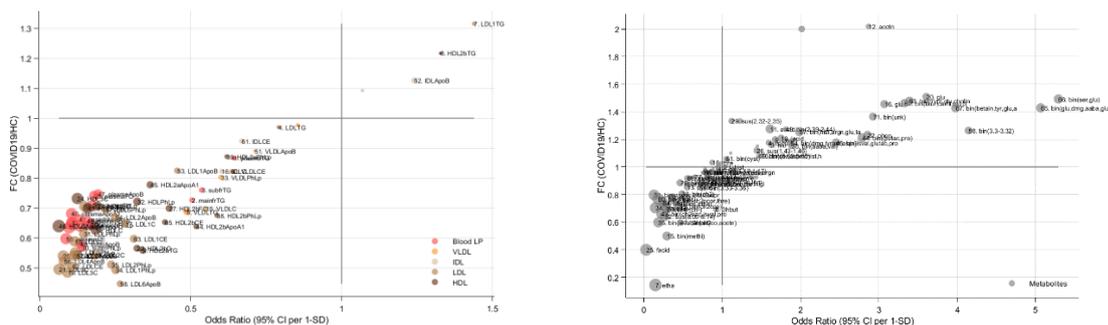
Текширилаётган беморларда COVID-19 ташхисини молекуляр тасдиқлаш учун реал вақт режимидаги полимераза занжир реакцияси (RT-qPCR) усули қўлланилди. Олинган натижалар ушбу усулнинг юқори сезгирлиги ва ўзига хослигини кўрсатди, бу эса касалликнинг белгиларсиз кечиш ҳолатларини ҳам қўшган ҳолда, юқтирилган беморларни ишончли аниқлаш имконини берди. Тадқиқот давомида таҳлил қилинган 935 та намунанинг 619 тасида SARS-CoV-2 РНКси мавжудлиги тасдиқланди, бу умумий микдорнинг 66,2 фоизини ташкил этди (1-расм).



**1-расм. "Biotest SARS-COV-2 detection kit" реагентлар тўпламидан фойдаланган ҳолда SARS-CoV-2 ни RT-qPCR усули ("DT" серияли асбоблар) ёрдамида амплификациялаш натижалари**

Кейинги босқичда 619 та тасдиқланган намунанинг ЯМР таҳлили ўтказилди. Метаболом профилни ўрганиш натижалари COVID-19 билан касалланган беморларда назорат гуруҳига нисбатан метаболитларнинг бир нечта синфлари концентрациясида сезиларли ўзгаришлар борлигини кўрсатди.

Ўзбекистонда илк бор ўтказилган ЯМР таҳлили асосида COVID-19 билан оғриган беморларнинг қон плазмасида 80 та паст молекуляр метаболитлар ва 65 та липопротеин фракциялари аниқланди. Бу эса касалликнинг патофизиологик механизмлари ҳақидаги тасаввурни сезиларли даражада кенгайтириш имконини берди. Илгари эълон қилинган тадқиқотлардан фарқли ўлароқ, ушбу иш давомида олинган натижалар метаболом ўзгаришларнинг кенг қамровни ўз ичига олади. Бу халқаро илмий базага муҳим ҳисса қўшиб, ташхис қўйиш ва даволашда индивидуал ёндашувларни ривожлантириш истиқболларини очади. Хусусан, аминокислоталар, ёғ кислоталари, пурин асослари ва липидлар миқдорида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. Шунингдек, юқори зичликдаги липопротеинлар (HDL) миқдорининг камайиши кузатилди. Логистик регрессия ва дисперсион таҳлили (ANOVA) усулларини қўллаш COVID-19 кечишининг оғирлиги билан боғлиқ энг муҳим метаболом биомаркерларни аниқлаш имконини берди. 3-гидроксибутират даражасининг ошиши касалликнинг оғир шаклларида юзага келадиган энергия танқислиги шароитида ёғ захираларининг кучайган сафарбарлигига боғлиқлиги кўрсатилди. Аниқланган аспартат ва глутамат даражасининг кўтарилиши яллиғланиш ва нейротоксик жараёнларнинг фаоллашувини акс эттиради.

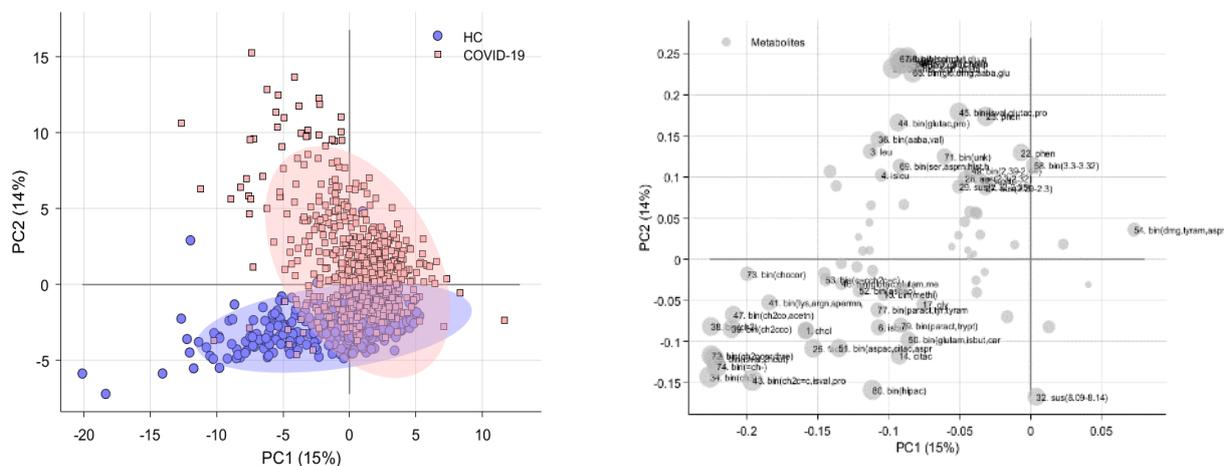


**2-расм. ANOVA натижалари ва логистик регрессия асосида COVID-19 билан касалланган беморларда метаболитлар ва липопротеинлар концентрациясининг назорат гуруҳига нисбатан ўзгариши**

Таҳлил натижасида аксарият липопротеинларнинг, жумладан, HDL, LDL ва ApoB нинг умумий миқдори пасайгани аниқланди. Бу касалликнинг оғир кечиши, яллиғланиш жараёни ва қон томир асоратлари хавфининг ошиши билан боғлиқ. COVID-19 да алдоза, глюкоза, аланин, бетаин-триетиламмоний ва сорбитол каби метаболитлар даражаси сезиларли даражада ошади. Бу эса уларни касалликнинг оғир кечишининг потенциал белгиларига айлантиради (2-расмга қаранг).

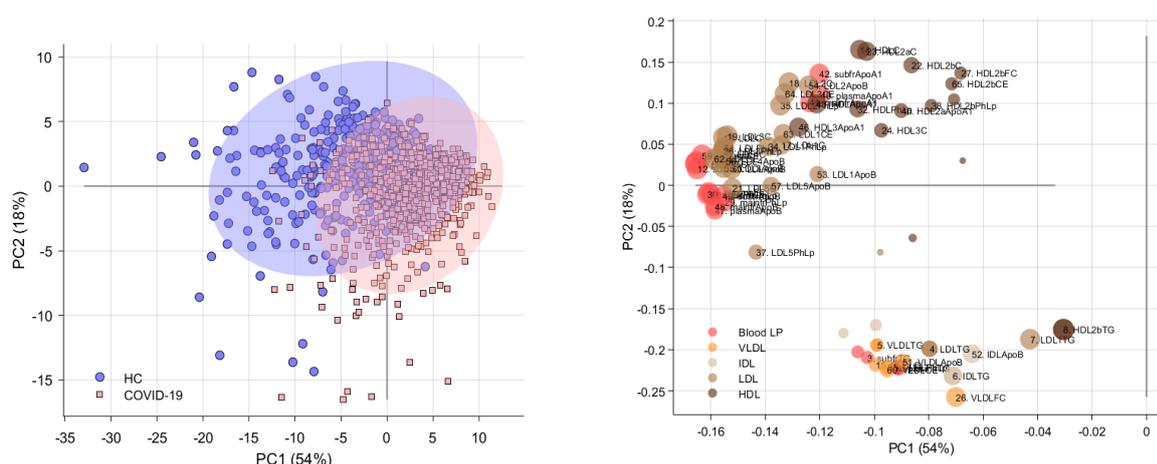
Метаболом профилнинг асосий компонентлар таҳлили (PCA) ўрганилаётган гуруҳларнинг аниқ ажралиб туришини кўрсатди. COVID-19 билан касалланган беморларда инфекция билан боғлиқ метаболом ва липид мувозанатининг бузилиши туфайли қийматларнинг кенгроқ тарқалиши кузатилди. Гуруҳларнинг фарқланишига энг катта ҳисса қўшган асосий метаболитлар орасида яллиғланиш жараёни, энергия алмашинуви ва оқсиллар

биосинтезини тартибга солишда иштирок этадиган аминокислоталар - лейцин, изолейцин, фенилаланин ва глутамат ажратиб олинди. Бундан ташқари, иммун тизим механизмлари ва оксидланиш-қайтарилиш жараёнларининг фаоллашиши билан боғлиқ бўлган спермин ва агматин каби биоген аминлар ҳам аниқланди (3-расм).



