

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИНИНГ ВИРУСОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

ИБАДУЛЛАЕВА НАРГИЗ САПИЕВНА

**SARS-CoV-2 НИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАВСИФИ ВА COVID-19
БАШОРАТИНИ БАҲОЛАШДА НОСТ ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ**

03.00.04 – Микробиология ва вирусология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.DSc/Tib586 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Мусабаев Эркин Исакович
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Расмий оппонентлар:

Матназарова Гулбахор Султановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Атабеков Нурмат Сатиниязович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Исмаилова Адолат Абдурахимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

«Виром» вирусли инфекциялар Федерал илмий-тадқиқот институти (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100151, Тошкент ш., Учтепа тумани, Заковат кўчаси, 2 А-уй. Тел: (+99871) 243-36-05.

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) 2020 йил январда SARS-CoV-2 нинг тарқалишини халқаро аҳамиятга молик фавқулодда ҳолат деб эълон қилди ва 2020 йил 11 мартда глобал эпидемияни COVID-19 пандемияси сифатида тавсифлади. Пандемия яқунланганидан икки йилдан ортиқ вақт ўтганига қарамай, COVID-19 касаллиги дунёнинг барча мамлакатлари учун глобал соғлиқни сақлаш муаммоси бўлиб қолмоқда. Ушбу муаммонинг долзарблиги, аввало, хавф гуруҳига кирувчи шахсларда касалликнинг оғир кечиши ва вируснинг давом этаётган мутациялари билан белгиланади. SARS-CoV-2 янги мутацияларининг пайдо бўлиши «...унинг тарқалишига, касалликнинг оғир кечишига ва иммунитетдан қочишга таъсир қилувчи...»¹ муҳим омиллардан бири бўлиб қолмоқда. Бу эса, мавжуд вакциналар ва даволаш ёндашувлари самарадорлигига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Барча қайд этилган омиллар самарали ташхисот, даволаш ва эпидемияга қарши чораларни ишлаб чиқиш зарурлигини таъкидлайди.

Жаҳонда SARS-CoV-2 эволюцияси, COVID-19 касаллиги патогенези, хавф омилларини аниқлаш, касалликдан кейинги асоратларнинг олдини олиш, ташхисот, даволаш ҳамда профилактика усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, касалликнинг кечишига таъсир этувчи молекуляр-генетик механизмлар ва инфекцияга мойилликни аниқлаш, SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантлари ҳамда мутацияларини мониторинг қилиш, самарали ташхисот, даволаш ва профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш, шунингдек, COVID-19 билан боғлиқ эпидемиологик ҳолатни назорат қилиш ва унга жавоб чораларини такомиллаштиришга йўналтирилган изланишлар муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан турли касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Хусусан, 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу устувор вазифалар COVID-19 касаллигининг патогенезида аҳамиятли бўлган молекуляр-генетик механизмларни, касаллик оғирлигини белгилайдиган омилларни аниқлаш, SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантлари ва мутацияларини мунтазам мониторинг қилиш,

¹Carabelli A.M., et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. Nature reviews microbiology. – 2023. - No.21. – P.162-177.

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

самарали ташхисот, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек, эпидемиологик вазиятни назорат қилиш ва унга жавоб чора-тадбирларини такомиллаштиришни назарда тутади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2020 йил 25 июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорини ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти Республика фан ва технологияларни ривожлантиришининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³.

SARS-CoV-2 нинг молекуляр-генетик тавсифи ва COVID-19 башоратини баҳолашда Host омилларнинг аҳамиятини аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Huazhong University of Science and Technology (Хитой), Michael G. DeGroot Institute for Infectious Disease Research (Канада), Hospital Universitario Central Asturias (Испания), Università Federico II (Италия), Center for Respiratory Research (Буюк Британия), National Center for Global Health and Medicine (Япония), Khallikote University (Ҳиндистон), I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele (Италия), School of Mathematics, Statistics and Computer Science (Жанубий Африка), Department of Cardiology (Хитой), Department of Internal Medicine (Корея), National Center for Biodefense and Infectious Diseases (АҚШ), Department of Surgical Sciences (Швеция), Department of Respiratory Medicine (Япония), The Heart Institute (АҚШ), World Health Organization (Женева), Centers for Disease Control and Prevention (АҚШ), The Global Initiative on Sharing All Influenza Data (Германия), ФДБМ А.А.Смородинцев номидаги Грипп ИТИ (Россия Федерацияси), Вирусология илмий-тадқиқот институти (Ўзбекистон), Илғор технологиялар маркази (Ўзбекистон) ва ЎзР ФА геномика ва биоинформатика марказида (Ўзбекистон) бажарилган.

SARS-CoV-2 нинг молекуляр-генетик тавсифи ва COVID-19 башоратини баҳолашда Host омилларнинг аҳамиятини аниқлаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор натижалар, жумладан, қуйидагилар олинган: вирус эволюциясини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.who.int, www.cdc.gov/covid, www.worldometers.info/coronavirus, www.coronavirus.jhu.edu, www.ncbi.nlm.nih.gov, www.cov-irt.org, www.thelancet.com/coronavirus, www.recovercovid.org, www.pasteur.fr ва бошқа манбалар.

натижасида ёввойи ва уй ҳайвонлари орасида вирус резервуарлари мавжудлиги, SARS-CoV-2 манбаларининг хилма-хиллиги ва юқиш йўллари асосланган (Michael G. DeGroot Institute for Infectious Disease Research, Канада); айланиб юрувчи вирус вариантларининг доимий мониторинги ва эрта огоҳлантириш дастурларининг зарурлиги исботланган (Huazhong University of Science and Technology, Хитой); COVID-19 кечиш оғирлигини баҳолашда генлар полиморфизмларининг аҳамияти аниқланган (Hospital Universitario Central Asturias, Испания; Università Federico II, Италия, Center for Respiratory Research, Буюк Британия; National Center for Global Health and Medicine, Япония); ACE аллелининг делецияси ва SARS-CoV-2 га мойиллик, касалликнинг оғирлиги ҳамда ўлим даражаси ўртасидаги боғлиқлик аниқланган (Khallikote University, Ҳиндистон; I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele, Италия); сурункали ёндош касалликлар, асоратлар ва демографик кўрсаткичлар, D-димер даражасининг ошиши, эркак жинси, кекса ёш, чекиш ва семизлик COVID-19 билан боғлиқ ўлимни башоратловчи клиник хавф омиллари эканлиги исботланган (School of Mathematics, Statistics and Computer Science, Жанубий Африка; Department of Cardiology, Хитой; Department of Internal Medicine, Корея); COVID-19 патогенезида хемокинлар, цитокинлар ва биокимёвий маркерларнинг асосий роли ва уларнинг яллиғланиш реакциясининг ривожланишига ва касалликнинг оғирлигига таъсири асосланган (National Center for Biodefense and Infectious Diseases, АҚШ; Department of Surgical Sciences, Швеция; Department of Respiratory Medicine Япония; The Heart Institute, АҚШ); SARS-CoV-2 нинг геномини тўлиқ секвенслаш ёрдамида янги вариантларни кузатиш ва муҳим мутацияларни аниқлаш ва доимий мониторинг қилиш зарурлиги таъкидланган (World Health Organization, Женева; Centers for Disease Control and Prevention, АҚШ; The Global Initiative on Sharing All Influenza Data, Германия); пандемия дастлабки даврида айланиб юрувчи SARS-CoV-2 вариантлари аниқланган (Илғор технологиялар маркази, Ўзбекистон); ЎЗР ФА геномика ва биоинформатика маркази, Ўзбекистон); COVID-19 касаллигига қарши вакциналар самарадорлиги баҳоланган (Вирусология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон).

Дунёда COVID-19 касаллиги ва SARS-CoV-2 нинг турли жиҳатларини қамраб олган устувор йўналишларда кенг қўламли тадқиқотлар амалга оширилмоқда: вируснинг молекуляр-генетик хусусиятларни таҳлил қилиш; мутациялар ва айланиб юрувчи вариантларини аниқлаш; эволюция механизмлари ва тарқалиш йўллари асослаш; иммун жавобни баҳолаш; вакциналар ва ташхисот усулларини яратиш; вирусга қарши дориларни синовдан ўтказиш ва даволаш баённомаларини оптималлаштириш; касаллик оғир кечишига таъсир қилувчи генетик ва Host омилларини ўрганиш; инфекциянинг узок муддатли оқибатларини таҳлил қилиш; ҳайвонлар орасидаги вирус резервуарлари ва экологик хавфларни баҳолаш; булар касалликни самарали назорат қилиш, профилактика ва даволаш чораларини ишлаб чиқиш учун илмий асос яратади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. COVID-19 касаллиги бўйича тадқиқотлар, турли инсон омиллари касалликни юқтиришга мойиллик, кечиш оғирлиги ва оқибатларида муҳим аҳамият касб этишини кўрсатади. Аҳолининг турли гуруҳлари, шу жумладан кексалар ёшдагилар ва ёндош касалликларга эга шахсларда COVID-19 оғир кечиши хавфи юқори (Zhang J.J. et al., 2020; Wang D. et al., 2020). Шунингдек, инсон омиллари, ортикча вазн, гипертония, қандли диабет, ўпка ва юрак касалликлари COVID-19 нинг оғир кечишига таъсир қилиши мумкин (Li X. et al., 2020; Holt H. et al., 2021; Liu X. et al., 2022). COVID-19 контекстида хемокинлар ва цитокинларни ўрганиш тадқиқотнинг асосий йўналишларидан бирига айланди, чунки бу биомаркерлар касалликнинг яллиғланиш жараёни ва патогенезида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, касалликнинг оғир шакллари ва нохуш прогнози билан боғлиқ (Kwon J.S. et al., 2020; Del Valle D.M. et al., 2020; Hsu R.J. et al. 2022). Иммунологик маркерлар билан бир қаторда, D-димер, C-реактив оксил, ферритин, прокальцитонин каби биокимёвий маркерлар COVID-19 оғирлиги ва прогнозини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади (Huang I. et al., 2020; Milenkovic M. et al., 2022; Samprathi M. Jayashree M. 2021).

Инсон генетик омиллари COVID-19 хавфи ва оғирлигининг прогностик белгиси ҳисобланиб, инфекцияга қаршилик ёки мойилликни аниқлайди (Yamamoto N. 2020; Evans J.P. Shan-Lu Liu S. 2021; van der Made C.I. et al., 2022). SARS-CoV-2 га мойилликни ўрганиш атроф-муҳит, генетик, ижтимоий ва хулқ-атвор омиллари билан боғлиқ (Saadat M. 2020; Kim H.J. et al., 2021), шу боис, мойилликни баҳолашда ҳам генетик, ҳам ижтимоий жиҳатларни инобатга олган ҳолда комплекс ёндашув зарурлиги таъкидланади. ACE1 I/D, ACE2, TMPRSS2 каби генлар полиморфизмларининг этник келиб чиқиш, касаллик оғир кечиши ва ўлим хавфи билан боғлиқлиги ҳақидаги маълумотлар мавжуд бўлса-да (Delanghe J.R. et al., 2020; Jaleddine N. 2022; A Yaghoobi A. et al. 2023), бу борада қарама-қарши фикрлар ҳам мавжуд (Çelik S.K. 2021; Schönfelder K. et al. 2021). Юқоридаги омилларга қўшимча равишда, SARS-CoV-2 мутациялари вируснинг патогенлиги ва тарқалишига сезиларли таъсир кўрсатади, буни трансмиссивликнинг ортиши ва иммун жавобдан қисман қочиш хусусиятларини ўзгартирган Alfa, Beta, Gamma, Delta ва Omicron каби вирус вариантлари тасдиқлайди (Ramesh S. et al., 2021; Willett B.J. et al. 2022; Carabelli A.M. et al., 2023).