**3-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда метаболитларнинг PCA таҳлили натижалари назорат гуруҳи билан солиштирилганда**

PCA таҳлили шуни кўрсатадики, биринчи асосий компонент (PC1) 54% ва иккинчи компонент (PC2) 18% умумий маълумотлар ўзгарувчанлигини изоҳлайди, бу эса гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг 72% ини қамраб олади. Назорат гуруҳи (HC) ва COVID-19 билан касалланган беморларни асосий компонентлар фазосида аниқ ажратиш инфекция билан боғлиқ сезиларли метаболит ва липид бузилишларининг мавжудлигини кўрсатади.



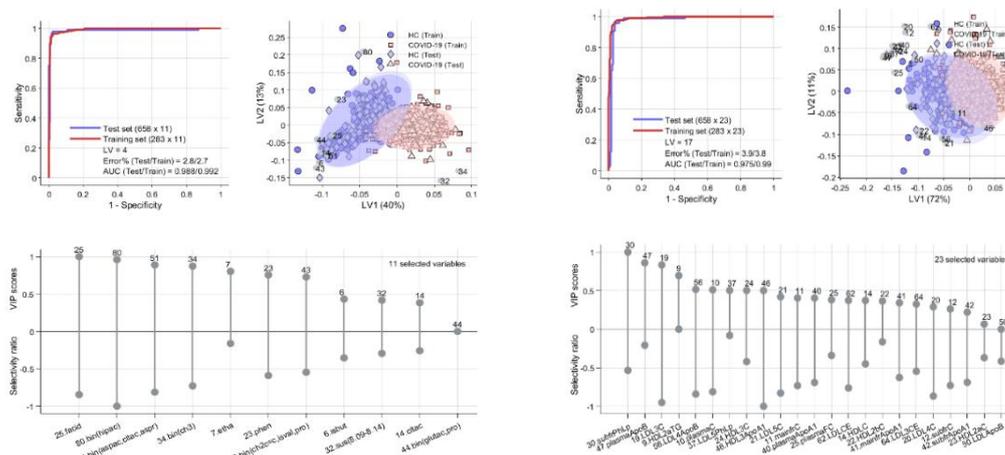
**4-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда қон плазмаси липид профилининг PCA таҳлили натижалари назорат гуруҳи билан таққосланганда.**

PCA таҳлили COVID-19 билан касалланган беморларда липид профилининг сезиларли фарқни аниқлади. Бу ерда асосий ўзгаришлар триглицеридлар (TG), аполипопротеинлар (ApoB, ApoA1) ва холестерин (CE, FC), шунингдек, VLDL, LDL ва HDL липопротеинлар даражасининг пасайиши

билан боғлиқ бўлиб, бу яллиғланиш жараёнлари туфайли липид метаболизмининг бузилишини кўрсатади ва кардиометаболик асоратлар хавфининг ошиши билан боғлиқ (4-расм).

COVID-19 билан касалланган беморларни таснифлаш моделини тузиш учун қисман энг кичик квадратлар-дискриминант таҳлили (PLS-DA) усулидан фойдаланилди. Тузилган графиклар қон плазмаси профилидаги метаболом ва липид маълумотларига асосланган таснифлаш моделлари натижаларини кўрсатади ҳамда COVID-19 билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги юқори даражадаги фарқни намоиш этади.

Метаболом маълумотларга асосланган модель кўрсатилган бўлиб, у юқори таснифлаш аниқлигини намоиш этди (синов тўплами учун AUC = 0,988 ва ўргатиш тўплами учун 0,992) (4 расм), атиги 2,8% хатолик билан бу моделнинг ишончлилигини тасдиқлайди. Таҳлил натижасида COVID-19 нинг потенциал биомаркерлари сифатида 11 та асосий метаболит аниқланди, улар орасида ёғ кислоталари, фенилаланин, цитрат ва изобутират мавжуд

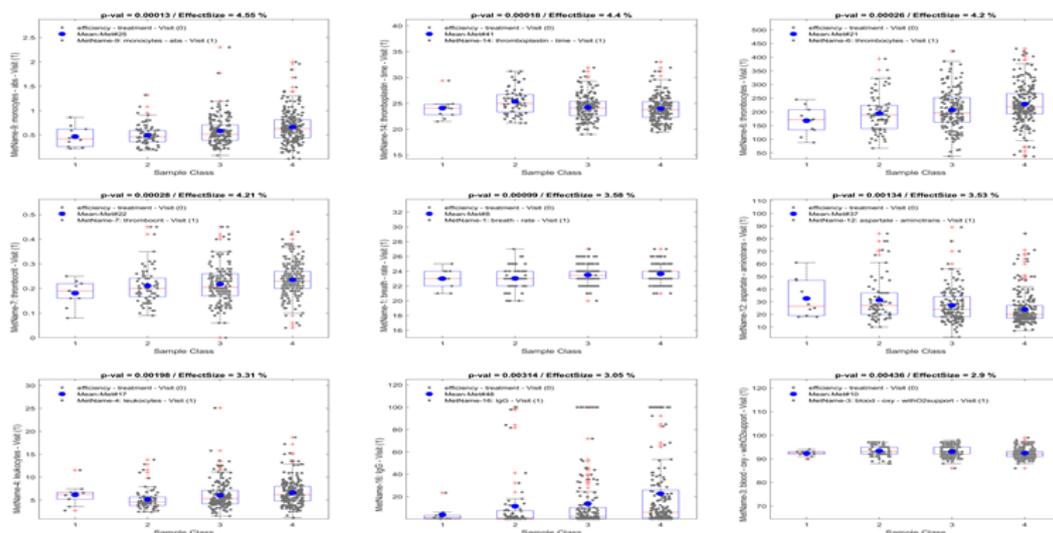


**5-расм. Асосий метаболитлар ва липопротеинларни аниқлаш учун PLS-DA асосида таснифлаш моделларини ишлаб чиқиш**

Ўнг томондаги иккинчи графикда (5-расм) липопротеин профили таҳлиliga асосланган модель кўрсатилган бўлиб, у ҳам юқори аниқлик (AUC= 0,975) ва паст хатолик фоизини намоиш этди (тест танланмаси учун 3,9%, ўргатувчи танланма учун 3,8%). Таҳлил натижасида COVID-19 билан касалланган беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳини фарқлашга энг катта таъсир кўрсатган 23 та липопротеин маркери аниқланди. Шунингдек, плазманинг умумий липид таркиби, триглицеридлар (TG), ApoB ва ApoA1 аполипопротеинлари, умумий холестерин (TC), эркин холестерин (FC), холестериннинг мураккаб эфирлари (CE), шунингдек, жуда паст зичликдаги (VLDL), паст зичликдаги (LDL) ва юқори зичликдаги (HDL) липопротеин фракциялари касаллик маркерлари сифатида юқори ҳисса кўрсатди. LDL нинг йирик, ўрта ва кичик заррачалари (катта LDL, ўрта LDL, кичик LDL), HDL (катта HDL, ўрта HDL, кичик HDL) ва VLDL (катта VLDL, ўрта VLDL, кичик VLDL) субфракциялари алоҳида аҳамиятга эга. Бундан ташқари, плазманинг атерогенлик индекси ва липопротеинларнинг умумий тақсимланиш индекси

каби интеграл кўрсаткичлар ҳисоблаб чиқилди. Олинган натижалар COVID-19 га хос бўлган липид алмашинувининг сезиларли даражада бузилишини акс эттиради ва клиник амалиётда касалликни ташхислаш, унинг кечишини кузатиш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг "Клиник маълумотлар таҳлили асосида даволаш самарадорлигини прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш" деб номланган тўртинчи бобида Зангиота 1,2 шифохонасида COVID-19 билан оғриган беморлардан тўпланган клиник маълумотлар асосида даволаш самарадорлигини прогнозлаш модели ишлаб чиқилганлиги баён этилган. Тадқиқот давомида ўтказилган терапия самарадорлиги бўйича гуруҳларга ажратилган COVID-19 беморларда клиник кўрсаткичлар атрофлича баҳоланди. Тадқиқотга 450 нафар бемор жалб қилиниб, улар даволаш самарадорлиги даражасига кўра тўрт гуруҳга бўлинди: самарасиз, ўртача самарали, самарали ва жуда самарали. Антропометрик маълумотлар, қон ва сийдик кўрсаткичлари, нафас олиш тезлиги, қондаги кислород даражаси, юрак уриши ва бошқа физиологик кўрсаткичларни ўз ичига олган 50 та клиник параметр таҳлил қилинди. Бир омилли дисперсия таҳлили (ANOVA) беморлар гуруҳлари ўртасида 16 та клиник кўрсаткич бўйича статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжудлигини аниқлади.