Мамалакатимизда COVID-19 нинг турли жиҳатлари, жумладан, гемостаз патологиялари (Қурбонова З.Ч., 2023; Ниёзов Г.Е., 2024), қандли диабетнинг кечиши ва ушбу касалликни ўтказганларда такрорий инсульт (Алиева А.В., 2023; Юлчиев Э.У., 2024), шунингдек, болаларда COVID-19 нинг асоратли кечишида хавф омилларининг стратификацияси (Ражабов И.Б., 2024) бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Бироқ, мавжуд маълумотлар таҳлили, юртимизда нанопорали секвенслар усули ёрдамида айланиб юрувчи SARS-CoV-2 вариантларини мунтазам кузатиш, хемокинлар (CXCL9, IP10, CCL17), IL28B цитокини ҳамда COVID-19 оғир кечишини баҳолашда ACE1 I/D, TMPRSS2 ва IL28B генлар полиморфизмларини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар етарли даражада амалга оширилмаганлигини кўрсатади. Ўзбекистонда SARS-

CoV-2 нинг молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганиш, COVID-19 касаллигининг оғир кечишида Host омилларининг аҳамиятини аниқлаш, ташхисот усулларини такомиллаштириш, шунингдек, профилактика чоратадбирларни илмий асослаш ва такомиллаштиришга қаратилган комплекс тадқиқотларни ўтказиш долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлар режасига боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институтининг режаси бўйича ФЗ-202004065 «Коронавирус инфекциясига қарши кураш технологиясини яратиш патогенезини чуқур таҳлил қилиш асосида коронавирус инфекциясини даволаш» (2020-2022 йй.) ва №1NU2HGH000089-01-00 «Тошкент шаҳрида SARS-CoV-2 нинг айланиб юривчи штаммларини мониторинг қилиш» (2021-2022 йй.) илмий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади SARS-CoV-2 нинг молекуляр-генетик тавсифи ва COVID-19 башоратини баҳолашда Host омилларнинг аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пандемия ва пандемиядан кейинги даврларда SARS-CoV-2 нинг айланиб юривчи вариантларининг эволюциясини аниқлаш;

SARS-CoV-2 нинг айланиб юривчи вариантларининг генетик хилма-хиллиги ва мутациялар профилини аниқлаш;

маҳаллий тест тўпламларининг ташхисот самарадорлигини оптималлаштириш ва баҳолаш мақсадида COVID-19 нинг ПЗР ташхисоти учун референс-панелини ишлаб чиқиш;

COVID-19 кечиш оғирлиги билан боғлиқ биомаркерларни аниқлаш ва уларнинг аҳамиятини асослаш;

генлар полиморфизмларининг COVID-19 нинг кечиш оғирлигига таъсирини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Вирусология илмий-тадқиқот институти клиникаси ва Республика махсус 1-сон Зангиота шифохонасига ётқизилган беморлар, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Президенти администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасига қаршли 1-сонли марказий клиник-диагностика поликлиникаси ҳамда Вирусология илмий-тадқиқот институтининг Референс лабораториясига мурожаат қилган шахслардан 339 та назофарингеал суртмалар ва 242 та биоматериаллар (қон плазмаси, қон зардоби, қон) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида назофарингеал суртма SARS-CoV-2 РНКси, айланиб юривчи вирус вариантлари ва мутацияларини, қон плазмаси ва зардоби хемокинлар, цитокинлар, биокимёвий маркерларни ҳамда қон генлар полиморфизмларини аниқлаш учун қўлланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Белгиланган вазифаларни бажариш ва мақсадга эришиш учун SARS-CoV-2 нинг вариантлари, мутациялари ва

генлар полиморфизмларини аниқлашда молекуляр-генетик (полимеразали занжирли реакция, секвенслаш), вирус эволюциясини кузатиш ва унинг генетик вариантларини аниқлашда филогенетик таҳлил, хемокинлар ва цитокинларни аниқлашда серологик (иммунфермент таҳлили ва иммунхемилюминесцент таҳлил), С-реактив оксилни аниқлашда иммунологик (агглютинация таҳлили) ва олинган натижаларни таҳлил қилишда статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор пандемия ва пандемиядан кейинги даврлардаги ўзгарувчан эпидемиологик вазиятда вируснинг асосий эволюцион ўзгаришларини аниқлашда SARS-CoV-2 нинг айланма юривчи, жумладан, эрта (B.1.1), Alpha (B.1.1.7), Omicron (BA.5.2), шунингдек унинг янги субвариантлари (FL.1.8, FL.24.1, KS.1, JN.1.13.1) ҳамда рекомбинант XD ва XDB вариантлари аниқланган;

илк бор SARS-CoV-2 геномидаги мутацион ўзгаришларнинг эволюцияси, жумладан, вируснинг мослашувчанлик механизми ва динамик ўзгарувчанлигини аниқлашда S ва ORF1b генларидаги аҳамиятли мутациялар аниқланган;

илк бор ишлаб чиқилган референс-панель ёрдамида сезувчанлиги 93,02% ва спецификлиги 100% га етказилган «Biotest-SARS-CoV-2» маҳаллий ПЗР тўпламининг оптималлаштирилиши асосланган;

илк бор қоннинг кислород билан тўйинганлик даражаси, CXCL9 хемокини, IL-6 цитокини ва С-реактив оксил каби асосий кўрсаткичлар COVID-19 касаллигининг оғир кечишига хос бўлган етакчи индикаторлар эканлиги асосланган;

илк бор CXCL9 хемокини, IL-6 цитокини ва С-реактив оксил даражасининг ошиши, қоннинг кислород билан тўйинганлик даражасининг пасайиши, ўзбек аҳолисида ACE1 I/D ген полиморфизмининг D аллели ва DD генотиби мавжудлиги, шунингдек, юрак ишемик касаллиги, 2-тур қандли диабет ва тана вазни индекси $\geq 30,0$ бўлган семизлик каби ёндош касалликлар COVID-19 касаллигининг оғир кечиши билан боғлиқ Host омиллари ва прогностик индикаторлари эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

пандемия ва пандемиядан кейинги даврларда SARS-CoV-2 нинг тарқалган вариантларини, шунингдек, уларнинг генетик тузилиши ва эволюцион боғлиқликларини филогенетик таҳлил асосида комплекс аниқлаш эпидемиологик назорат чораларини ўз вақтида мослаштириш ҳамда самарали профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш имконини бериши асосланган;

SARS-CoV-2 нинг аҳамиятли мутацияларини аниқлаш вируснинг эволюцион ўзгаришларини самарали кузатиш ва ташхисот ҳамда профилактика чораларини такомиллаштиришга замин яратиши асосланган;

COVID-19 ПЗР ташхисоти учун ишлаб чиқилган референс-панель SARS-CoV-2 ни аниқлайдиган маҳаллий молекуляр-биологик тест-тўпламларни оптималлаштириш, валидация қилиш ва ташхисот самарадорлигини оширишда қўлланилиши асосланган;

CXCL9 хемокинининг IL-6, C-реактив оксил ва қоннинг кислород билан тўйинганлик кўрсаткичи каби асосий биомаркерлар билан комплекс баҳоланиши COVID-19 касаллигининг оғир кечиш хавфини эрта аниқлашда прогностик қийматга эга эканлиги исботланган;

COVID-19 нинг оғир кечиш хавфини башорат қилиш ва эрта ташхисотини оптималлаштириш мақсадида ACE1 гени I/D полиморфизми генотипларини аниқлаш асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертация ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган серологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида SARS-CoV-2 нинг молекуляр-генетик тавсифи ва COVID-19 башоратини баҳолашда Host омилларнинг аҳамиятини аниқлашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 касаллигининг оғир кечиши хавфи юқори бўлган шахсларни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактикага шахсийлаштирилган ёндашув, асоратларнинг олдини олиш ҳамда ташхисот усуллари оптималлаштириш имконини берувчи SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантлари ва мутацияларини нанопорали секвенслаш ёрдамида аниқлаш, ПЗР ташхисоти учун референс-панелини яратиш ва COVID-19 оғир кечиши билан боғлиқ Host омилларни аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантлари ва мутациялари тўғрисидаги маълумотлар эпидемияга қарши чора-тадбирларни самарали ва ўз вақтида олиб бориш, COVID-19 ПЗР ташхисоти учун референс-панельнинг яратилиши маҳаллий ва импорт реагент тўпламларининг сифатини баҳолаш ва улардан самарали фойдаланиш, аниқланган биомаркерлар ва Host омиллари эса, COVID-19 нинг оғир кечишини эрта баҳолаш, шахсийлаштирилган ва жадал даволашга муҳтож бўлган беморлар гуруҳини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13-сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича 13/10-сонли хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илк бор пандемия ва пандемиядан кейинги даврлардаги ўзгарувчан эпидемиологик вазиятда вируснинг асосий эволюцион ўзгаришларини акс эттирувчи SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи, жумладан, эрта (B.1.1), Alpha (B.1.1.7), Omicron (BA.5.2), шунингдек унинг янги субвариантлари (FL.1.8, FL.24.1, KS.1, JN.1.13.1) ҳамда рекомбинант XD ва XDB вариантлари аниқланганлиги Республика

ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тадқиқот марказининг Илмий фаолиятни мувофиқлаштириш Эксперт кенгаши томонидан 04.10.2023 йил 2н-р/20-сон билан тасдиқланган «SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи штаммларини мониторинг қилиш учун тўлиқ геномни нанопорали секвенслаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Тиббиёт бош бошқармасининг Санитария-эпидемиология назорати бошқармасига 10.07.2023 йилдаги №76-п-сон ва Республика махсус 1-сон Загиота шифохонасига 29.02.2024 йилдаги №13-п-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/10-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 мониторинги SARS-CoV-2 нинг хавотирли вариантлари ҳақида тезкор маълумотларни тақдим этади ва ўзгарувчан эпидемиологик вазиятларга ўз вақтида жавоб қайтариш ва мақсадли стратегияларни ишлаб чиқиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* нанопорали секвенслаш усулини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш Сенгер усулида секвенслашга нисбатан 61384843,36 сўмни тежаш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: илк бор SARS-CoV-2 геномидаги мутацион ўзгаришларнинг эволюцияси, жумладан, вируснинг мослашувчанлик механизмлари ва динамик ўзгарувчанлигини акс эттирувчи S ва ORF1b генларидаги аҳамиятли мутациялар аниқланганлиги Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тадқиқот марказининг Илмий фаолиятни мувофиқлаштириш Эксперт кенгаши томонидан 04.10.2023 йил 2н-р/20-сон билан тасдиқланган «SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи штаммларини мониторинг қилиш учун тўлиқ геномни нанопорали секвенслаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Тиббиёт бош бошқармасининг Санитария-эпидемиология назорати бошқармасига 10.07.2023 йилдаги №76-п-сон ва Республика махсус 1-сон Загиота шифохонасига 29.02.2024 йилдаги №13-п-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/10-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 мониторинги SARS-CoV-2 нинг хавотирли мутациялар ҳақида тезкор маълумотларни тақдим этади ва ўзгарувчан эпидемиологик вазиятларга ўз вақтида жавоб қайтариш ва соғлиқни сақлашда мақсадли стратегияларни ишлаб чиқиш имконини беради, бу эса ўз навбатида касалликнинг тарқалишини камайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* нанопорали секвенслаш усулини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш Сенгер усулида секвенслашга нисбатан 61384843,36 сўмни тежаш имконини беради.

учинчи илмий янгилик: илк бор ишлаб чиқилган референс-панель ёрдамида сезувчанлиги 93,02% ва спецификлиги 100% га етказилган «Biotest-

SARS-CoV-2» маҳаллий ПЗР тўпламининг оптималлаштирилиши асосланганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий эксперт кенгаши томонидан 07.06.2022 йил 8н-р/587-сон билан тасдиқланган «COVID-19 ПЗР ташхисоти сифатини баҳолаш учун аналитик панельни яратиш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар МЧЖ «ROSSA» корхонасининг илмий-ишлаб чиқариш фаолиятига 13.04.2021 йилдаги 8-сон шартнома ва Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказига 13.05.2024 йилдаги 61-сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/10-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 ПЗР ташхисоти учун яратилган референс-панель вирусология ихтисослиги бўйича ўқув машғулотида, SARS-CoV-2 РНКсини аниқлашга мўлжалланган тест-тўпламларнинг клиник синовларини ўтказишда, маҳаллий ва импорт тест-тўпламларини ишлаб чиқиш ҳамда рўйхатдан ўтказишда, шунингдек, тест-тўпламларнинг сифат назоратини таъминлашда қўлланилиши мумкин, бу ПЗР лабораторияларидаги камчиликларни аниқлаш ва ташхисот хатоларини камайтиришга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 ПЗР ташхисоти учун яратилган референс-панель хорижий тижорат панелларига нисбатан 11625262 сўм миқдорида маблағни тежаш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор қоннинг кислород билан тўйинганлик даражаси, CXCL9 хемокини, IL-6 цитокини ва C-реактив оқсил каби асосий кўрсаткичлар COVID-19 касаллигининг оғир кечишига хос бўлган етакчи индикаторлар эканлиги асосланганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий эксперт кенгаши томонидан 10.05.2022 йил 8н-р/445-сон билан тасдиқланган «COVID-19 оғир кечишини биомаркерларни ҳисобга олган ҳолда прогноз қилиш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонасига 08.09.2022 йилдаги 21-сон ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиалига 10.10.2022 йилдаги 72-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/10-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* биомаркерлар даражасини комплекс аниқлаш COVID-19 нинг оғир кечиши хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлаш имконини беради, бу эса оптимал даволаш тактикасини танлаш, ўз вақтида тиббий ёрдам кўрсатиш, асоратлар хавфини камайтириш, касалхонада ётиш ва реабилитация даврини қисқартириш, шунингдек, ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* биомаркерларни аниқлаш орқали касалликнинг оғир кечишини башорат қилиш 849125 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини яратади.

бешинчи илмий янгилик: илк бор CXCL9 хемокини, IL-6 цитокини ва C-реактив оқсил даражасининг ошиши, қоннинг кислород билан тўйинганлик даражасининг пасайиши, ўзбек аҳолисида ACE1 I/D ген полиморфизмининг

D аллели ва DD генотиби мавжудлиги, шунингдек, юрак ишемик касаллиги, 2-тур қандли диабет ва тана вазни индекси $\geq 30,0$ бўлган семизлик каби ёндош касалликлар COVID-19 касаллигининг оғир кечиши билан боғлиқ Host омиллари ва прогностик индикаторлари эканлиги исботланганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий эксперт кенгаши томонидан 10.05.2022 йил 8н-р/445-сон билан тасдиқланган «COVID-19 оғир кечишини биомаркерларни ҳисобга олган ҳолда прогноз қилиш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонасига 08.09.2022 йилдаги 21-сон ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиалига 10.10.2022 йилдаги 72-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 10 мартдаги 13/10-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* биомаркерлар даражасини комплекс аниқлаш COVID-19 нинг оғир кечиши хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлаш имконини беради, бу эса оптимал даволаш тактикасини танлаш, ўз вақтида тиббий ёрдам кўрсатиш, асоратлар хавфини камайтириш, касалхонада ётиш ва реабилитация даврини қисқартириш, шунингдек, ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* биомаркерларни аниқлаш орқали касалликнинг оғир кечишини башорат қилиш 849125 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 та илмий анжуманларда, жумладан, 7 та республика ва 7 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 176 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети предмети тавсифланган ҳамда республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «SARS-CoV-2 эволюцияси ва COVID-19 оғирлигини белгиловчи омиллар» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо ҳолати тўғрисидаги замонавий тасавурларни акс эттирувчи хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Коронавируслар таксономияси, келиб чиқиши, эволюцияси, этиологик тузилиши, вируснинг генетик ўзгарувчанлиги, COVID-19 нинг клиник кечишини башорат қилишда биомаркерларнинг аҳамияти ва касаллик клиник кечиши ва SARS-CoV-2 га мойилликни баҳолашда генлар полиморфизмлари тўғрисида маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг «Тадқиқ қилинган беморларнинг тавсифи ва тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни ҳамда тадқиқот материаллар ва усулларининг тавсифи келтирилган. Тадқиқот Тошкент шаҳридаги бир қанча клиникаларда ўтказилган уч компонентли, кузатув, кўп марказли ва кесмали (кросс-секцион) тадқиқот ҳисобланади.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида SARS-CoV-2 нинг пандемия ва пандемиядан кейинги даврида (2020-2024 йй.) айланиб юрувчи вариантлари ва мутациялари таҳлил қилинди. SARS-CoV-2 вариантларини аниқлаш ва тавсифлаш учун 170 та намуна нанопорали секвенслаш усулида текширилди.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи COVID-19 ташхисот усулларини такомиллаштиришга қаратилган. COVID-19 ташхисот ёндашувларини такомиллаштириш мақсадида SARS-CoV-2 РНКси мавжудлиги ва йўқлиги тасдиқлаган 169 та намунадан иборат референс-панель яратилди. Ушбу панель «Biotest-SARS-CoV-2» (МЧЖ «BIOTEST-LAB», Ўзбекистон) илк маҳаллий ПЗР тўпламини оптималлаштириш ва «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» (МЧЖ «ROSSA», Ўзбекистон) ПЗР тўпламини валидация қилиш учун эталон сифатида қўлланилди.