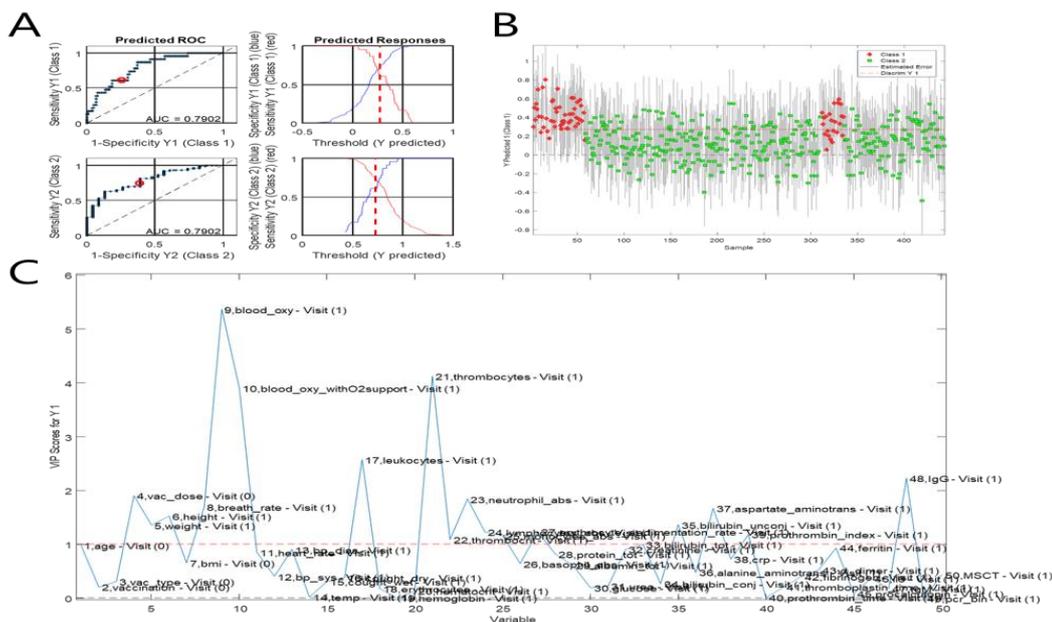


**6- расм. ANOVA - Даволаш самарадорлиги турлича бўлган гуруҳларда клиник кўрсаткичлар таҳлили**

Кўп сонли таққослашларга ёлғон кашфиётни назорат қилиш усули билан тузатиш киритилгандан сўнг (FDR <5%) 9 та параметр учун статистик аҳамиятлилик сақланиб қолди. Бу уларнинг потенциал биомаркерлар сифатида юқори ишончлилигини кўрсатди. Асосий кўрсаткичлар орасида қуйидагилар аниқланди: моноцитларнинг абсолют микдори, қисман тромбопластин вақти, тромбоцитлар, нафас олиш тезлиги, лейкоцитларнинг аспаратаминотрансфераза даражаси, IgG даражаси ва кислород ёрдамида қондаги кислород даражаси. (6-расм)

Кейинчалик, даволаш самарадорлигини башорат қилиш учун клиник параметрларнинг ахборотлилигини баҳолаш қисман энг кичик квадратлар-

дискриминант таҳлил (PLS-DA) усули билан амалга оширилди. Бунда тузилган модель юқори таснифлаш қобилиятини ( $AUC = 0,79$ ) намоиш этди, бу эса танланган параметрларнинг башорат қилиш қийматини тасдиқлади.



## 7- расм. PLS-DA усули билан даволаш самарадорлигини башорат қилишда клиник кўрсаткичларнинг информативлигини баҳолаш

Энг муҳим предикторлар орасида қуйидагилар аниқланди: нафас олиш тезлиги, кислород ёрдамсиз ва ёрдами билан қондаги кислород даражаси, тромбоцитлар, нейтрофилларнинг абсолют сони, аспартатаминотрансфераза ва IgG. (7-расм)

Шунингдек, беморларнинг касалхонада ётиш муддати бўйича стратификация ўтказилиб, натижада учта гуруҳ ажратиб олинди: касалхонада  $\leq 10$  кун, 11 кундан 14 кунгача ва  $> 14$  кун ётган беморлар. Ўтказилган статистик таҳлил касалхонада бўлиш муддати ошиши билан олтига клиник кўрсаткич қийматларининг пасайиш тенденциясини кўрсатди. Даволаш самарадорлиги мезони бўйича шаклланган гуруҳлар ўртасида барча ўрганилган кўрсаткичлар статистик жиҳатдан сезиларли фарқларга эга бўлди ( $r < 0,05$ ). Хусусан, тромбоцитлар, лейкоцитлар, моноцитлар ва тромбоцит касалхонага ётқизиш давомийлигининг асосий башоратчилари сифатида аниқланди, бу уларнинг COVID-19 да потенциал ташхис ва прогноз аҳамиятини тасдиқлайди. Беморларнинг ёши ҳам гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатган бўлсада, унинг якуний таснифга таъсири камроқ ифодаланган эди. Аниқланган биомаркерлар даволаш тактикасини янада шахсийлаштириш, даволаш самарадорлигини башорат қилиш ва COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг узок муддатли кечиши хавфини баҳолаш учун қўлланилиши мумкин.

## ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон Республикасида илк бор коронавирус инфекциясига чалинган ва лаборатор жихатдан тасдиқланган беморларнинг ДНК ва қон плазмаси намуналаридан иборат биобанк шакллантирилди, бу эса комплекс биотиббietet таҳлиллар ва келгусида молекуляр-генетик тадқиқотлар олиб бориш учун асос яратди.
2. COVID-19 билан касалланган беморлар ҳамда соғлом назорат гуруҳи аъзолари бўлган жами 1235 нафар шахс ҳақидаги маълумотларни антропометрик, клиник, биокимёвий ва молекуляр маълумотларни қамраб олган, интеграциялашган ва структуралашган электрон маълумотлар базаси яратилди ва жорий этилди.
3. Ўзбекистонда биринчи мартаба ядро-магнит резонанси (ЯМР) ёрдамида COVID-19 турли оғирлик даражасида кечаётган 919 нафар беморнинг қон плазмаси метаболом профиллаш ўтказилди, 80 та метаболит ва 65 та липопротеин фракцияси аниқланди. Касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқ потенциал маркерлар сифатида альдоза, глюкоза, аланин, бетаин-триэтиламмоний, сорбитол даражаларининг ошиши ҳамда аминокислоталар ва липид алмашинувидаги бир қатор ўзгаришлар аниқланди.
4. Метаболом профилини кўп ўлчовли статистик таҳлил қилиш натижасида касаллик кечишини башорат қилишда аҳамиятли бўлган 11 та метаболит ва 23 та липопротеин прогностик омил сифатида аниқланди.
5. Касалликнинг оғир кечиш хавфини ва даволаш самарадорлигини баҳолаш имконини берувчи прогностик модель ишлаб чиқилди. Энг аҳамиятли предикторлар (Effect Size) асосида-тромбоцитлар, моноцитлар ва қондаги кислород даражаси бўлиб, улар потенциал биомаркерлар сифатида даволаш натижасини эрта босқичда башорат қилиши мумкин. Ушбу модел бошқа юқумли патологияларга нисбатан ҳам қўллаш имкониятига эга.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА  
DSC.03/30.07.2024.В.179.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЦЕНТРЕ ПЕРЕДОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

---

**ЦЕНТР ПЕРЕДОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

**КУРМАЕВА ДИЁРА НОДИРБЕК ҚИЗИ**

**ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С  
COVID-19**

**03.00.03 – Молекулярная биология. Молекулярная генетика. Молекулярная  
биотехнология  
03.00.01-Биохимия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD) ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ  
НАУКАМ**

**Ташкент-2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за номером B2024.4.PhD/B1302.**

Диссертация выполнена в Центре Передовых Технологий при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета [www.cat-dscphd.uz](http://www.cat-dscphd.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Научный руководитель:</b>  | <b>Абдурахимов Абдоржон Акрамович</b><br>Доктор философии (PhD) по биологическим наукам,<br>старший научный сотрудник |
|                               | <b>Хакимов Бекзод Бахромович</b><br>Доктор философии (PhD), доцент  |
| <b>Официальные оппоненты:</b> | <b>Мухамедов Рустам Султанович</b><br>Доктор биологических наук, профессор  |
|                               | <b>Даниела Раго</b> Доктор философии (PhD), старший<br>научный сотрудник  |
| <b>Ведущая организация:</b>   | <b>Национальный университет Узбекистана</b>   |

Защита диссертации состоится «4» сентября 2025 г. в 16:00 часов на заседании разового Научного совета созданного на основе Научного совета DSc.03/07.2024.B.179.01 по присуждению ученых степеней при Центре Передовых Технологий при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций. Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский р-н, ул. Университетская, дом 3А Тел.: (+99871) 227 43 21

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центра Передовых Технологий при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций (зарегистрировано под № 1/8 ). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский р-н, ул. Университетская, дом 3А. Тел.: (+99871) 227 43 21 ([catscience@exat.uz](mailto:catscience@exat.uz)).