Тадқиқотнинг учинчи босқичида COVID-19 оғир кечиши билан боғлиқ биокимёвий маркерлар, хемокинлар, цитокинлар ва генлар полиморфизмлари ўрганилди. Касаллик турли оғирликда кечган беморлар ва назорат гуруҳидаги соғлом шахслардан 242 та биоматериал намуналари (плазма, зардоб, қон) тўпланди. Асосий биокимёвий маркерлар, хемокинлар ва цитокинлар таҳлили 176 нафар беморда аниқланди. Беморлар қуйидаги гуруҳларга тақсимланди: ўрта оғир – 80 нафар, оғир – 56 нафар ва ўта оғир – 40 нафар. Генетик омилларни ўрганиш мақсадида генотиплаш амалга оширилди: барча 242 та намуналар ACE1 генининг I/D полиморфизмига, 205 та намуналар IL28B (rs8099917, rs12979860) ген полиморфизмларига ва 209 та намуналар TMPRSS2 (rs12329760) ген полиморфизмига текширилди. Генлар полиморфизмлари таҳлил қилинган шахслар қуйидагича тақсимланди: ўрта оғир – 80 нафар, оғир ва ўта оғир – 96 нафар ҳамда назорат гуруҳи – 66 нафар. Барча тадқиқот иштирокчилари ўзларини ўзбек миллатига мансублигини таъкидлашди.

COVID-19 ташхисоти ва касалликнинг оғирлиги Ўзбекистон Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «COVID-19 коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар»га (8-сонли редакция 2021-йил) мувофиқ белгиланди.

SARS-CoV-2 ning тўлиқ геномини секвенслаш C19 Mini (Oxford Nanopore, UK) тўплами ёрдамида MinION Mk1C платформасида амалга оширилди. Олинган натижалар Epi2me дастурий таъминоти ёрдамида таҳлил қилинди, биоинформатик ишлов эса Nextclade онлайн воситаси орқали бажарилди. GISAID маълумотлар базасига 170 нуклеотид кетма-кетлиги жойлаштирилган.

IL-6, D-димер, прокальцитонин ва ферритин кўрсаткичлари MAGLUMI 800 автоматлаштирилган анализаторида (Snibe Co., Ltd.) иммунохемилюминисцент (ИХЛТ) усулида мос равишда MAGLUMI IL-6, MAGLUMI D-Dimer, MAGLUMI PCT ва MAGLUMI Ferritin (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., Хитой) тўпламлари ёрдамида аниқланди. С-реактив оқсили (СРБ) аниқлаш учун HumaTex CRP Latex Agglutination Test (Human GmbH, Германия) тўплами ишлатилди.

IP10, CXCL9, CCL17 хемокинлари ва IL28B цитокини иммунофермент (ИФТ) усулида мос равишда Human Interferon-Inducible Protein 10 (IP-10), Human monocyte interferon-gamma-inducing factor (MIG), Human thymus activation-regulated chemokine (TARC) ва Human Interleukin 28B (IL28B) (Cusabio, Хитой) тўпламлари ёрдамида аниқланди.

Назофарингеал суртмаларда SARS-CoV-2 РНКсининг мавжудлигини аниқлаш учун «РИБО-преп» (МЭИТИ, Россия) тижорат тўплами, ҚТ-ПЗР эса, «ROSSAmed COVID-19 RT-PCR» (МЧЖ ROSSA, Ўзбекистон) тўпламларидан фойдаланилди. ACE1 генининг полиморфизми агароза гелида электрофорез детекция ПЗР усули ёрдамида «АмплиСенсACE-I/D-EPh» (МЭИТИ, Россия) тўпламидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. IL28B генининг rs8099917 ва rs12979860 ягона нуклеотид полиморфизмлари реал вақт режимидаги ПЗР усулида «АмплиСенс® Геноскрин-IL28B-FL» (МЭИТИ, Россия), TMPRSS2 ген полиморфизми «TMPRSS2 генининг (rs12329760) Val160Met полиморфизмини аниқлаш реагент тўплами» (МЧЖ Синтол, Россия) ёрдамида амалга оширилди.

Статистик таҳлил IBM SPSS Statistics 26 дастури ёрдамида амалга оширилди. Категориал ва миқдорий ўзгарувчилар учун тасвирловчи усуллар қўлланилди, нормал тақсимланмаган миқдорий ўзгарувчилар учун медиана ва 95% ишончли оралиқ кўрсатилди. Гуруҳларни касаллик оғирлиги бўйича солиштириш ANOVA тести билан, Стила-Двас, Краскел–Уоллис ва Джонкхира–Терпстра тестлари миқдорий ўзгарувчилар учун, шунингдек, категориал ўзгарувчилар учун χ^2 критерияси ишлатилди. Омиллар таъсирини баҳолаш учун логистик регрессия таҳлили қўлланилди.

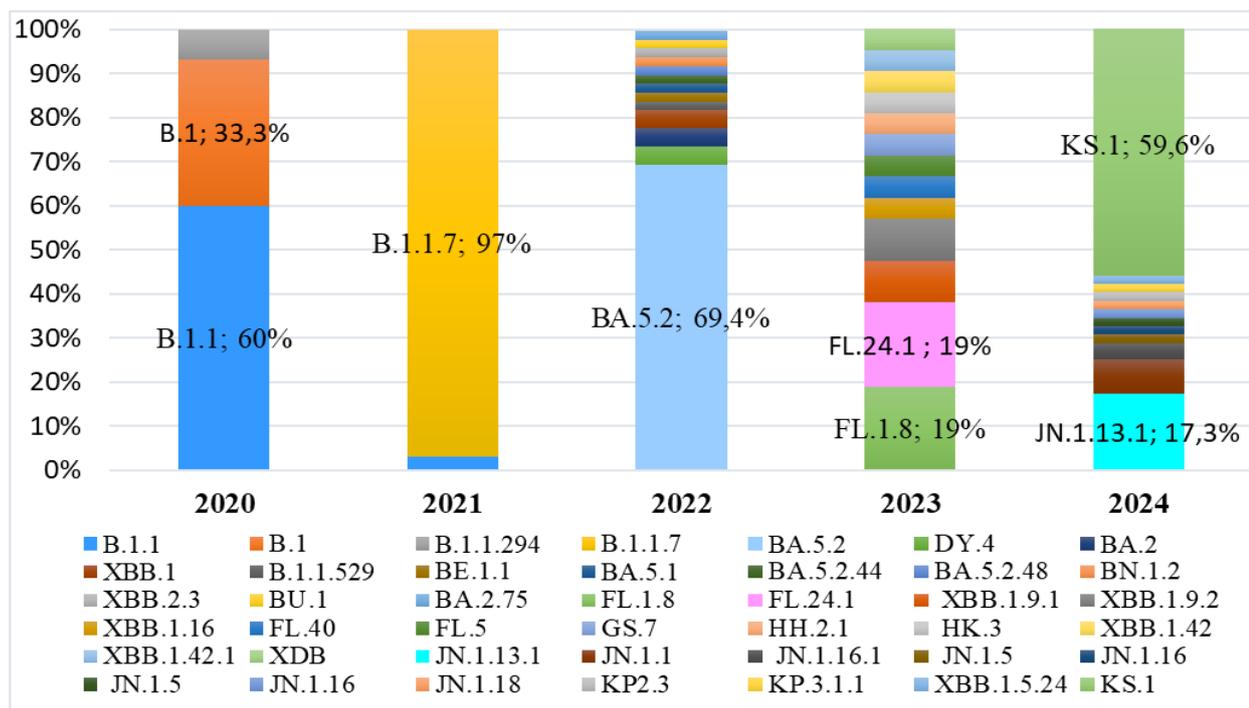
Диссертациянинг «SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантларининг тавсифи ва филогенетик трендлар» деб номланган учинчи бобида 2020-2024 йилларда тўпланган 170 та назофарингеал намуналарини SARS-CoV-2 нинг тўлиқ геномини наноподали секвенслаш усулида олинган натижалари келтирилган. 2020 йилда В.1.1 (60,0%) ва В.1 (33,3%) вариантлари устунлик қилди, бу пандемиянинг илк босқичига хос ҳолат бўлиб, вируснинг турли вариантлари ҳали сезиларли даражада намоён бўлмаганлигини кўрсатади. 2021 йилда вируснинг босқичма-босқич мутацияси фонида янада юқумли В.1.1.7 (Alfa) варианты пайдо бўлди, бу барча ҳолатларнинг 97,0% ни ташкил этди, В.1.1 вариантининг улуши эса, минимал даражада бўлган. Бироқ, 2022 йилдан бошлаб, вирус сезиларли даражада ўзгара бошлади. Энг кенг тарқалган вариант ВА.5.2 (69,4%) бўлиб, шунингдек, DY.4, ВА.2, ХВВ.1, В.1.1.529, ВЕ.1.1, ВА.5.1, ВА.5.2.44, ВА.5.2.48, ВN.1.2, ХВВ.2.3, ВU.1, ВА.2.75 каби бошқа янги субвариантлар пайдо бўлди, бу вируснинг генетик ўзгарувчанлигини кўрсатади. 2023 йилда 19,0% улушга эга FL.1.8, FL.24.1 каби янги субвариантларнинг кўпайиши, шунингдек, ХВВ.1.9.1, ХВВ.1.9.2, ХВВ.1.16, FL.40, FL.5, GS.7, НН.2.1, НК.3, ХВВ.1.42, ХВВ.1.42.1, ХДВ каби бошқа субвариантлар сонининг сезиларли ўсиши кузатилди, бу эса, вирус тузилишидаги янада кўп ўзгаришларни тасдиқлайди. 2024 йилга келиб, энг кўп тарқалган вариант КS.1 (59,6%) бўлиб, бундан ташқари, JN.1.13.1, JN.1.1, JN.1.16.1, JN.1.5, JN.1.16, JN.1.18, КP2.3, КP.3.1.1, ХВВ.1.5.24 каби бошқа вариантлар ҳам аниқланди (1-расм), бу генетик хилма-хилликнинг ортиши давом этаётганини кўрсатади.

Таъкидлаш жоизки, 2020-2024 йилларда SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантларини таҳлил қилиш жараёнида вирус эволюцияси нуқтаи назаридан қизиқиш уйғотадиган Delta ва Omicron рекомбинацияси натижасида пайдо бўлган вируснинг иккита рекомбинант варианты (ХD ва ХДВ мос равишда) аниқланган. 2020–2024 йилларда SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантларини ўрганиш вируснинг генетик турли хилларининг барқарор ўсишини кўрсатади (1-расм).

Ушбу жараён SARS-CoV-2 нинг ўзгарувчан эпидемиологик шароитларга мослашиши натижасида давом этувчи эволюциясини акс эттиради. Асосий омиллар қаторига вируснинг тарқалиш жараёнида юз берувчи табиий мутациялар, аҳолида ўтказилган инфекциялар ва вакцинация орқали шаклланган иммун босими, шунингдек, умумий саломатлик чора-тадбирларининг таъсирини киритиш мумкин.

Шундай қилиб, олинган натижалар SARS-CoV-2 эволюцияси фақатгина алоҳида, яхши мослашган вариантларнинг устунлик қилишидагина эмас, балки рекомбинант ва кам учрайдиган шаклларнинг пайдо бўлишида ҳам намоён бўлишини кўрсатади. Бу вируснинг генетик ўзгарувчанлиги фаол ва доимий характерга эга эканлигини тасдиқлайди. Аниқланган тенденциялар эпидемиологик вазиятни прогноз қилиш, ташхисот тизимларни

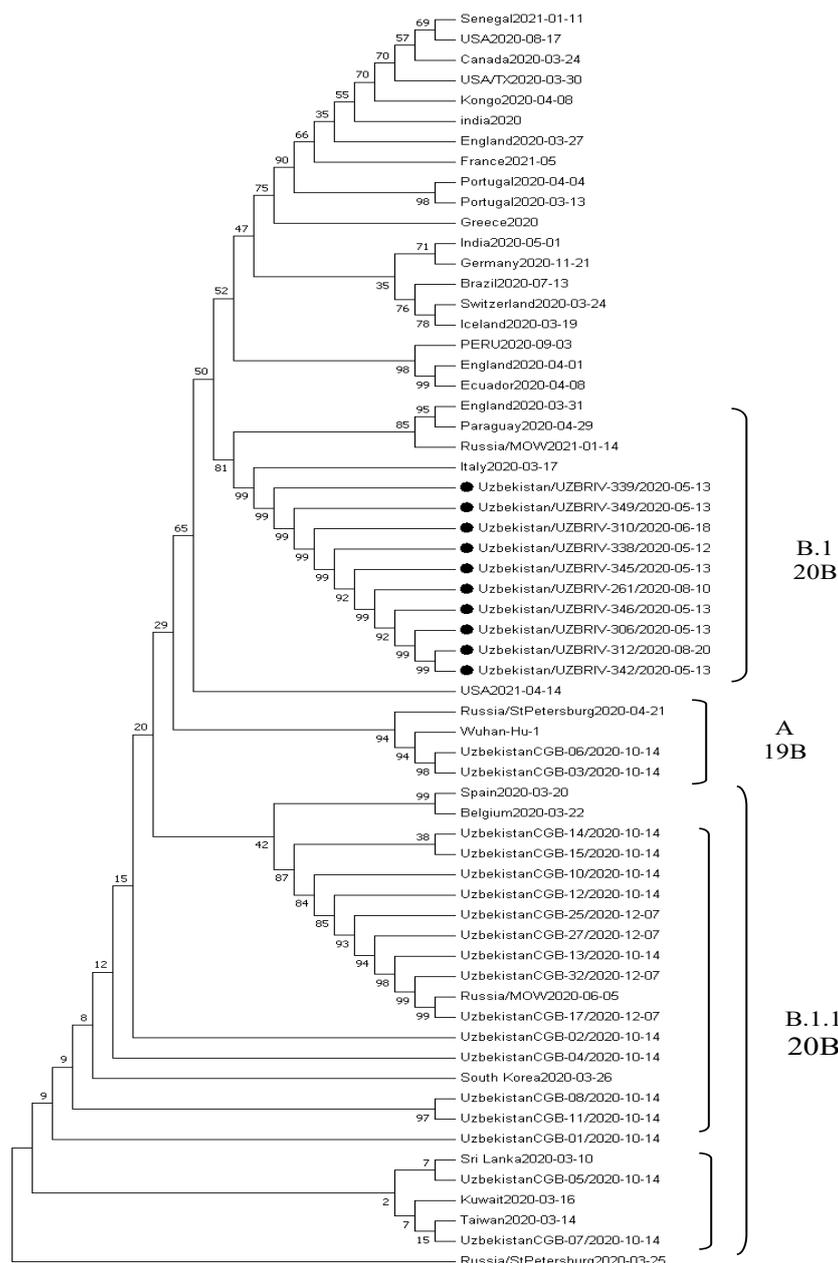
такомиллаштириш, даволаш ёндашувларни ишлаб чиқиш ҳамда вакцина стратегияларини янгилашда муҳим аҳамият касб этади.



1-расм. 2020-2024 йилларда SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантлари

2020–2024 йилларда Ўзбекистонда аниқланган SARS-CoV-2 нуклеотид кетма-кетликларининг филогенетик таҳлили вируснинг мамлакатдаги циркуляция тарихини реконструкция қилиш, тарқалиш йўллари аниқлаш ва эволюциянинг асосий босқичларини кузатиш имконини берди. Қиёсий таҳлил 2020 йил март–май ойларида олинган кетма-кетликлар Италия, Англия, Парагвай ва Россия кетма-кетликлари билан юқори даражада ўхшашлигини кўрсатди (2-расм) ва улар 20В клада В.1 вариантга тегишли алоҳида филогенетик шохни шакллантирди. Ухан референс вариантдан фойдаланиб қурилган филогенетик шохда Ўзбекистондаги Геномика ва Биоинформатика Марказининг 2020 йил октябрда тўпланган икки кетма-кетлиги ҳамда Санкт-Петербургда юкланган бир кетма-кетлик кластерланиб, 19В кладага тегишли А вариантга мансуб бўлган. Бу 2020 йил давомида мамлакат ҳудудида SARS-CoV-2 нинг эрта вариантнинг давоми циркуляциясидан далолат беради.

2020 йил октябрдан декабргача Ўзбекистондаги Геномика ва Биоинформатика маркази томонидан юкланган кетма-кетликлар 20В класига мансуб В.1.1 вариантнинг икки алоҳида шохини шакллантирди; биринчи шох Россия, Бельгия ва Испаниядан олинган кетма-кетликларга яқин, иккинчи шох Тайвань, Кувайт ва Шри-Ланкадан олинган намуналарга яқин бўлди. Бу маълумотлар умумий эволюцион алоқалар, умумий манба ёки ўхшаш генетик хусусиятларнинг мавжудлигини кўрсатиши мумкин.



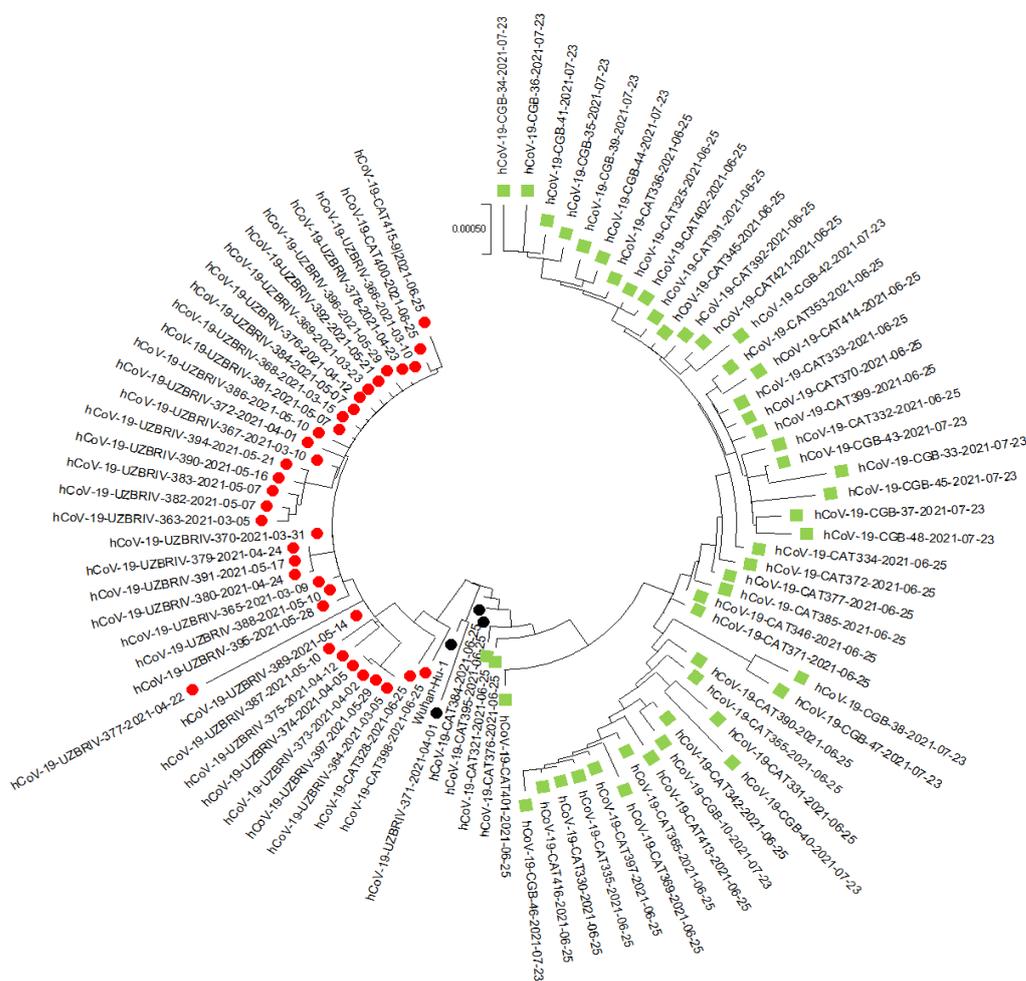
2-расм. SARS-CoV-2 секвенсларининг филогенетик муносабатларини тавсифловчи дендрограмма

Изоҳ: ● бизнинг тадқиқотда олинган кетма-кетликлар кўрсатилган

Шундай қилиб, 2020 йилда Ўзбекистонда А, В.1 ва В.1.1 вариантларининг тарқалиши икки мустақил йўл орқали – Европа ва Осиёдан рўй берганлиги ҳақида гипотеза илгари сурилиши мумкин.

2021 йилда ўтказилган солиштирма филогенетик таҳлил март–май ойлари оралиғида тўпланган барча намуналар 20I кладига (В.1.1.7, Alpha варианты) мансуб бўлиб, етти шохга тақсимланганлигини ва Осиёнинг турли минтақалари, Европа, АҚШ ва Яқин Шарқнинг SARS-CoV-2 изолятлари билан кластерланганлигини кўрсатди. Баъзи кетма-кетликлар референслар билан умумий кластерларни шакллантирмаган бўлиб, бу уларнинг ноёб генетик хусусиятларга эга эканлигини кўрсатиши мумкин. SARS-CoV-2 нинг

айланиб юрвчи вариантларини тўлиқ баҳолаш учун ушбу намуналар Ўзбекистоннинг бошқа тадқиқотчилари томонидан 2021 йил июнь–июль ойларида олинган кетма-кетликлар билан солиштирилди. Филогенетик таҳлил учта вариантнинг мавжудлигини кўрсатди – Wuhan, Alpha ва Delta (3-расм). Wuhan вариантининг якка ҳолатлари май-июнь ойларида қайд этилган, Alpha варианты йилнинг биринчи ярмида тарқалган, июнь ойидан бошлаб эса Delta варианты устунлик қилган, бу ЖССТ томонидан қайд этилган глобал тарқалишга тўғри келади ва эҳтимол, 2021 йил август ойида иккинчи касаллик тўлқинини юзага келтирган, шу билан бирга апрель охири - май бошидаги касалликнинг олдинги ўсиши Alpha варианты билан боғлиқ бўлган бўлиши мумкин.



3-расм. Ўзбекистонда 2021-йилдаги SARS-CoV-2 секвенсларининг филогенетик муносабатларини тавсифловчи дендрограмма

Изоҳ: ● Wuhan, ● Alpha, ■ Delta

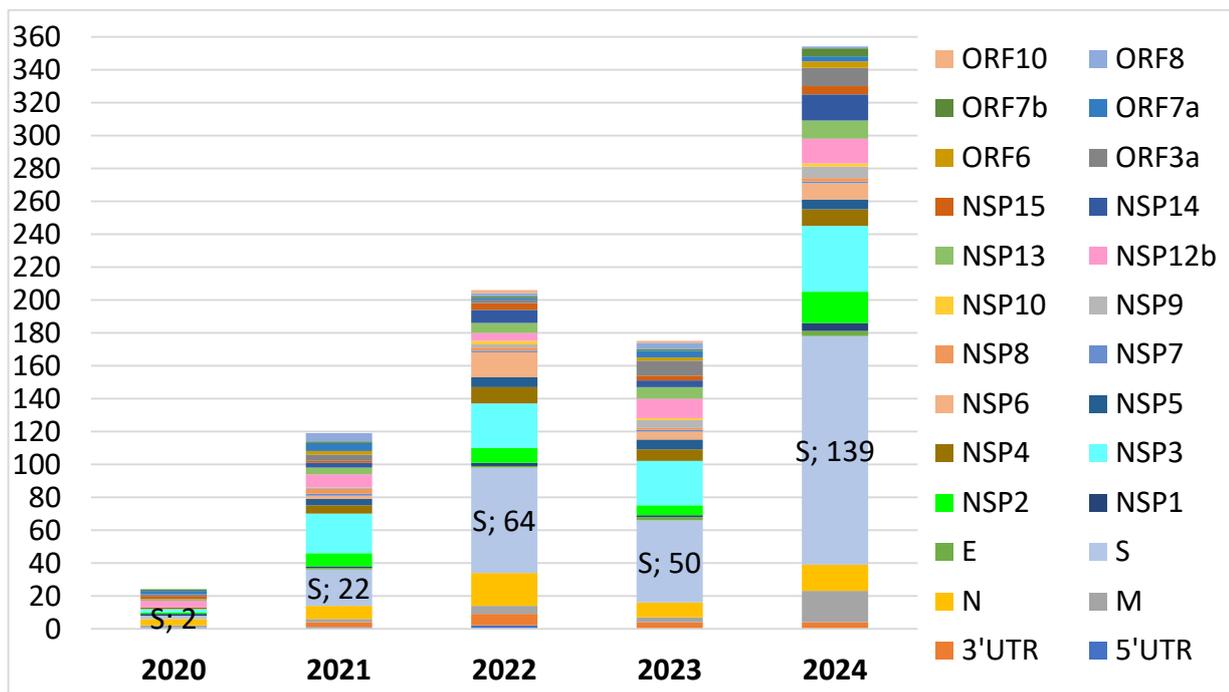
2022–2023 йилларда SARS-CoV-2 генетик хилма-хиллиги сезиларли даражада ошди, бу даврда Omicron вариантлари устунлик қилиб, аввалги Alpha ва Delta вариантларини бутунлай чиқариб ташлади. Ушбу даврда глобал тарқалиши 0,5% дан кам бўлган икки ноёб рекомбинант вариант аниқланди, бу вируснинг генетик қайта тақсимланиши жараёни давом