Автореферат диссертации разослан: « \_\_\_\_\_ » 2025 г.

(реестр протокола рассылки № «1/8» от 18 августа 2025 г).

**Турдикулова Шахло Уткуровна**  
Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., профессор

**Сохибназарова Хонсулув Абдувохидовна**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, PhD, старший научный сотрудник

**Абдуллаев Алишер Абдумавлянович**  
Председатель Научного семинара при Научном  
совете по присуждению ученых степеней, д.б.н

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

### **Актуальность и востребованность темы диссертации.**

В мире особое внимание уделяется изучению патогенеза, клинических проявлений и последствий инфекции COVID-19, выявлению факторов, влияющих на тяжесть течения заболевания, а также профилактике и лечению иммунного ответа, воспалительных процессов, метаболических нарушений, поражений различных органов и систем. Следует отметить, что одним из перспективных направлений исследований COVID-19 является метаболомный анализ, позволяющий выявить биохимические изменения в организме, связанные с инфекцией, выявления специфических метаболомных биомаркеров COVID-19, разработки методов ранней диагностики. На сегодняшний день не выявлены универсальные биомаркеры, позволяющие точно предсказать тяжесть течения заболевания COVID-19 и эффективность проводимого лечения. Поэтому важно определять эффективность лечения на основе анализа клинических данных и проводить комплексный метаболомный анализ.

Во всем мире ведутся научные исследования по изучению патогенеза, механизмов её распространения, клинического течения и факторов, влияющих на тяжесть заболевания инфекции COVID-19, а также разработке новых диагностических тестов. В этой связи большое значение приобретает использование ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для анализа метаболомных профилей крови и плазмы пациентов, совершенствование методов идентификации маркеров и лечения, разработка моделей прогнозирования клинического течения COVID-19 на основе интеграции метаболомных и клиничко-демографических данных, позволяющих точно прогнозировать тяжесть заболевания COVID-19 и эффективность лечения.

В нашей республике особое внимание уделяется разработке и реализации комплексных мер по охране здоровья населения, своевременной корректировке тактики лечения и снижению риска осложнений, совершенствованию системы здравоохранения, а также достигнуты определенные результаты в профилактике и диагностике заболеваний, широкому внедрению современных технологий, оказанию высококвалифицированной и качественной медицинской помощи. В Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы Президентом Республики Узбекистан обозначены следующие задачи «Раннее предупреждение процессов, связанных с пандемиями и аналогичными катастрофами, всесторонний анализ ситуации, прогнозирование будущих рисков и проблем, связанных с ними, создание системы готовности с четкими планами и мерами по их решению, предотвращение повторного распространения коронавируса и минимизация его негативного влияния на

экономику и жизнь людей».<sup>1</sup> При реализации этих задач важным является выявление потенциальных биомаркеров, связанных с тяжестью течения заболевания, а также разработка модели прогнозирования эффективности терапии с целью совершенствования стратегии лечения. Настоящее диссертационное исследование в определенной мере служит реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-5969 от 19 марта 2020 года «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия пандемии коронавируса и мирового кризиса на отрасли экономики», Постановлению Президента Республики Узбекистан № ПП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предупреждению распространения коронавирусной инфекции на территории Республики Узбекистан», Постановлению Кабинета Министров Республики Узбекистан № 176 от 23 марта 2020 года «О дополнительных мерах по противодействию распространению коронавирусной инфекции» и других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности.

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

**Степень изученности проблемы.** В последние годы в мире проведены исследования, направленные на изучение метаболомных изменений у пациентов с COVID-19. В исследовании "Metabolomics study of COVID-19 patients in four different clinical stages", проведённом Alberto Valdés и соавт., опубликованном в 2022 году, был выполнен метаболомный анализ плазмы крови 145 взрослых пациентов с COVID-19, разделенных на группы в зависимости от клинической стадии заболевания. Результаты показали, что уровни карнитинов, кетоновых тел, жирных кислот, лизофосфатидилхолинов и триптофана значительно изменялись в зависимости от тяжести COVID-19, что позволяет использовать эти метаболиты в качестве потенциальных биомаркеров для прогнозирования течения заболевания.

В исследованиях, проведённых в странах СНГ, также проводились работы, посвященные изучению COVID-19. В частности, в обзоре, подготовленном Зольниковой О.Ю., Решетовой М.С., Ивановой М.Н. и Ивашкиным В.Т. (2021), рассматриваются перспективы использования метаболомного профилирования для выявления биомаркеров различных заболеваний, включая коронавирусную инфекцию. Авторами отмечено, что проведение метаболомного анализа способствует более глубокому пониманию патогенеза инфекции и может способствовать разработке новых терапевтических стратегий. В исследованиях Криворотько и соавт. (2020) описаны математические модели SEIR-HCD и SEIR-D, адаптированные для оценки динамики распространения COVID-19 в Москве и Новосибирской области. Учёными Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 "О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы" от 28 января 2022 года

РАН также разработана математическая модель, позволяющая анализировать анамнестические данные, а также влияние сопутствующих хронических заболеваний и возрастных факторов на исход заболевания.

В Республике Узбекистан проведены исследования, направленные на изучение клинических характеристик пациентов с COVID-19. В частности, в работе, опубликованной в 2020 году Kim K.H., Choi J.W., Moon J, Акилов Х., Туйчиев Л., Рахимов Б., Min K.S., проведен анализ симптомов и клинических особенностей подтвержденных случаев COVID-19 у пациентов, госпитализированных в специализированные медицинские учреждения страны. Согласно полученным результатам, наиболее распространенными симптомами среди обследованных пациентов являлись сухой кашель, утомляемость и фарингалгия. Авторы подчеркнули необходимость разработки медицинских стратегий, учитывающих возрастные особенности и тяжесть заболевания, для эффективного реагирования на распространение инфекции в будущем. В исследовании «Клинические и эпидемиологические характеристики пациентов с тяжелой формой COVID-19», проведенном Хусеновым З. и Облокуловым А. основной целью было определение факторов, предрасполагающих к развитию тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также анализ клинических характеристик пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Полученные результаты определили ключевые клиничко-демографические факторы риска неблагоприятного исхода заболевания. Авторами показано, что для оптимизации тактики ведения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 требуется ранняя идентификация и динамический мониторинг лиц с установленными факторами риска.

Несмотря на имеющиеся научные работы, на сегодняшний день в Узбекистане отсутствуют исследования, направленные на изучение метаболомного профиля пациентов с COVID-19. Кроме того, отсутствуют данные по разработке и использованию моделей прогнозирования эффективности лечения.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках целевых проектов А-ИРВ-2021-125 «Изучение генетики и карты распространения штаммов коронавируса SARS-COV2, представленных в Узбекистане, с целью создания основы для разработки вакцины COVID-19» (2020-2021), А-СС-202202114 «Исследование и анализ данных с использованием машинного обучения пациентов с диагнозом COVID-19 для выявления тенденций, объясняющих прогрессирование болезни, выздоровления и смертность» (2022-2023) Центра передовых технологий.

**Целью исследования** является изучение метаболомного профиля пациентов с COVID-19 с целью идентификации биомаркеров, ассоциированных с тяжестью течения инфекции, метаболическими нарушениями и предикторами исходов.

**Задачи исследования:**

Сформировать биобанк ДНК и плазмы крови пациентов с лабораторно подтверждённой коронавирусной инфекцией;

Создать структурированную электронную базу данных, объединяющую антропометрические, клинические, биохимические и молекулярные показатели обследованных пациентов и лиц контрольной группы.

Провести метаболомное профилирование плазмы крови пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 с использованием ЯМР-спектроскопии.

Выявить наиболее информативные прогностические биомаркеры течения COVID-19 на основе статистического анализа метаболомных данных

Разработать прогностическую модель оценки риска тяжести течения заболевания и эффективности терапии на основе клинических и лабораторных данных и её применимости к другим инфекционным патологиям

**Объектом исследования** являются образцы крови и плазмы пациентов с COVID-19 и здоровых людей, используемые в качестве контрольной группы.

**Предметом исследования** являются РНК образцов пациентов, липопротеины и метаболиты, ассоциированные с COVID-19 и тяжестью его течения. Клинико-биохимические параметры.

**Методы исследования.** В ходе диссертационной работы были применены современные биохимические, молекулярно-генетические методы: методы выделения РНК, спектрофотометрии, мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, метод ЯМР, а также методы статистического и биоинформатического анализа.

**Научная новизна исследования состоит в следующем:**

Впервые в Узбекистане на основе комплексного анализа метаболомного профиля плазмы пациентов с COVID-19 выявлено 80 метаболитов и 65 липопротеиновых фракций;

создана уникальная структурированная база данных, с развернутым массивом данных с высокой детализацией, обеспечивающая систематизацию и хранение информации о пациентах, включенных в исследование;

разработана классификационная модель на основе PLS-DA с целью выявления ключевых биомаркеров;

установлены различия в метаболомных профилях пациентов с разной степенью тяжести COVID-19, что создало новые возможности для персонализированного подхода к лечению;

впервые на основе клинических данных разработана и клинически валидирована прогностическая модель оценки эффективности лечения COVID-19.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Впервые в Узбекистане проведен комплексный метаболомный анализ крови и плазмы пациентов с COVID-19 с использованием ядерного магнитного резонанса (ЯМР);

Обосновано использование биомаркеров, выявленных с помощью метаболомного анализа, для раннего выявления и стратификации тяжелых форм COVID-19 и разработки новых диагностических тестов;

Установлено, что сформированный банк биологических образцов послужит изучению патогенеза COVID-19, а также ускорит разработку новых диагностических и терапевтических стратегий при коронавирусной и других инфекционных заболеваниях;

**Достоверность результатов исследования:** подтверждается использованием взаимодополняющих современных биохимических, молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов анализа. Сравнение показателей между контрольной и исследуемой группами осуществлялось с применением критерия  $\chi^2$  при уровне значимости  $p < 0,05$ . Оценка значимости вариаций отдельных параметров проводилась с использованием одномерного дисперсионного анализа (ANOVA), позволяющего выявить влияние отдельных факторов на наблюдаемые изменения. Многомерный анализ данных включал: Анализ главных компонент (PCA), использованный для выявления скрытых структур и закономерностей в данных; ASCA (ANOVA-Simultaneous Component Analysis)-контролируемый метод, применённый для изучения взаимодействий факторов и оценки значимости их вклада; PLS-DA (Partial Least Squares Discriminant Analysis)-метод частичного дискриминантного анализа наименьших квадратов, использован для классификации пациентов по группам эффективности терапии.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что создание интегрированной базы данных, систематизация клинических данных, проведение углубленных исследований, разработка модели прогнозирования эффективности лечения COVID-19 на основе клинических данных, полученных до начала терапии, способствует развитию в Узбекистане персонализированного подхода в медицине, прогнозированию последствий заболевания и выбору оптимальной тактики лечения, выявлению новых закономерностей в течении заболевания, создает возможность для быстрой разработки новых диагностических и терапевтических стратегий при коронавирусной и других инфекционных заболеваниях.

Практическая значимость результатов исследования заключается в анализе метаболомных и липидных профилей, а также выявлении потенциальных биомаркеров, ассоциированных с тяжестью течения заболевания. Сформированный банк биологических образцов станет ценным ресурсом для научного сообщества, а разработанная модель прогнозирования эффективности лечения COVID-19 на основе клинических данных полученных до лечения, послужит клинической практике для своевременной корректировки проведения тактики лечения.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных при изучении и практическом внедрении метаболомного профиля у пациентов с COVID-19:

Разработана и внедрена уникальная структурированная база данных обеспечивающая систематизацию и хранение информации о пациентах с COVID-19 в клиническую лабораторию РСНПМЦ терапии и реабилитации (Справка №16 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 25 апреля 2025г.). В результате создана возможность оценки тяжести течения заболевания и эффективности лечения, разработки классификационной модели на основе PLS-DA;

Внедрен анализ на выявление метаболомных биомаркеров для пациентов, с подтвержденной инфекцией при помощи тест-системы «Biotest SARS-CoV-2 detection kit» в частной медицинской клинике ООО «Genmedical» (Справка №16 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 25 апреля 2025 г.). В результате вместо многопараметрических иммуноферментных и биохимических анализов проанализированы целевые маркеры, что позволило улучшить раннюю диагностику и повысить эффективность лечения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были апробированы в ходе 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференций.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 11 печатных работ, из них 4 научные статьи, в том числе 2 - в Республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертационной работы.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы, списка условных сокращений и приложений. Объем диссертации составляет 111 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** диссертации обоснована актуальность и востребованность проведенных исследований, сформированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, проанализирован уровень изученности проблемы, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, показана достоверность проведенных исследований, даны сведения о внедрении результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Структурные, молекулярные и клинические аспекты патогенеза SARS-CoV-2 и современные методы его**

**диагностики и прогнозирования»** рассматриваются ключевые аспекты патогенеза коронавирусной инфекции, включая структурные особенности белков SARS-CoV-2, раскрываются генетические и молекулярные механизмы. Подробно описаны клинические проявления заболевания, включая современную классификацию COVID-19 по степени тяжести. Освещены результаты метаболомных исследований, направленных на выявление биомаркеров, ассоциированных с инфицированием и его последствиями. Представлены данные о биохимических изменениях, возникающих в организме при развитии инфекции SARS-CoV-2, и их диагностической значимости. Кроме того, в главе проведен обзор существующих методов прогнозирования клинических исходов и математических моделей, применяемых для оценки риска тяжелого течения COVID-19.

Во второй главе диссертации **«Современные методы определения молекулярно-генетических и метаболитических маркеров»** представлены материалы, методы, дизайн и этапы исследования. Описаны принципы сбора и систематизации клинических данных пациентов с COVID-19, а также методика подготовки образцов для проведения молекулярно-генетического и метаболомного анализа.

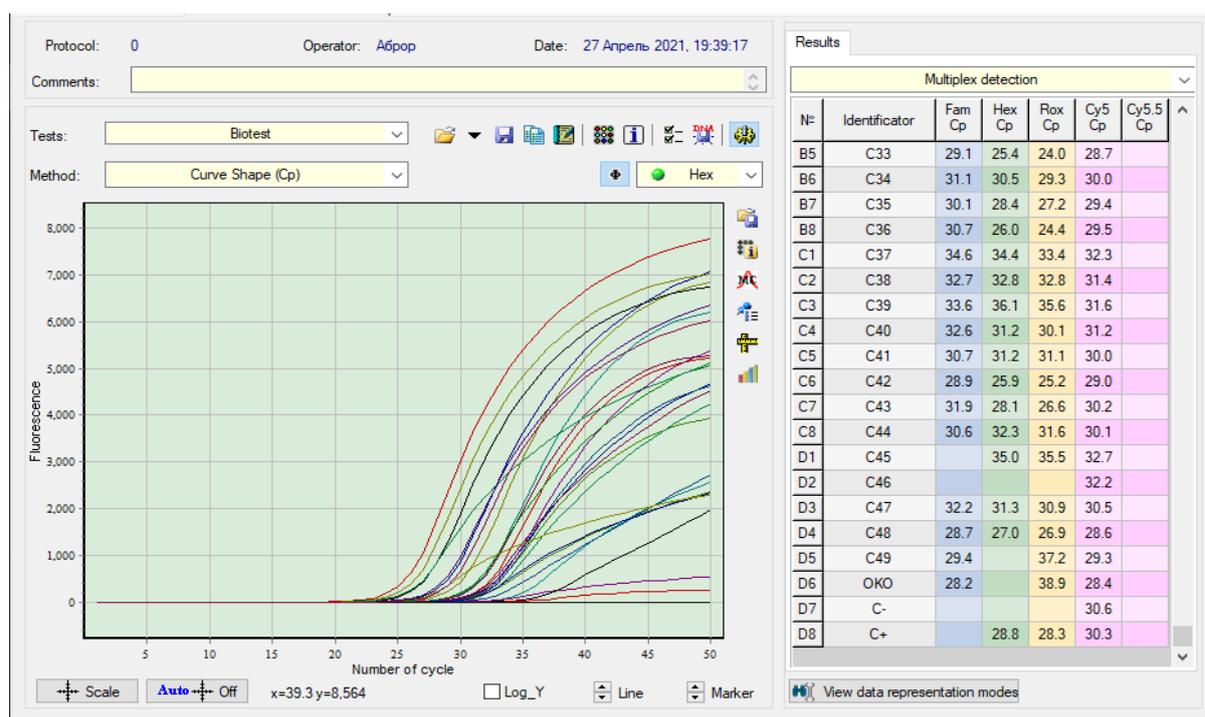
Молекулярно-генетическая часть исследования включала выделение РНК из биологических образцов, определение её концентрации и чистоты с использованием спектрофотометрии, а также проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) для детекции SARS-CoV-2 в 935 образцах.

Для метаболомного анализа с применением ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были использованы образцы плазмы 619 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 и 322 образца контрольной группы. Статистическая и биоинформатическая обработка полученных данных включала однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бенджамини–Хохберга (FDR-p), логистическую регрессию, а также анализ одновременных компонентов (ASCA). Для оценки метаболитических различий между группами применялся анализ главных компонент (PCA). Дискриминантный анализ частичных наименьших квадратов (PLS-DA) использовался для работы с многомерными данными, где число переменных превышало число наблюдений и имелись высокие корреляции между переменными. Весь статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения MATLAB (версия R2015a, MathWorks Inc., Натик, Массачусетс, США). Для обработки и визуализации данных были разработаны индивидуальные пользовательские скрипты на языке MATLAB.