этаётганлигидан далолат беради. 2024 йилда SARS-CoV-2 фаоллиги сакланиб, тадқиқотга олинган когортада FliRT вариантлари устунлик қилган.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар Ўзбекистонда SARS-CoV-2 нинг айланиб юрувчи вариантларининг динамикаси жаҳон трендларига мувофиқлигини тасдиқлайди, бу вирус тарқалишини прогноз қилиш ва COVID-19 га қарши чора-тадбирлар самарадорлигини баҳолаш учун комплекс молекуляр-эпидемиологик мониторингни давом эттириш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг «**SARS-CoV-2 нинг муҳим мутацияларини аниқлаш ва уларнинг вирус эволюциясига таъсири**» деб номланган тўртинчи бобида 2020-2024 йиллардаги SARS-CoV-2 геномининг мутацион профили тавсифланган. 2020 йилда тадқиқ қилинган намуналарда ORF1b:P314L мутацияси 100% ва S:D614G мутацияси 53,3% ҳолда аниқланди ва сўнгги мутация вируснинг юқумлилигини ошириш ва пандемиянинг илк босқичда COVID-19 тарқалишини тезлаштириш билан боғлиқ бўлган. Олинган натижалар P314L ва D614G мутациялари SARS-CoV-2 геномида энг асосий бўлиб, вируснинг мослашиши ва тарқалишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлганлигини кўрсатди. 2021 йилда ORF1b:P314L ва S:D614G мутациялари барча намуналарда, шунингдек S:N501Y ва S:H69 мутациялари 97,0% ҳолатларда аниқланди. Ушбу мутациялар юқори юқумлилик ва нейтрализацияловчи антитаналар самарадорлигини камайтириши билан боғлиқ. Шунингдек, вируснинг хужайраларга кириш қобилиятини ошириш билан боғлиқ S:P681H мутацияси 63,6% намуналарда аниқланди. 2022 йилда иммунитетдан қочиш ва юқумлиликни ошириш билан боғлиқ K417N, S373P ва S375F - 81,6%, H69* - 65,3%, D614G – 49,0% ва N501Y - 44,9% каби S-оқсил мутациялари устунлик қилди. N генда RG203KR мутацияси 98,0% ҳолда устунлик қилди, NSP12b да эса, P314L мутацияси 98,0% ни ташкил этди. Ушбу йилда шунингдек, рекомбинант XD варианты аниқланди. 2023 йилда энг кенг тарқалган мутациялар K417N, S371F, S373F ва T376A бўлиб, улар 95,2% ҳолатларда аниқланди. Аҳамиятли мутациялар, жумладан N501Y ва N460K (ҳар бири 76,2%) ҳамда D614G (90,5%) вируснинг ACE2 рецептори билан боғланишини кучайтириш ва юқумлилигини ошириш билан боғлиқ. Тадқиқот давомида Delta ва Omicron вариантларининг рекомбинацияси натижасида SARS-CoV-2 нинг XDB рекомбинант варианты аниқланди. 2024 йилда SARS-CoV-2 S-оқсилида COVID-19 патогенезида муҳим аҳамиятга эга аҳамиятли мутациялар аниқланди. Энг кенг тарқалган мутациялар N501Y, D614G, F456L ва Q498R (90,4% ҳар бири) бўлиб, улар вируснинг ACE2 рецептори билан боғланишини кучайтириб, юқумлилигини оширади. Шунингдек, K417N, S373P (100% ҳар бири), S371F (96,2%), S375F (98,1%), N460K ва F486P (ҳар бири 90,4%) ҳамда H69*, N481K, R346T, R403K, R408S, Y505H ва RG203KR каби бошқа қатор мутациялар аниқланди, улар S-оқсилнинг антиген структурасини ўзгартириб, нейтрализацияловчи антитана ва иммун жавобидан қочишга ёрдам беради. Мутациялар таҳлили натижалари 2020–2024 йилларда вируснинг генетик хилма-хиллиги SARS-

CoV-2 ning аҳоли орасида пайдо бўлганидан буён мутацияларнинг секин-аста тўпланишидан далолат беради (4-расм).



4-расм. SARS-CoV-2 тўлиқ геномидаги ўртача мутациялар сони (2020-2024 йй.)

Шундай қилиб, SARS-CoV-2 ning турли геном қисмларида мутациялар тўпланиб бориши, вируснинг эволюциясини акс эттириб, бу айниқса рекомбинант вариантларни ўз вақтида аниқлаш учун доимий геном назоратини олиб бориш зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «COVID-19 ПЗР ташхисоти учун референс-панелини яратиш ва қўллаш» деб номланган бешинчи бобида референс-панелини яратиш ва уни маҳаллий ПЗР тўпламларининг ташхисот самарадорлигини баҳолашда қўллаш натижалари тақдим этилган. Референс-панельни яратиш ва тасдиқлаш учун турли тест-тўпламлардан фойдаланилди, бу ташхисот сифатини юқори даражада таъминлади. Референс-панельни яратиш ва верификация қилишда «Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit (PCR-Fluorescence Probing)» (Хитой), «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» (Ўзбекистон), «АмплиПрайм SARS-CoV-2» (Россия), «Biotest-SARS-CoV-2» (Ўзбекистон) ва «BGI Real-time fluorescent RT-PCR kit for detecting 2019-nCoV» (Хитой) каби турли маҳаллий ва хорижий тест-тўпламлардан фойдаланилган, бу эса, ташхисот сифатини таъминлади. Тест-тўпламлар сифатини назорат қилиш учун «SARS-CoV-2 Analytical Q Panel» (Qnostics, Буюк Британия) халқаро стандарт панели қўлланилиб, натижаларнинг аниқлиги ва ишончилигини кафолатлаган. Референс-панельни шакллантириш учун 169 та назофарингеал суртмалар таҳлил қилинди, шулардан SARS-CoV-2 РНКси 121 тасида мавжуд, 48 тасида мавжуд бўлмаган, бу эса, тест-тўпламларни комплекс баҳолаш учун мусбат ва манфий намуналардан иборат мувозанатли панельни яратиш имконини

берди. Яратилган референс-панел пандемия даврида ишлаб чиқилган иккита маҳаллий COVID-19 ПЗР ташхисот тест-тўпламларини баҳолашда қўлланилди. Биринчи ишлаб чиқилган «Biotest-SARS-CoV-2» (МЧЖ «BIOTEST-LAB», Ўзбекистон) тўплами оптималлаштирилган, «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» (МЧЖ «ROSSA», Ўзбекистон) эса, валидациядан ўтказилган.

«Biotest-SARS-CoV-2» маҳаллий тўпламининг оптималлаштирилиши бўйича клиник синовлар сезувчанлик ва спецификликни баҳолаш, шунингдек, роторли турдаги ускунасига мослаштириш бўйича тажрибалар, реакция аралашмасининг оптимал ҳажмлари ва ПЗР цикли шартларини аниқлаш, натижалар интерпретациясини бўсаға қийматлари орқали мослаштириш ва фон сигналларини бартараф қилишдан иборат бўлган. Оптималлаштириш натижасида тўпламнинг сезувчанлиги 90,3% дан 93,02% га (95% ИО: 80,9%-98,5%), спецификлиги эса, 77,8% дан 100% га (95% ИО: 89,4%-100%) оширилди.

«ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» тўплами валидацияси референс-панельдаги 78 та мусбат ва 15 та манфий намуналарда ўтказилиб, унинг сезувчанлиги 96,2% (95% ИО: 88,8%–99,2%), спецификлиги 100% (95% ИО: 78,2%–100%) эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, яратилган референс-панельдан фойдаланиш ПЗР-ташхисотида юқори аниқликни таъминлаб, маҳаллий «Biotest-SARS-CoV-2» тўпламини мақбуллаштириш ва «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» тўпламини валидация қилиш имконини берди. Бу хорижий тўпламларга боғлиқликни камайтирди ва пандемия шароитида текширувларни ўтказиш тезкорлиги ҳамда ишончлилигини оширди.

Диссертациянинг «COVID-19 оғирлигини баҳолашда биомаркерларнинг аҳамияти» деб номланган олтинчи бобида хемокинлар, цитокинлар ва биокимёвий маркерлар кўрсаткичлари ўрганилган натижалар тақдим этилган. COVID-19 нинг оғир кечиши кузатилган беморлар ёши каттароқ бўлиши, шунингдек, касалхонага кечиктирилган ётқизиш касаллиқнинг оғирлашиши билан статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлиги аниқланди (Джонкхира-Терпстра тести, $p < 0,001$). Жинсий хусусиятларга кўра оғирлик даражасида ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$), бироқ барча гуруҳларда аёллар устунлик қилди. Ёндош касаллиқлар орасида артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги, 2-тур қандли диабет ва тана вазни ≥ 30 бўлган семизлик кўпроқ учради, уларнинг частотаси COVID-19 оғирлашиши билан ошиб борди (1-жадвал). Энг кўп кузатилган асорат пневмония бўлиб, шунингдек, юрак-қон томир ва нафас етишмовчилиги, ўтқир респиратор дистресс-синдром ҳамда энцефалопатия ҳолатлари ҳам деярли кўпроқ учради ($p < 0,0001$).

COVID-19 оғирлигига турли биомаркерларнинг таъсирини баҳолаш мақсадида кўп омилли детерминация коэффициенти (R^2) кўрсатилган ҳолда бивариантли чизиқли регрессиядан фойдаланиб статистик таҳлил ўтказилди. Таҳлилга қоннинг кислород билан тўйинганлиги ҳамда IP10, CCL17, IL28B, CXCL9, IL-6, C-реактив оқсил (CPO), D-димер, ферритин ва прокальцитонин даражалари киритилди. Энг аҳамиятли корреляциялар CXCL9 ва қоннинг

кислород билан тўйинганлиги ($R^2=0,265$), шунингдек ферритин ва CXCL9 ($R^2=0,122$), IL-6 ($R^2=0,178$) ҳамда D-димер ($R^2=0,121$) ўртасида аниқланди. IP10 даражаси CCL17 билан кучсиз боғланишни намоёни этди ($R^2=0,087$), шу билан бирга кўпчилик бошқа кўрсаткич жуфтликлари статистик жиҳатдан аҳамиятли ўзаро боғлиқликка эга бўлмади.

1-жадвал

COVID-19 турли даражадаги оғирликда кечган беморларда ёндош касалликлар ва асоратларнинг учраши

Кўрсаткичлар	Ўртача оғир даража (n=80)	Оғир даража (n=56)	Ўта оғир даража (n=40)	р-қиймати
Ёндош касалликлар				
Артериал гипертензия, n (%)	49 (61,3%)	45 (80,4%)	35 (87,5%)	<0,001
ЮИК, n (%)	15 (18,8%)	34 (60,7%)	31 (77,5%)	<0,001
2-тур қандли диабет, n (%)	12 (15,0%)	19 (33,9%)	15 (37,5%)	<0,001
Семизлик (ТВИ $\geq 30,0$), n (%)	4 (5,0%)	7 (12,5%)	8 (20%)	<0,05
Нафас аъзолари касалликлари, n (%)	16 (20,0%)	5 (8,9%)	2 (5,0%)	>0,05
Сурункали холецистит, n (%)	2 (2,5%)	4 (7,1%)	6 (15%)	>0,05
Сурункали панкреатит, n (%)	1 (1,3%)	3 (5,4%)	5 (12,5%)	>0,05
Асоратлар				
Пневмония, n (%)	72 (90,0%)	56 (100%)	40 (100%)	<0,01
ЮҚТЕ, n (%)	7 (8,8%)	18 (32,1%)	31 (77,5%)	<0,0001
Нафас етишмовчилиги, n (%)	3 (3,8%)	26 (46,4%)	35 (87,5%)	<0,0001
ЎРДС, n (%)	0	8 (14,3%)	26 (65,0%)	<0,0001
Энцефалопатия, n (%)	0	5 (8,9%)	13 (32,5%)	<0,0001

Изоҳ: р – ишончлилик учта гуруҳлар ўртасида.

Асосий биомаркерлар аниқлангандан сўнг, оғир ва ўта оғир беморлар гуруҳлари бирлаштирилиб, номинал логистик регрессия ўтказилди. Унивариат ва мультивариат таҳлиллар COVID-19 оғирлигини прогноз қилишда энг аҳамиятли кўрсаткичларни аниқлаш имконини берди. Унивариант таҳлил ҳар бир кўрсаткични алоҳида кўриб чиқса, мультивариант таҳлил барча омилларнинг ўзаро боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда уларнинг умумий таъсирини бир вақтда баҳолайди.

Унивариант таҳлил кўриб чиқилган кўрсаткичларнинг аксариятининг касаллик оғирлиги билан статистик аҳамиятли боғлиқлигини аниқлади. Энг кучли боғлиқлик қоннинг кислород билан тўйинганлиги (SpO_2 , $\chi^2=149,2$, $p<0,0001$) ва CXCL9 ($\chi^2=94,3$, $p<0,0001$) учун кузатилди (2-жадвал). Мультивариант номинал логистик регрессия натижалари баъзи кўрсаткичларнинг касаллик оғирлигини прогноз қилишда муҳимлигини тасдиқлади, шу билан бирга унивариант таҳлилга нисбатан уларнинг нисбий аҳамиятдаги фарқларини кўрсатди. SpO_2 энг кучли предиктор бўлиб, ундан кейин CXCL9, СРО ва IL-6 эканлиги аниқланди (2-жадвал). Шу билан бирга, олинган натижалар уларнинг клиник аҳамиятини истисно қилмайди ва кўшимча тадқиқотларнинг зарурлигини кўрсатади.

Касаллик оғирлигининг номинал логистик регрессия натижалари

Кўрсаткичлар	Унивариант таҳлил		Мультивариант таҳлил	
	χ^2	р-қиймат	χ^2	р-қиймат
SpO ₂	149,2	<0,01	34,1	<0,01
IP10	0,57	0,44	0,87	0,64
CCL17	9,86	<0,01	4,8	0,08
IL28B	0,01	0,96	1,4	0,49
CXCL9	94,3	<0,01	9,6	<0,01
IL-6	13,7	<0,01	6,3	<0,05
CPO	8,27	<0,01	8,7	<0,02
D-димер	16,06	<0,01	0,2	0,87
Ферритин	19,16	<0,01	4,6	0,09
Прокальцитонин	6,91	<0,01	0,5	0,75

Шундай қилиб, олинган натижалар бир нечта асосий биомаркерлардан фойдаланган ҳолда COVID-19 касаллиги оғирлигини комплекс баҳолашнинг аҳамиятини намоён этади ва бу прогностик моделларни ҳамда ташхисот панелларини ишлаб чиқиш шунингдек, беморларни бошқаришни оптималлаштириш имконини беради.