В третьей главе диссертации **«Результаты молекулярно-генетического и метаболомного анализа, выявление маркеров и определение их диагностической и прогностической значимости»**, представлены основные результаты исследования, включающие создание и структурирование базы данных, формирование биобанка ДНК и плазмы пациентов с коронавирусной инфекцией, а также применение полимеразной

цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) для подтверждения наличия SARS-CoV-2. На первоначальном этапе исследования была сформирована электронная база данных, включающая антропометрические, клинические, биохимические и генетические показатели пациентов с COVID-19. В качестве основных параметров в базу данных были включены: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), уровни ключевых биомаркеров (С-реактивный белок, ферритин, интерлейкины), а также результаты метаболомного анализа плазмы. Стандартизированное структурирование данных обеспечило возможность проведения комплексного статистического анализа и выявления достоверных корреляционных связей между клиническими характеристиками и метаболическими изменениями.

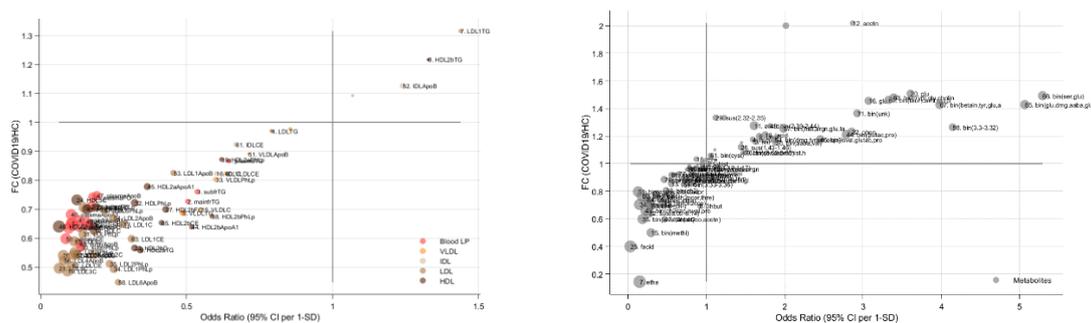
Для молекулярной верификации диагноза COVID-19 у обследуемых пациентов применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-qPCR). Полученные результаты продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность данного метода, что позволило надёжно идентифицировать инфицированных пациентов, включая случаи бессимптомного течения заболевания. В ходе исследования наличие РНК SARS-CoV-2 было подтверждено в 619 из 935 проанализированных образцов, что составило 66,2 % от общего количества (рисунок.1)



**Рисунок. 1 Результаты амплификации SARS-CoV-2 методом RT-qPCR (приборы серии «ДТ») с использованием набора реагентов «Biotest SARS-COV-2 detection kit»**

На следующем этапе проведен ЯМР анализ 619 верифицированных образцов. Результаты изучения метаболомного профиля показали значительные изменения концентраций нескольких классов метаболитов у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

Впервые в Узбекистане на основе проведенного ЯМР анализа было идентифицировано 80 низкомолекулярных метаболитов и 65 липопротеиновых фракций в плазме крови пациентов с COVID-19, что позволило существенно расширить представление о патофизиологических механизмах заболевания. В отличие от ранее опубликованных исследований, полученные в ходе работы результаты охватывают широкий спектр метаболических изменений, что представляет собой значимый вклад в международную научную базу и открывает перспективы для развития персонализированных подходов в диагностике и терапии. В частности, установлены достоверные изменения в концентрациях аминокислот, жирных кислот, пуриновых оснований и липидов. Также, зафиксировано уменьшение концентрации липопротеинов высокой плотности (HDL) и повышение уровней лизофосфатидилхолинов (LPC), что отражает нарушения липидного обмена, типичные для воспалительных состояний и системного иммунного ответа. Применение методов логистической регрессии и дисперсионного анализа (ANOVA) позволило выявить наиболее значимые метаболические биомаркеры, коррелирующие с тяжестью течения COVID-19. Показано, что повышение уровня 3-гидроксibuтирата связано с усиленной мобилизацией жировых запасов в условиях энергетического дефицита, возникающего при тяжелых формах заболевания. Выявленное повышение уровней аспартата и глутамата, отражает происходящую активацию воспалительных и нейротоксических процессов.



**Рисунок. 2 Изменения концентраций метаболитов и липопротеинов у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой на основе результатов ANOVA и логистической регрессии.**

Анализ показал общее снижение большинства липопротеинов, включая HDL, LDL и ApoB, что связано с тяжестью течения заболевания, воспалением и повышенным риском сосудистых осложнений. При COVID-19 значительно повышаются уровни таких метаболитов, как, альдоза, глюкоза, аланин, бетаин-триэтиламмоний и сорбитол, что делает их потенциальными маркерами тяжелого течения болезни. (рисунок. 2)

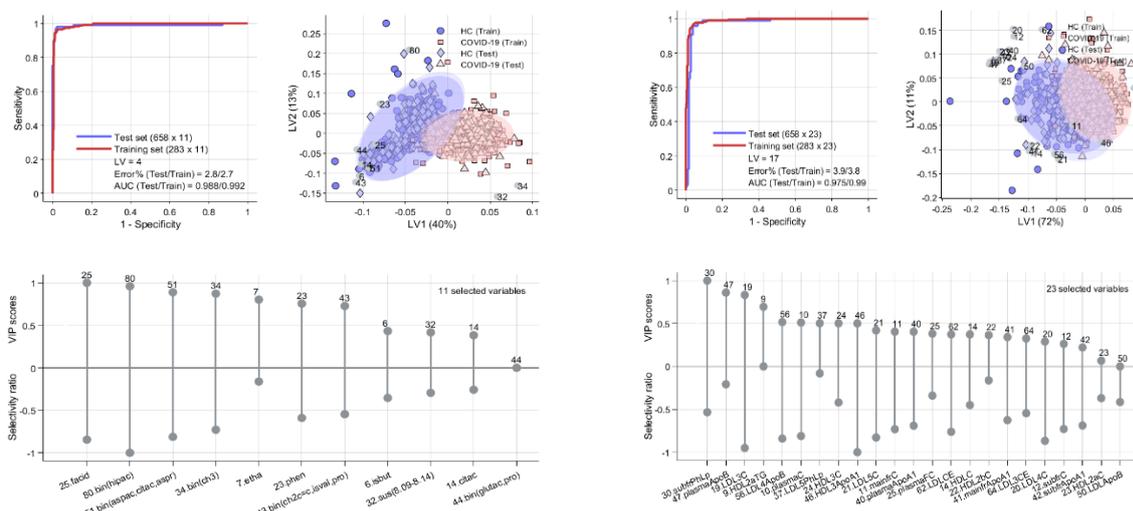
Проведенный анализ главных компонент (PCA) метаболомного профиля, продемонстрировал четкое разделение исследуемых групп. У пациентов с COVID-19 наблюдался более выраженный разброс значений, что отражало наличие метаболического и липидного дисбаланса, связанного с инфекцией. Среди ключевых метаболитов, внесших наибольший вклад в



процессами, и ассоциируется с повышенным риском кардиометаболических нарушений (рисунок.4).

Для построения модели классификации пациентов с COVID-19 использовался метод частичных наименьших квадратов-дискриминантного анализа (PLS-DA). Построенные графики визуализируют результаты классификационных моделей, основанных на метаболомных и липидных данных профиля плазмы крови, и демонстрируют высокую степень разделения между пациентами с COVID-19 и контрольной группой.

На рисунок 4 представлена модель, основанная на метаболомных данных, показавшая высокую точность классификации ( $AUC = 0,988$  для тестовой выборки и  $0,992$  для обучающей выборки) с ошибкой всего  $2,8\%$ , что подтверждает надежность модели. В результате анализа было идентифицировано 11 ключевых метаболитов, включая жирные кислоты, фенилаланин, цитрат и изобутират, которые выступают потенциальными биомаркерами COVID-19.

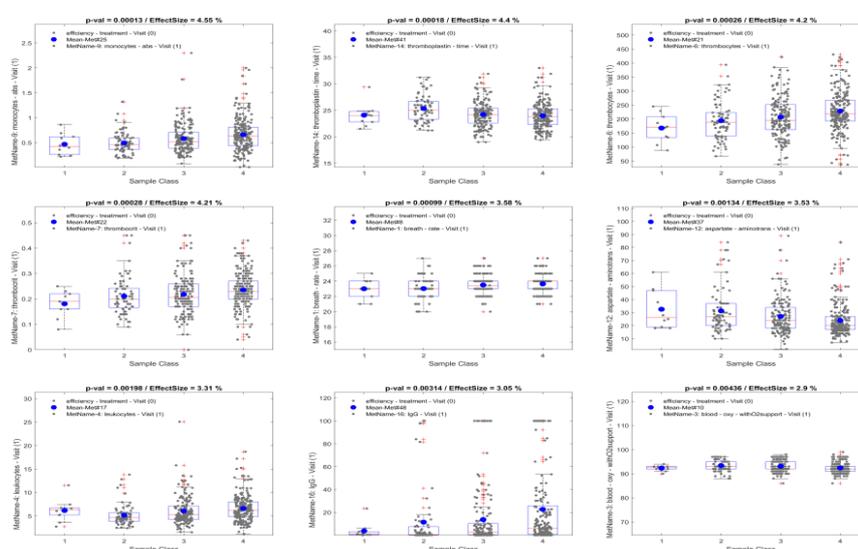


**Рисунок. 5** Разработка моделей классификации на основе PLS-DA для идентификации ключевых метаболитов и липопротеинов

На втором графике справа (рисунок.5) представлена модель, основанная на анализе липопротеинового профиля, которая также продемонстрировала высокую точность ( $AUC = 0,975$ ) и низкий процент ошибки ( $3,9\%$  для тестовой выборки,  $3,8\%$  для обучающей). В результате анализа было идентифицировано 23 липопротеиновых маркера, показавшие наибольшее влияние на дифференциацию группы пациентов с COVID-19 и контрольной группы. Следует отметить, что общий липидный состав плазмы, триглицериды (TG), аполипопротеины ApoB и ApoA1, общий холестерин (TC), свободный холестерин (FC), сложные эфиры холестерина (CE), а также фракции липопротеинов очень низкой плотности (VLDL), низкой плотности (LDL) и высокой плотности (HDL) показали высокий вклад, как маркеры заболевания. Особое значение имеют подфракции крупных, средних и малых частиц LDL (large LDL, medium LDL, small LDL), HDL (large HDL, medium HDL, small HDL) и VLDL (large VLDL, medium VLDL, small VLDL).