Диссертациянинг «COVID-19 кечишига генлар полиморфизмларининг таъсири» деб номланган еттинчи бобида ACE I/D, IL28B rs12979860, IL28B rs8099917 ва TMPRSS2 rs12329760 генлар полиморфизмларининг COVID-19 кечиши билан боғлиқ клиник омилларни ҳисобга олган ҳолда ўрганиш натижалари келтирилган. Кўплаб тадқиқотлар COVID-19 билан боғлиқ генетик детерминантлар мавжудлигини намоён этган бўлиб, улар орасида инфекцияга мойиллик, касалликнинг оғир кечиши ва натижалари билан боғлиқ ген полиморфизмлари аниқланган. Бироқ, бу натижалар бир-бирига зид бўлиб, кўпинча турли популяцияларда кичик ҳажмдаги гетероген тадқиқотларга асосланган.

COVID-19 оғирлигига генлар полиморфизмларининг таъсирини таҳлил қилишдан олдин барча шахсларда генотиплар тақсимотининг Харди–Вайнберг қонунига мослиги баҳоланди, бу жараён касалликнинг клиник оғирлик даражасидан қатъий назар амалга оширилди. Бу эса, кейинги таҳлилларда генетик маркерларнинг COVID-19 оғирлиги билан боғлиқлигига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган аҳамиятли чекинишларнинг мавжуд эмаслигини тасдиқлаш мақсадида амалга оширилди. IL28B rs8099917 ва TMPRSS2 rs12329760 генлар полиморфизмлари учун Харди–Вайнберг мувозанатидан чекиниш аниқлангани сабабли, уларнинг касаллик оғирлиги билан боғлиқлиги баҳоланмади, чунки бу нотўғри хулосаларга олиб келиши мумкин. IL28B rs12979860 ва ACE I/D генотипларининг тақсимоти Харди–Вайнберг қонунига мос келганлиги уларнинг COVID-19 оғирлигига таъсирини баҳолаш имконини берди. IL28B rs12979860 ген полиморфизми барча генетик моделларда (аллель, доминант, рецессив ва ўта доминант) касалликнинг оғир кечиши билан ишончли боғлиқликни ($p > 0,05$) кўрсатмади, бу эса, тадқиқот гуруҳида COVID-19 оғирлигига аҳамиятли таъсир йўқлигини намоён этади.

АСЕ I/D ген полиморфизмининг касаллик оғирлиги билан боғлиқлигини баҳолаш учун беморлар икки гуруҳга бирлаштирилди: оғир ва ўта оғир беморлар гуруҳи (n=85) ҳамда назорат ва ўртача оғир кечиши кузатилган беморлар гуруҳи (n=142). Тўртта генетик модель учун имкониятлар нисбати (ИН) ҳисобланди. АСЕ I/D гени полиморфизмининг D-аллели COVID-19 нинг оғир кечиши билан статистик жиҳатдан ишончли боғлиқликни намоён этди. Унинг мавжудлиги оғир кечиш эҳтимолини тахминан 1,37 мартага оширди (ИН=1,37; p=0,044), бу эса, АСЕ1 нинг маълум вазифаларига мос келади. Рецессив модель (DD қарши ID+II га) энг юқори ИН қийматига эга бўлди (ИН=1,70), аммо статистик аҳамият тасдиқланмади (p=0,095). Доминант ва ўта доминант моделларда ишончли фарқлар қайд этилмади. Шундай қилиб, D-аллельнинг мавжудлиги COVID-19 нинг оғир кечиши эҳтимоли ошиши билан статистик жиҳатдан боғлиқ, аммо DD-генотипнинг эҳтимолий аҳамияти кўшимча тадқиқотларни талаб этади.

D-аллельнинг АСЕ I/D ген полиморфизмининг COVID-19 оғир кечиши билан боғлиқлиги ва DD-генотипи тенденцияси ҳамда клиник омилларнинг касаллик патогенезидаги маълум аҳамияти ҳисобга олинган ҳолда, мультифакторли прогностик моделни тузишга ҳаракат қилинди. Тузилган модель статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди ($\chi^2=107,7$; p<0,0001). Модельга энг катта ҳисса ишемик юрак касаллиги томонидан қўшилди ва у COVID-19 оғирлигида асосий прогностик омил бўлди (FDR p=0,000001) (3-жадвал).

3-жадвал

COVID-19 касаллигининг оғир кечишига таъсир қилувчи омилларнинг логистик регрессия таҳлили натижалари

Фенотиплар	ИН (95% ИО)	FDR* p-қиймат
Юрак ишемик касаллиги	2,78 (1,80-4,28)	0,000001
Генотип АСЕ1 (DD қарши ID+II га)	1,64 (1,09-2,47)	0,0165
2-тур қандли диабет	1,58 (1,02-2,45)	0,0367
Семизлик (тана вазни индекси $\geq 30,0$)	2,05 (1,03-4,08)	0,0340
Артериал гипертензия	1,15 (0,75-1,77)	0,5182
Ёш	0,96 (0,94-0,99)	0,0069
Жинс	1,37 (0,95-1,97)	0,0870

Изоҳ: *False Discovery Rate (FDR) - кўп марта таққослашда ёлгон ижобий натижалар улушини назорат қилиш усули бўлиб, тасодифий хато хавфини камайтиради.

Ёш ҳам модельга сезиларли ҳисса қўшди (FDR p=0,0069), бу эса, ёши катта беморларда касаллик оғир кечиш хавфининг юқори эканлигини кўрсатади. Бу ҳолда ёш бошқа омилларнинг касаллик оғирлиги билан боғлиқлигига таъсир қилувчи конфаундер сифатида қаралиши мумкин. Метаболик касалликлар, жумладан 2-тур қандли диабет (FDR p=0,0367) ва тана вазни индекси ≥ 30 бўлган семизлик (FDR p=0,0340) ҳам аҳамиятга эга эканлигини намоён этди. АСЕ1 I/D ген полиморфизмининг DD-генотипи статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқликни кўрсатди (FDR p=0,0165), аммо унинг таъсири ишемик юрак касаллиги таъсирига нисбатан камроқ бўлди. Жинс ва артериал гипертензия эса, касаллик оғирлигига сезиларли таъсир кўрсатмади.

Шундай қилиб, ACE1 I/D ген полиморфизмининг DD-генотипининг ўзбек аҳолисида мавжудлиги шунингдек юрак ишемик касаллиги, 2-тур қандли диабет ва тана вазни индекси $\geq 30,0$ бўлган семизлик каби ёндош касалликлар COVID-19 касаллигининг оғир кечишининг Host омиллари ҳисобланади. Генетик ва клиник хусусиятларнинг уйғунлиги касалликнинг кечишини аниқ башорат қилиш ва оғир кечиш хавфи юқори бўлган шахсларни аниқлаш имконини беради.

ХУЛОСАЛАР

«SARS-CoV-2 нинг молекуляр-генетик тавсифи ва COVID-19 башоратини баҳолашда Host омилларнинг аҳамияти» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. SARS-CoV-2 нинг айланиб юривчи вариантлари жумладан, 2020 йилда эрта вариант (B.1.1; 60,0%), 2021 йилда Alpha (B.1.1.7; 97,0%), 2022 йилда Omicron (BA.5.2; 69,4%), 2023 йилда Omicron субвариантлари (FL.1.8 ва FL.24.1; ҳар бири 19,0%), 2024 йилда KS.1 (59,6%) ва JN.1.13.1 (17,3%), шунингдек, 2022-2023 йилларда XD ва XDB рекомбинант вариантлари нанопорали секвенслайш усулида аниқланди. SARS-CoV-2 вариантлари орасидаги эволюцион боғлиқликларни аниқлаш ва уларнинг генетик тузилишини таҳлил қилиш вируснинг айланиб юриш динамикаси ва эволюциясини кузатиш имконини берди.

2. Филогенетик таҳлил Ўзбекистонда SARS-CoV-2 нинг турли вариантларининг айланиб юриш йўллари кузатиш, вируснинг Европа ва Осиёдан тарқалишининг бир нечта мустақил йўллари ҳамда доминант жумладан Alpha, Delta ва Omicron вариантлардаги ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. Филогенетик таҳлил маълумотлари вируснинг эволюцион ўзгаришларини тасдиқлайди ва турли даврларда кузатилган касалланиш даражасининг кўтарилишини изоҳлайди.

3. 2020–2024 йиллар даврида SARS-CoV-2 нинг мутация спектри таҳлили вируснинг аста-секин генетик ўзгаришларини кўрсатди: 2020 йилда S:D614G - 53,3 %, 2021 йилда S:D614G - 100 %, S:N501Y, S:A570D ва H69* делецияси - ҳар бири 97,0%, 2022 йилда S:K417N, S:S373P ва S:S375F - ҳар бири 81,6 %, 2023 йилда S:S371F, S:S373P, S:S375F ва S:T376A - ҳар бири 95,2 %, S:D614G - 90,5 %, 2024 йилда эса NSP12b:P314L, S:S373P ва S:K417N - ҳар бири 100 % ва S:D614G - 88,5 % ҳолатларда аниқланган. Ушбу мутацияларнинг тўпланиши вируснинг узлуксиз эволюцион мослашувини, унинг трансмиссивлигининг ортишини ва иммун жавобдан қочиш қобилятини акс эттиради, бу эса нейтрализацияловчи антитаналарга нисбатан чидамлилиқнинг шаклланишини кўрсатади.

4. COVID-19 ПЗР ташхисоти учун референс-панель яратилиши «Biotest-SARS-CoV-2» илк маҳаллий тўпламни оптималлаштиришда муҳим аҳамият касб этди, унинг сезувчанлиги 90,3 % дан 93,02 % га ва спецификлиги 77,8 % дан 100 % га оширилди. Шунингдек, сезувчанлиги 96,2 % ва спецификлиги 100 % бўлган «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» тест-тўплами валидация қилинди. Натижада, миллий даражада ташхисот барқарорлиги ва мавжудлигини таъминлаш, хорижий таъминотга боғлиқликни камайтириш

хамда пандемия даврида молиявий харажатларни қисқартириш имконияти яратилди.

5. CXCL9 хемокинининг IL-6, C-реактив оқсил каби биомаркалар ва қоннинг кислород билан тўйинганлик кўрсаткичи билан комплекс баҳоланишидаги прогностик аҳамияти COVID-19 нинг оғир кечишини эрта ташхислашда аниқликни ошириш имконини берди.

6. CXCL9 хемокини, IL-6, C-реактив оқсил, қоннинг кислород билан тўйинганлиги, ACE1 I/D полиморфизмининг DD-генотиби, шунингдек, юрак ишемик касаллиги, 2-тур қандли диабет ва тана вазни индекси $\geq 30,0$ бўлган семизликни ўз ичига олган Host омиллар комплекси COVID-19 касаллигининг оғир кечишини баҳолаш ва юқори хавф гуруҳига кирувчи шахсларни аниқлаш учун прогностик восита бўлиб хизмат қилади. Генетик ва клиник хусусиятларнинг уйғунлиги касаллик оқибатини аниқ башорат қилиш ва оғир кечиши хавфи юқори бўлган шахсларни аниқлаш имконини берди, бу эса, уларни комплекс стратификацияга киритиш мақбуллигини кўрсатади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ,
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ
РЕСПУБЛИКАНСКОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ИБАДУЛЛАЕВА НАРГИЗ САПИЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА SARS-CoV-2
И ЗНАЧИМОСТЬ HOST ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА COVID-19**

03.00.04 – Микробиология и вирусология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.3.DSc/Tib586.

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashmeduni.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант:	Мусабает Эркин Исакович доктор медицинских наук, профессор, академик
Официальные оппоненты:	Матназарова Гулбахор Султановна доктор медицинских наук, профессор Атабеков Нурмат Сатиниязович доктор медицинских наук, профессор Исмаилова Адолат Абдурахимовна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании разового Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентском государственном медицинском университете, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Адрес 100151, г.Ташкент, Учтепинский район, ул. Заковат, 2А. Тел.: (+99871)243-36-05.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирован за №_____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

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

Л.Н. Туйчиев
Председатель разового Научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Н.У. Таджиева
Ученый секретарь разового Научного совета
по присуждению ученых степеней
доктор медицинских наук, профессор

Б.М. Таджиев
Председатель научного семинара при разовом
Научном совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В январе 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку эпидемии, связанной с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11 марта 2020 года охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение заболевания как пандемию COVID-19. Проблема COVID-19 остается глобальной для здравоохранения всех стран мира, несмотря на то, что с окончания пандемии прошло более двух лет. Актуальность проблемы определяется тяжестью течения заболевания у лиц группы риска, а также продолжающейся мутацией вируса. Возникновение новых мутаций SARS-CoV-2 является важным фактором, который может «...влиять на его передачу, тяжесть заболевания и частичное уклонение от иммунного ответа...»¹, что отражается на эффективности существующих вакцин и терапевтических подходов. Все перечисленные факторы подчеркивают необходимость разработки эффективных диагностических, лечебных и противоэпидемических мероприятий.

В мире уделяется особое внимание научным исследованиям, направленным на изучение эволюции SARS-CoV-2 и патогенеза заболевания COVID-19, выявление факторов риска и предотвращение исходов заболевания, а также совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики. В этой области важное значение имеют исследования, направленные на выявление молекулярно-генетических механизмов, влияющих на течение заболевания, изучение восприимчивости к инфекции, мониторинг циркулирующих вариантов и мутаций SARS-CoV-2, разработку эффективных стратегий диагностики, лечения и профилактики, а также на контроль эпидемиологической ситуации, связанной с COVID-19, и совершенствование ответных мер.

В нашей стране реализуются масштабные меры по развитию сферы здравоохранения, приведению системы охраны здоровья в соответствие с международными стандартами, включая повышение качества ранней диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний. В этом направлении, в соответствии со Стратегией развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, среди приоритетных задач в сфере охраны здоровья населения определено, в частности, «...повышение качества квалифицированной помощи в системе первичной медико-санитарной службы»². Данные приоритетные задачи предусматривают изучение молекулярно-генетических механизмов, имеющих значение для патогенеза COVID-19, факторов восприимчивости организма к вирусу, проведение регулярного мониторинга циркулирующих вариантов и мутаций SARS-

¹Carabelli A.M., et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nature reviews microbiology*. – 2023. - No.21. – P.162-177.

²Указ Президента Республики Узбекистан от 28.01.2022 г. №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

CoV-2, разработку эффективных методов диагностики, лечения и профилактики, а также совершенствование мер реагирования и осуществление контроля эпидемиологической ситуации.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», №УП-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения» и в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в сфере медицины.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные исследования, направленные на изучение молекулярно-генетических характеристик SARS-CoV-2 и значимости Host факторов в оценке прогноза COVID-19, проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений мира, таких как: Huazhong University of Science and Technology (Китай), Michael G. DeGroot Institute for Infectious Disease Research (Канада), Hospital Universitario Central Asturias (Испания), Università Federico II (Италия), Center for Respiratory Research (Великобритания), National Center for Global Health and Medicine (Япония), I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele (Италия), Department of Cardiology (Китай), Department of Internal Medicine (Корея), National Center for Biodefense and Infectious Diseases (США), Department of Surgical Sciences (Швеция), Department of Respiratory Medicine (Япония), World Health Organization (Женева), Centers for Disease Control and Prevention (США), The Global Initiative on Sharing All Influenza Data (Германия), ФГБУ НИИ гриппа имени А.А.Смородинцева (Российская Федерация), Научно-исследовательский институт Вирусологии (Узбекистан), Центр передовых технологий (Узбекистан) и Центр геномики и биоинформатики АН РУз (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований, направленных на изучение молекулярно-генетических характеристик SARS-CoV-2 и значимости Host факторов в оценке прогноза COVID-19, получены

³Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.who.int, www.cdc.gov/covid, www.worldometers.info/coronavirus, www.coronavirus.jhu.edu, www.ncbi.nlm.nih.gov, www.cov-irt.org, www.thelancet.com/coronavirus, www.recovercovid.org, www.pasteur.fr и других источников.

следующие основные результаты: установлено наличие резервуаров вируса среди диких и домашних животных, разнообразие источников SARS-CoV-2 и пути его передачи (Michael G. DeGroot Institute for Infectious Disease Research, Канада); подтверждена необходимость постоянного мониторинга циркулирующих вариантов вируса и внедрения программ раннего предупреждения (Huazhong University of Science and Technology, Китай); выявлена роль полиморфизмов генов в оценке тяжести течения COVID-19 (Hospital Universitario Central Asturias, Испания; Università Federico II, Италия; Center for Respiratory Research, Великобритания; National Center for Global Health and Medicine, Япония); установлена связь делеции аллели ACE1 с восприимчивостью к SARS-CoV-2, тяжестью течения и уровнем смертности (Khallikote University, Индия; I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele, Италия); показано, что хронические сопутствующие заболевания, осложнения, демографические факторы, повышенный уровень D-димера, мужской пол, пожилой возраст, курение и ожирение являются факторами риска летального исхода (School of Mathematics, Statistics and Computer Science, Южная Африка; Department of Cardiology, Китай; Department of Internal Medicine, Корея); определена ключевая роль хемокинов, цитокинов и биохимических маркеров в патогенезе COVID-19 и их влияние на тяжесть течения заболевания (National Center for Biodefense and Infectious Diseases, США; Department of Surgical Sciences, Швеция; Department of Respiratory Medicine, Япония; The Heart Institute, США); с помощью полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 обоснована необходимость отслеживания новых вариантов, выявления ключевых мутаций и постоянного геномного мониторинга (World Health Organization, Женева; Centers for Disease Control and Prevention, США; The Global Initiative on Sharing All Influenza Data, Германия); в начале пандемии выявлены циркулирующие варианты SARS-CoV-2 (Центр передовых технологий и Центр геномики и биоинформатики АН РУз, Узбекистан); проведена оценка эффективности вакцин против COVID-19 (Научно-исследовательский институт Вирусологии, Узбекистан).

В мире проводится широкий спектр исследований приоритетных аспектов COVID-19 и SARS-CoV-2, направленных на их всестороннее изучение: анализируются молекулярно-генетические характеристики возбудителя; исследуются механизмы его эволюции и пути передачи; оценивается иммунный ответ; разрабатываются вакцины и методы диагностики; тестируются противовирусные препараты и оптимизируются протоколы лечения; особое внимание уделяется генетическим и Host факторам тяжести заболевания; исследуются долгосрочные последствия инфекции; оцениваются резервуары вируса среди животных и связанные с ними экологические риски, что формирует научную основу для эффективного контроля, профилактики и терапии COVID-19.

Степень изученности проблемы. Научные исследования, посвященные COVID-19, показывают, что существуют различные факторы

хозяина, играющие ключевую роль в восприимчивости, тяжести течения и исходе заболевания. Различные группы населения, в том числе пожилые люди и лица с сопутствующими заболеваниями, имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 (Zhang J.J. et al., 2020; Wang D. et al., 2020). Факторы хозяина, избыточный вес, гипертония, сахарный диабет, болезни легких и сердца, могут влиять на тяжесть течения болезни (Li X. et al., 2020; Holt H. et al., 2021; Liu X. et al., 2022). Изучение хемокинов и цитокинов в контексте COVID-19 стало одной из ключевых областей исследований, так как эти биомаркеры играют важную роль в воспалительном процессе и патогенезе заболевания и ассоциируются с тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом (Kwon J.S. et al., 2020; Del Valle D.M. et al., 2020; Hsu R.J. et al. 2022). Наряду с иммунологическими маркерами, биохимические маркеры, такие как D-димер, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, прокальцитонин показали свою значимость в оценке тяжести и прогноза COVID-19 (Huang I. et al., 2020; Milenkovic M. et al., 2022; Samprathi M., Jayashree M., 2021).

Генетические факторы хозяина определяют устойчивость или восприимчивость к инфекции являясь прогностическим маркером риска и тяжести COVID-19 (Yamamoto N. 2020; Evans J.P., Shan-Lu Liu S. 2021; van der Made C.I. et al., 2022). Исследование восприимчивости к SARS-CoV-2 связано как с экологическими, так и с генетическими, социальными и поведенческими факторами (Saadat M. 2020; Kim H.J. et al., 2021), что подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке восприимчивости, включающего как генетические, так и социальные аспекты. Наряду с данными о взаимосвязи полиморфизмов генов, таких как ACE1 I/D, ACE2, TMPRSS2, с этнической принадлежностью, риском тяжелого течения и смертности (Delanghe J.R. et al., 2020; Jalaliddine N. 2022; A Yaghoobi A. et al. 2023), имеются также противоречивые результаты (Çelik S.K. 2021; Schönfelder K. et al., 2021). Кроме вышеперечисленных факторов, мутации SARS-CoV-2 оказывают значительное влияние на патогенность и распространение вируса, о чём свидетельствуют варианты, такие как Alpha, Beta, Gamma, Delta и Omicron, которые характеризуются изменёнными свойствами, включая повышенную трансмиссивность и частичное уклонение от иммунного ответа (Ramesh S. et al., 2021; Willett B.J. et al. 2022; Carabelli A.M. et al., 2023).

В нашей стране проведены исследования, посвященные различным аспектам COVID-19, включая патологии гемостаза (Курбонова З.Ч., 2023; Ниёзов Г.Э., 2024), течение сахарного диабета и повторного инсульта у перенесших данное заболевание (Алиева А.В., 2023; Йулчиев Э.У., 2024), а также стратификацию факторов риска осложненного течения COVID-19 у детей (Ражабов И.Б., 2024). Тем не менее, анализ существующих данных показывает, что в стране отсутствуют исследования, направленные на мониторинг циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 с применением нанопорового секвенирования, изучение роли хемокинов (CXCL9, IP10, CCL17) и цитокина IL28B, а также полиморфизмов генов ACE1 I/D,

TMPRSS2 и IL28B в контексте оценки тяжести течения COVID-19. В Узбекистане актуально проведение комплексных исследований, направленных на изучение молекулярно-генетических особенностей SARS-CoV-2, определение роли Host факторов в тяжести течения COVID-19, совершенствование методов диагностики, а также научное обоснование и совершенствование профилактических мероприятий.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в рамках проектов: ФЗ-202004065 «Создание технологии борьбы и лечения коронавирусной инфекции на основе углубленного анализа патогенеза» (2020-2022 гг.) и №1NU2HGH000089-01-00 «Слежение за циркулирующими штаммами SARS-CoV-2 в г.Ташкент» (2021-2022 гг.).

Цель исследования состоит в определении молекулярно-генетической характеристики SARS-CoV-2 и значимости Host факторов в оценке прогноза COVID-19.

Задачи исследования:

определить эволюцию циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 в пандемический и постпандемический периоды;

выявить генетическое разнообразие и мутационный профиль генома циркулирующих вариантов SARS-CoV-2;

разработать референс-панель для ПЦР-диагностики COVID-19 с целью оптимизации и оценки диагностической эффективности отечественных тест-наборов;

выявить и обосновать роль биомаркеров, ассоциированных с тяжестью течения COVID-19;

определить влияние полиморфизмов генов на тяжесть течения COVID-19.

Объектом исследования явились 339 назофарингеальных мазков и 242 биоматериала (плазма крови, сыворотка крови, цельная кровь), собранные у пациентов, госпитализированных в клинику Научно-исследовательского института Вирусологии и Республиканскую специализированную больницу Зангиота-1, а также у лиц, обратившихся в Центральную клинко-диагностическую поликлинику №1 при Администрации Президента Республики Узбекистан и в Референс-лабораторию Научно-исследовательского института Вирусологии.

Предметом исследования послужили назофарингеальные мазки для обнаружения РНК SARS-CoV-2, определения циркулирующих вариантов и мутаций вируса, плазма и сыворотка крови для анализа хемокинов,

цитокинов и биохимических маркеров, а также цельная кровь для определения полиморфизмов генов.

Методы исследования. Для выполнения поставленных задач и достижения цели использовались молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция, секвенирование) для выявления вариантов, мутаций SARS-CoV-2 и полиморфизмов генов, филогенетический анализ для отслеживания эволюции вируса и определения его генетических вариантов, серологические (иммуноферментный анализ и иммунохемилюминесцентный анализ) для определения уровней хемокинов и цитокинов, иммунологические (агглютинация) для определения С-реактивного белка, а также статистические методы для обработки полученных данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые идентифицированы циркулирующие варианты SARS-CoV-2, включая ранний (B.1.1), Alpha (B.1.1.7), Omicron (BA.5.2), его новые подварианты (FL.1.8, FL.24.1, KS.1, JN.1.13.1), а также рекомбинантные варианты XD и XDB, отражающие ключевые эволюционные изменения вируса в условиях изменяющейся эпидемиологической обстановки в пандемический и постпандемический периоды;

впервые выявлена эволюция мутационных изменений в геноме SARS-CoV-2, включающая значимые мутации в генах S и ORF1b, которые отражают адаптивные механизмы вируса и его динамическую изменчивость;

впервые обоснована оптимизация отечественного ПЦР-набора «Biotest-SARS-CoV-2» с повышением чувствительности до 93,02% и специфичности до 100% при применении разработанной референс-панели;

впервые обоснованы комплексные показатели, характеризующие тяжесть течения COVID-19, среди которых ведущими индикаторами являются уровень насыщения крови кислородом, хемокин CXCL9, цитокин IL-6 и С-реактивный белок;

впервые доказано, что повышение уровней хемокина CXCL9, цитокина IL-6 и С-реактивного белка, снижение насыщения крови кислородом, наличие D аллеля и DD генотипа полиморфизма гена ACE1 I/D в узбекской популяции, а также сопутствующие заболевания такие как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-типа и ожирение с ИМТ ≥ 30 являются Host факторами и прогностическими индикаторами тяжести заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано, что выявление циркулирующих вариантов SARS-CoV-2, а также комплексный анализ их генетической структуры и эволюционных взаимосвязей с использованием филогенетического анализа в пандемический и постпандемический периоды, позволяет своевременно адаптировать меры эпидемиологического контроля и разрабатывать эффективные стратегии профилактики;

выявлены значимые мутации SARS-CoV-2, идентификация которых обеспечивает эффективный мониторинг эволюционной динамики вируса и оптимизацию стратегий диагностики и профилактики;

обосновано применение разработанной референс-панели для ПЦР-диагностики COVID-19, что позволило оптимизировать, валидировать и повысить диагностическую эффективность отечественных молекулярно-биологических наборов для выявления SARS-CoV-2;

установлена прогностическая значимость хемокина CXCL9 в комплексной оценке с биомаркерами IL-6, С-реактивным белком и показателем уровня насыщения крови кислородом для ранней оценки риска тяжёлого течения COVID-19;

обосновано определение генотипов полиморфизма гена ACE1 I/D для прогнозирования риска тяжёлого течения COVID-19 и оптимизации ранней диагностики.