Кроме того, были рассчитаны интегральные показатели, такие как индекс атерогенности плазмы и общий индекс распределения липопротеинов. Полученные результаты отражают достоверно выраженные нарушения липидного обмена, характерные для COVID-19, и могут быть использованы в клинической практике для диагностики, мониторинга течения заболевания и оценки эффективности терапии.

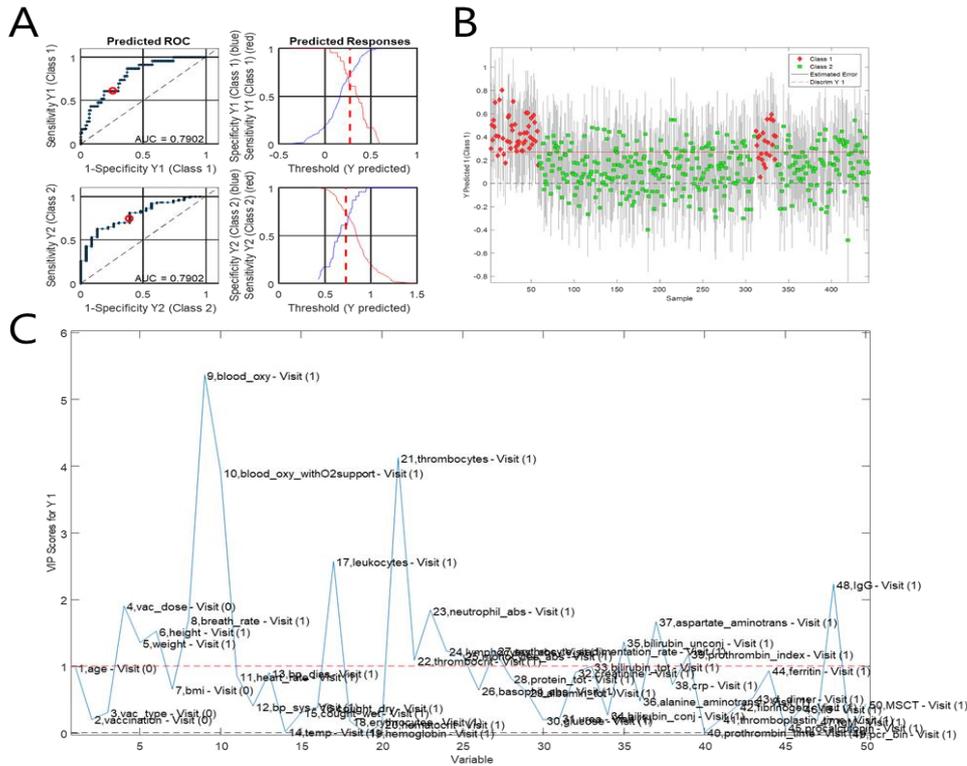
В четвертой главе диссертации «**Разработка модели прогнозирования эффективности лечения на основании анализа клинических данных**» представлена разработка модели прогнозирования эффективности лечения, основанная на анализе клинических данных, собранных у пациентов с COVID-19 в Зангиота 1,2. В ходе исследования была проведена комплексная оценка клинических параметров у пациентов с COVID-19, стратифицированных по эффективности проводимой терапии. В исследование были включены 450 пациентов, которых разделили на четыре группы в зависимости от степени эффективности лечения: неэффективное, умеренно эффективное, эффективное и очень эффективное. Анализу подверглись 50 клинических параметров, включая антропометрические данные, показатели крови и мочи, частота дыхания, уровень кислорода в крови, сердечный ритм и другие физиологические показатели. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил статистически значимые различия по 16 клиническим показателям между группами пациентов.



**Рисунок. 6 ANOVA - Анализ клинических параметров в группах с разной эффективностью лечения**

После коррекции на множественные сравнения методом контроля ложного открытия (FDR <5 %) статистическая значимость сохранялась для 9 параметров, что указывало на их высокую надёжность в качестве потенциальных биомаркеров. Среди ключевых показателей были идентифицированы: абсолютное количество моноцитов, частичное тромбопластиновое время, тромбоциты, частота дыхания, уровень аспаратаминотрансферазы лейкоцитов, уровень IgG и уровень кислорода в крови с поддержкой кислорода. (рисунок. 6)

Далее методом частичных наименьших квадратов-дискриминантного анализа (PLS-DA) была проведена оценка информативности клинических параметров для прогнозирования эффективности лечения, где построенная модель продемонстрировала высокую классификационную способность ( $AUC = 0,79$ ), подтверждая предсказательную ценность выбранных параметров.



**Рисунок. 7 Оценка информативности клинических параметров в прогнозировании эффективности лечения методом PLS-DA**

Среди наиболее значимых предикторов оказались: частота дыхания, уровень кислорода в крови без поддержки и с поддержкой кислорода, тромбоциты, абсолютное количество нейтрофилов, аспаратаминотрансфераза и IgG. (рисунок. 7)

Дополнительно была проведена стратификация пациентов по продолжительности госпитализации, в результате которой были выделены три группы: пациенты, находившиеся в стационаре  $\leq 10$  дней, от 11 до 14 дней и  $>14$  дней. Проведённый статистический анализ продемонстрировал тенденцию к снижению значений шести клинических параметров с увеличением продолжительности пребывания в стационаре. Все исследуемые показатели имели статистически значимые различия между группами, сформированными по критерию эффективности лечения ( $p < 0,05$ ). В частности, тромбоциты, лейкоциты, моноциты и тромбокрит были определены как ключевые предикторы длительности госпитализации, что подтверждает их потенциальную диагностическую и прогностическую значимость при COVID-19. Несмотря на то, что возраст пациентов также демонстрировал статистически значимые различия между группами, его влияние на итоговую классификацию было менее выраженным. Выявленные биомаркеры могут быть использованы для дальнейшей персонализации

лечебной тактики, прогнозирования эффективности терапии и оценки риска продлённого течения заболевания у пациентов с COVID-19.

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые в Республике Узбекистан сформирован биобанк ДНК и плазмы пациентов с лабораторно подтверждённой коронавирусной инфекцией, что создало основу для комплексного биомедицинского анализа и последующих молекулярно-генетических исследований.
2. Разработана и внедрена структурированная электронная база данных, интегрирующая антропометрические, клинические, биохимические и молекулярные показатели более чем 1235 обследованных лиц, включая пациентов с COVID-19 и здоровую контрольную группу.
3. Впервые в Узбекистане проведено метаболомное профилирование плазмы крови 919 пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 с использованием ядерного магнитного резонанса (ЯМР), было идентифицировано 80 метаболитов и 65 липопротеиновых фракций. Обнаружено, что потенциальными маркерами тяжелого течения заболевания является повышение уровней альдозы, глюкозы, аланина, бетаин-триэтиламмония и сорбитола, а также ряд изменений в аминокислотном и липидном обмене.
4. Многомерный анализ метаболомного профиля позволил выявить 11 метаболитов и 23 липопротеина в качестве наиболее информативных прогностических факторов течения заболевания.
5. Разработана модель прогнозирования, позволяющая оценить риск тяжести течения заболевания и эффективность терапии. Наиболее значимые предикторы (по Effect Size) - тромбоциты, моноциты и уровень кислорода в крови, являются потенциальными маркерами раннего прогнозирования исхода лечения. Данная модель может быть использована для других инфекционных патологий.

**ONE-TIME ACADEMIC COUNCIL FOR THE AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSC.03/30.07.2024.B.179.01 AT THE CENTER FOR ADVANCED TECHNOLOGIES**

---

**CENTER FOR ADVANCED TECHNOLOGIES**

**KURMAYEVA DIYORA NODIRBEK KIZI**

**STUDY OF METABOLOMIC PROFILING IN PATIENTS WITH COVID-19**

**03.00.03 – Molecular biology. Molecular genetics. Molecular biotechnology  
03.00.01 - Biochemistry**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF  
PHILOSOPHY (PhD)  
IN BIOLOGICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2025**

**This dissertation of PhD has been registered with the number B2024.4.PhD/B1302 at the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan.**

The dissertation was completed at the Center for Advanced Technologies under the Ministry of Higher Education, Science, and Innovation.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council [www.cat-dscphd.uz](http://www.cat-dscphd.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal.

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Scientific supervisor:</b> | <b>Abduraximov Abror Akramovich</b><br>PhD, Senior Researcher<br><b>Khakimov Bekzod Baxromovich</b><br>PhD, Associated professor |
| <b>Official opponents:</b>    | <b>Mukhamedov Rustam Sultanovich</b><br>Doctor of Biological Sciences, professor<br><b>Daniela Rago</b> PhD, Senior Researcher   |
| <b>Leading organisation:</b>  | <b>National University of Uzbekistan</b>   |

The defence of the dissertation will take place on “4” September 2025 at 16:00 at the meeting of the One-Time Scientific Council established on the basis of the Scientific Council DSc.03/07.2024.B.179.01 for awarding academic degrees at the Center for Advanced Technologies under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation, at the following address:100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University St. 3A. Phone.: (+99871) 227 43 21

The dissertation has been registered at the Advanced Technology Information Resource Center under the Ministry of Higher Education, Science, and Innovation (registered under №.1/8\_). Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University St. 3A. Phone.: (+99871) 227 43 21, e-mail: [catscience@exat.uz](mailto:catscience@exat.uz).

Abstract of dissertation is distributed on «\_\_\_\_\_» August 2025

(Protocol at the register № 1/8 dated «18»August 2025).

**Turdikulova Shahlo Utkurovna**  
Chairman of the scientific council awarding,  
scientific degrees, D.B.Sc., professor

**Sohibnazarova Khonsuluv Abduvohidovna**  
Scientific secretary of the scientific council for  
awarding scientific degrees PhD, senior researcher

**Abdullayev Alisher Abdumavlyanovich**  
Chairman of the scientific seminar under the  
scientific council awarding scientific degrees, D.B.Sc.

## **INTRODUCTION (PhD thesis abstract)**

**The aim of the research work is** to determine the metabolomic profile of patients with COVID-19 in order to identify biomarkers associated with the severity of the infection, metabolic disturbances and outcome predictors.

**The object of the study** is blood and plasma samples collected from patients with COVID-19 and healthy individuals used as a control group.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

For the first time in Uzbekistan, based on a comprehensive analysis of the metabolomic profile of plasma from patients with COVID-19, 80 metabolites and 65 lipoprotein fractions were identified.

To ensure the systematic organization and storage of patient information, a unique structured database containing an extensive and highly detailed dataset was developed

For the purpose of identifying key biomarkers, a model based on PLS-DA was developed that allows the differentiation of metabolic changes in patients.

Differences in the metabolomic profiles of patients with varying degrees of COVID-19 severity were identified, providing new opportunities for a personalized treatment approach.

For the first time, based on clinical data, a prognostic model aimed at assessing the effectiveness of COVID-19 treatment, taking into account patients' clinical parameters and risk factors, was developed and clinically validated.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained from the study and practical implementation of the metabolomic profiling of patients with COVID-19:

A unique structured database was developed for the systematization and storage of patient data included in the study and has been implemented in the RIAGIATM Laboratory of Therapy and Rehabilitation (Reference No. 16 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, dated April 25, 2025). As a result, it became possible to assess disease severity and treatment effectiveness, as well as to develop a classification model based on PLS-DA.

Metabolomic biomarkers were implemented for patients diagnosed using the "Biotest SARS-CoV-2 detection kit" in the private medical clinic LLC "Genmedical" and in the clinical laboratory of the Republican Specialized Scientific (Reference No. 16 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, dated April 25, 2025). As a result, instead of multiparametric immunoassays and biochemical tests, selected biomarkers were examined, which contributed to improved treatment effectiveness.

**Structure and scope of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, findings, conclusion, a list of references, a list of abbreviations, and appendices. The total length of the dissertation is 111 pages.

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

**I бўлим (I часть, Part I)**

1. Д. Курмаева, Y. Ye, И. Бакхиткизи, V. Aru, Д. Далимова, Ш. Турдикулова, L. Dragsted, S. Engelsen, Б. Хакимов. Associations between sheep meat intake frequency and blood plasma levels of metabolites and lipoproteins in healthy Uzbek adults. // *Metabolomics*. –2023. – V.19, №5 – P. 46. ISSN:1573-3890 (IF-3,46)

2. Esonova G., Abdurakhimov A., Ibragimova Sh., Kurmaeva D., Gulomov J., Mirazimov D., Sohbnazarova Kh., Alisher Abdullaev., Turdikulova Sh., Dalimova D. Complete genome sequencing of SARSCoV-2 strains that were circulating in Uzbekistan over the course of four pandemic waves // *Plos One*. – 2024. – V.19, №11 – P.1-6. - ISSN:1932-6203 (IF-2,9).

3. Эсонова Г., Абдурахимов А., Курмаева Д., Нуриддинов Ш., Ибрагимова Ш., Ражабова Д., Абдуллаев А., Далимова Д. The first detection SARS-CoV-2 Omicron(B.1.1.529) variant in Uzbekistan // *Инфекция, иммунитет ва фармакология*.- 2022.- №4.- P.267-274. (03.00.00; №7).

4. Г. Эсонова., А. Абдурахимов., Ш. Ибрагимова., Д. Курмаева., А. Рахматуллаев., А. Рахмонкулова., А. Абдуллаев., Д. Далимова., Ш. Турдикулова. Mutations of the SARS-COV-2 Omicron variant spike protein // *Ўзбекистон биология журнали*. – 2024. – №3. – P.9-16. (03.00.00; №7).

**II бўлим (II часть, Part II)**

5. Ибрагимова Ш.Н., Абдурахимов А.А., Курмаева Д.Д., Нуриддинов Ш.Ж., Чарышникова О.С., Далимова Д.А., Турдикулова Ш.У. Разработка тест-системы для выявления РНК коронавируса SARS-COV-2 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени // *Международная научная конференция молодых учёных Наука и инновации*.- Ташкент, 2021.- с. 72-74

6. Курмаева Д.Н., Нуриддинов Ш.Ж., Абдурахимов А.А., Ибрагимова Ш.Н., Миракбарова З.М. Эсонова Г.У., Абдуллаев А.А., Далимова Д.А., Турдикулова Ш.У. Изучение генотипа штаммов коронавируса SARS-COV-2, выявленных в Узбекистане, методом NGS секвенирования // *Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии*. - Ташкент, 2022.- с. 99

7. Нуриддинов Ш.Ж., Курмаева Д.Н., Абдуллаев А.А., Абдурахимов А.А., Далимова Д.А., Миракбарова З.М., Ибрагимова Ш.Н., Эсонова Г.У., Турдикулова Ш.У. Выявление мутаций в геноме нового коронавируса SARS-COV-2 // *Проблемы биофизики и биохимии*. - Ташкент, 2022.- с.с. 127-128

8. Ибрагимова Ш.Н., Абдурахимов А.А., Эсонова Г.У., Курмаева Д.Н., Нуриддинов Ш.Ж., Абдуллаев А.А., Далимова Д.А., Турдикулова Ш.У. Разработка набора реагентов для выявления штамма омикрон коронавируса SARS-COV-2 методом полимеразной цепной реакции с обратной

транскрипцией в реальном времени // Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии. - Ташкент, 2022.- с.с. 286-288

9. Ибрагимова Ш.Н., Абдурахимов А.А., Курмаева Д.Н., Нуриддинов Ш.З., Эсонова Г.У., Далимова Д.А., Абдуллаев А.А., Турдикулова Ш.У. Development of a test system for the detection of the SARS-COV-2 coronavirus strain OMICRON BA.2 by REAL-TIME reverse transcription polymerase chain reaction // Xalqaro yosh olimlar ilmiy anjumani «Fan va innovatsiyalar». – Tashkent, 2022. – С.22-23.

10. Курмаева Д.Н., Нуриддинов Ш.Ж., Далимова Д.А. Корреляционный анализ между клиническими данными и днями пребывания пациентов с коронавирусной инфекцией в центре COVID-19 // «Российская наука в современном мире». Сборник международной научно-практической конференции. – Москва, 2024. – С.31-34.

11. Курмаева Д.Н., Нуриддинов Ш.Ж., Далимова Д.А. Анализ эффективности лечения по четырем клиническим маркерам у женщин с коронавирусной инфекцией в Узбекистане. // «Российская наука в современном мире». Сборник международной научно-практической конференции. – Москва, 2024. – С.34-36.

Автореферат Ўзбекистон Биология журналыда тахририяида тахрирдан  
ўтказилди



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 19.08.2025 y.  
Bichimi: 60x84 <sup>1/16</sup> «Times New Roman»  
garniturada raqamli bosma usulda bosildi.  
Shartli bosma tabog'i 2,5. Adadi 100. Buyurtma: № 125  
Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09  
Guvohnoma reestr № 10-3279  
“IMPRESS MEDIA” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.  
Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko'chasi, 6 uy.