Достоверность результатов исследования обосновывается применёнными в диссертационной работе теоретическими подходами и методами, методологической корректностью проведённых исследований, достаточностью объёма отобранного материала, современным уровнем используемых методов, их взаимодополняющим характером в рамках серологических, молекулярно-генетических и статистических исследований, изучением молекулярно-генетической характеристики SARS-CoV-2 и значимости факторов хозяина в оценке прогноза COVID-19, сопоставлением с международным и национальным опытом, а также подтверждением выводов и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в идентификации циркулирующих вариантов и мутаций SARS-CoV-2 с применением нанопорового секвенирования, создании референс-панели для ПЦР-диагностики, выявлении Host факторов, ассоциированных с тяжестью COVID-19, что способствует более раннему выявлению лиц группы риска тяжёлого течения заболевания, индивидуализированному подходу к лечению и профилактике, предупреждению осложнений и оптимизации методов диагностики.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что данные о циркулирующих вариантах и мутациях SARS-CoV-2 способствуют своевременному реагированию и повышению эффективности противоэпидемических мероприятий, создание референс-панели для ПЦР-диагностики COVID-19 обеспечивает оценку качества отечественных и импортных наборов реагентов и их эффективное использование, а выявленные биомаркеры и Host факторы могут быть применены для ранней диагностики тяжёлого течения заболевания, позволяя выявлять группы пациентов, нуждающихся в интенсивном и персонализированном лечении.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению №13/10 о внедрении результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность, на основании протокола заседания №13 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 марта 2025 года:

первая научная новизна: впервые идентифицированы циркулирующие варианты SARS-CoV-2, включая ранний (B.1.1), Alpha (B.1.1.7), Omicron (BA.5.2), его новые подварианты (FL.1.8, FL.24.1, KS.1, JN.1.13.1), а также рекомбинантные варианты XD и XDB, отражающие ключевые эволюционные изменения вируса в условиях изменяющейся эпидемиологической обстановки в пандемический и постпандемический периоды. Эти данные включены в методические рекомендации, озаглавленные «Метод полногеномного нанопорового секвенирования для мониторинга циркулирующих штаммов SARS-CoV-2» утвержденные 04.10.2023 года №2н-р/20 Экспертным советом по координации научной деятельности Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Данные предложения внедрены в практическую деятельность приказами Управления санитарно-эпидемиологического надзора главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан от 10.07.2023 года №76-п и Республиканской специализированной больницы Зангиота-1 от 29.02.2024 года №13-п (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №13/10 от 10 марта 2025 года).
Социальная эффективность: мониторинг COVID-19 обеспечит оперативное получение данных о вариантах SARS-CoV-2, вызывающих озабоченность и позволит своевременно реагировать на изменение эпидемиологической ситуации и разрабатывать целенаправленные стратегии.
Экономическая эффективность: при внедрении метода нанопорового секвенирования в практическое здравоохранение экономия составит 61384843,36 сум по сравнению с методом секвенирования по Сенгеру.

вторая научная новизна: впервые выявлена эволюция мутационных изменений в геноме SARS-CoV-2, включающая значимые мутации в генах S и ORF1b, которые отражают адаптивные механизмы вируса и его динамическую изменчивость. Эти данные включены в методические рекомендации, озаглавленные «Метод полногеномного нанопорового секвенирования для мониторинга циркулирующих штаммов SARS-CoV-2» утвержденные 04.10.2023 года №2 н-р/20 Экспертным советом по координации научной деятельности Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Данные предложения внедрены в практическую деятельность приказами Управления санитарно-эпидемиологического надзора главного медицинского управления при Администрации Президента Республики

Узбекистан от 10.07.2023 года №76-п и Республиканской специализированной больницы Зангиота-1 от 29.02.2024 года №13-п (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №13/10 от 10 марта 2025 года). *Социальная эффективность:* проведение мониторинга COVID-19 заключается в оперативном получении данных о мутациях SARS-CoV-2, вызывающих озабоченность. Это позволит своевременно реагировать на изменения в эпидемиологической ситуации, а также выбирать оптимальные стратегии в области здравоохранения, что, в свою очередь, поможет снизить распространение заболевания. *Экономическая эффективность:* при внедрении метода нанопорового секвенирования в практическое здравоохранение экономия составит 61384843,36 сум по сравнению с методом секвенирования по Сенгеру.

третья научная новизна: впервые обоснована оптимизация отечественного ПЦР-набора «Biotest-SARS-CoV-2» с повышением чувствительности до 93,02% и специфичности до 100% при применении разработанной референс-панели. Эти данные включены в методические рекомендации, озаглавленные «Создание аналитической панели для оценки качества ПЦР диагностики COVID-19» утвержденные Научно-экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/587 от 07.06.2022 года. Данные предложения внедрены в научно-производственную деятельность компании ООО «ROSSA» в соответствии с договором №8 от 13.04.2021 года и практическую деятельность Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников приказом №61 от 13.05.2024 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №13/10 от 10 марта 2025 года). *Социальная эффективность:* созданная референс-панель для ПЦР диагностики COVID-19 может использоваться в учебных циклах по специализации вирусология, для клинических испытаний при производстве и регистрации отечественных и импортируемых тест-наборов для выявления РНК SARS-CoV-2, а также обеспечивает контроль качества тест-наборов, что помогает выявлять недостатки и снижать диагностические ошибки в ПЦР-лабораториях. *Экономическая эффективность:* при использовании созданной референс панели для ПЦР диагностики COVID-19 экономия составляет 11625262 сум по сравнению с коммерческой панелью.

четвертая научная новизна: впервые обоснованы комплексные показатели, характеризующие тяжесть течения COVID-19, среди которых ведущими индикаторами являются уровень насыщения крови кислородом, хемокин CXCL9, цитокин IL-6 и С-реактивный белок. Эти данные включены в методические рекомендации, озаглавленные «Алгоритм прогнозирования тяжелого течения COVID-19 с учетом определения биомаркеров» утвержденные Научно-экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/445 от 10.05.2022 года. Данные предложения внедрены в практическую деятельность приказами Сырдарьинской областной инфекционной больницы от 08.09.2022 года №21

и Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний от 10.10.2022 года №72 (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №13/10 от 10 марта 2025 года). *Социальная эффективность*: комплексное определение уровня биомаркеров позволяет выявить группы риска тяжелого течения COVID-19, что способствует выбору оптимальной тактики лечения, своевременному оказанию медицинской помощи, снижению риска развития осложнений, уменьшению срока госпитализации, сокращению периода реабилитации и повышению качества жизни. *Экономическая эффективность*: прогнозирование тяжелого течения заболевания с учетом определения биомаркеров позволяет сэкономить 849125 сум.

пятая научная новизна: впервые доказано, что повышение уровней хемокина CXCL9, цитокина IL-6 и С-реактивного белка, снижение насыщения крови кислородом, наличие D аллеля и DD генотипа полиморфизма гена ACE1 I/D в узбекской популяции, а также сопутствующие заболевания такие как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-типа и ожирение с ИМТ ≥ 30 являются Host факторами и прогностическими индикаторами тяжести заболевания. Эти данные включены в методические рекомендации, озаглавленные «Алгоритм прогнозирования тяжелого течения COVID-19 с учетом определения биомаркеров» утвержденные Научно экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/445 от 10.05.2022 года. Данные предложения внедрены в практическую деятельность приказами Сырдарьинской областной инфекционной больницы от 08.09.2022 года №21 и Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний от 10.10.2022 года №72 (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №13/10 от 10 марта 2025 года). *Социальная эффективность*: комплексное определение уровня биомаркеров позволяет выявить группы риска тяжелого течения COVID-19, что способствует выбору оптимальной тактики лечения, своевременному оказанию медицинской помощи, снижению риска развития осложнений, уменьшению срока госпитализации, сокращению периода реабилитации и повышению качества жизни. *Экономическая эффективность*: прогнозирование тяжелого течения заболевания с учетом определения биомаркеров позволяет сэкономить 849125 сум.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 14 научных конференциях, в том числе на 7 республиканских и 7 международных.

Публикация результатов исследования. По результатам диссертационного исследования опубликованы 30 научных работ, из них 13 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 9 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 176 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Эволюция SARS-CoV-2 и факторы, определяющие тяжесть COVID-19»** проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, отражающий современные представления о состоянии изучаемой проблемы. Проанализированы таксономия коронавирусов, происхождение, эволюция, этиологическая структура, генетическая изменчивость вируса, роль биомаркеров в прогнозировании клинического течения COVID-19 и полиморфизмы генов в оценке клинического течения заболевания и восприимчивости к SARS-CoV-2.

Вторая глава диссертации **«Характеристика обследованных больных и методов исследования»** посвящена описанию дизайна исследования, а также детальной характеристике примененных материалов и методов. Исследование представляло собой трехкомпонентное, наблюдательное, мультицентровое исследование поперечного типа (кросс-секционное), проведенное в нескольких клиниках города Ташкента.

На первом этапе исследования был проведен анализ циркулирующих вариантов и мутаций SARS-CoV-2 в пандемический и постпандемический периоды (2020-2024 гг.). Для выявления и характеристики вариантов SARS-CoV-2 было исследовано 170 образцов с использованием метода нанопорового секвенирования.

Второй этап был посвящен совершенствованию методов диагностики COVID-19. Для совершенствования диагностических подходов к COVID-19 была создана референс-панель из 169 образцов, подтвержденных на наличие и отсутствие РНК SARS-CoV-2. Эта панель использовалась в качестве эталона для оптимизации первого отечественного ПЦР-набора «Biotest-SARS-CoV-2» (ООО «BIOTEST-LAB», Узбекистан) и валидации ПЦР-набора «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» (ООО «ROSSA», Узбекистан).

На третьем этапе исследования изучались хемокины, цитокины, биохимические маркеры и генетические полиморфизмы, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19. Было собрано 242 образца биоматериала (плазма, сыворотка, цельная кровь) от пациентов с различной степенью тяжести и здоровых лиц контрольной группы. У 176 пациентов проведен анализ основных биохимических маркеров, хемокинов и цитокинов. Для этого пациенты были распределены по группам: среднетяжелое течение – 80 человек, тяжелое течение – 56 человек и крайне тяжелое течение – 40 человек. Для изучения генетических факторов проведено генотипирование: все 242 образца исследованы на полиморфизм гена ACE1 (I/D), 205 образцов – на полиморфизмы гена IL28B (rs8099917, rs12979860) и 209 образцов – на полиморфизм гена TMPRSS2 (rs12329760). Распределение обследованных при анализе полиморфизмов генов было следующим: средняя степень тяжести – 80 человек, тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести – 96 человек, контрольная группа – 66 человек. Все обследованные идентифицировали себя как представители узбекской национальности.

Диагноз COVID-19 и степень тяжести заболевания были установлены в соответствии с «Временными рекомендациями по лечению больных коронавирусной инфекцией COVID-19» Министерства здравоохранения Узбекистана (редакция 8, 2021 г.).

Полногеномное секвенирование SARS-CoV-2 выполнялось с использованием набора C19 Mini (Oxford Nanopore, UK) на платформе MinION Mk1C. Полученные результаты анализировались с помощью программного обеспечения Epi2me, а биоинформатическая обработка результатов проводилась с помощью онлайн-инструмента Nextclade. В базу данных GISAID депонировано 170 нуклеотидных последовательностей.

Показатели IL-6, D-димер, прокальцитонин и ферритин определялись методом иммунохемилюминисценции (ИХЛА) на автоматическом анализаторе MAGLUMI 800 (Snibe Co., Ltd.) с использованием наборов MAGLUMI IL-6, MAGLUMI D-Dimer, MAGLUMI PCT и MAGLUMI Ferritin (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., Китай) соответственно. С-реактивный белок (СРБ) определяли с помощью набора HumaTex CRP Latex Agglutination Test (Human GmbH, Германия).

Хемокины IP10, CXCL9, CCL17 и цитокин IL28B определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Human Interferon-Inducible Protein 10 (IP-10), Human monocyte interferon-gamma-inducing factor (MIG), Human thymus activation-regulated chemokine (TARC) и Human Interleukin 28B (IL28B) (Cusabio, Китай) соответственно.

Наличие РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных образцах выявляли с использованием коммерческого набора «РИБО-преп» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия), а ОТ-ПЦР проводили с набором «ROSSAmed COVID-19 RT-PCR» (ООО ROSSA, Узбекистан). Полиморфизм гена ACE1 определяли методом ПЦР с электрофоретической детекцией в агарозном

геле с набором «АмплиСенсACE-I/D-EPh» (ЦНИИЭ, Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы rs8099917 и rs12979860 гена IL28B определяли методом ПЦР в реальном времени с набором «АмплиСенс® Геноскрин-IL28B-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия), а полиморфизм гена с использованием «Набор реагентов для определения полиморфизма TMPRSS2 (Val160Met, rs12329760)» (ООО Синтол, Россия).

Статистическая обработка проводилась в IBM SPSS Statistics 26, описательные методы применялись для категориальных и количественных переменных, для числовых с ненормальным распределением приводилась медиана с 95% доверительным интервалом, сравнение групп по тяжести заболевания выполнялось с помощью ANOVA с тестом Стила-Дваса, критерия Краскела–Уоллиса и теста Джонкхира–Терпстра для количественных переменных, а также критерия χ^2 для категориальных, для оценки влияния факторов использовался логистический регрессионный анализ.

В третьей главе **«Характеристика циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 и филогенетические тренды»** представлены результаты полногеномного секвенирования 170 образцов, собранных в 2020–2024 гг. В 2020 году доминировали ранние варианты В.1.1 (60%) и В.1 (33,3%), что было характерно для начальной фазы пандемии, когда вирус еще не проявлял значительного разнообразия. В 2021 году на фоне постепенной мутации вируса появился более заразный вариант В.1.1.7 (Alpha), который составил 97% всех случаев, в то время как доля варианта В.1.1. оставалась минимальной. Однако начиная с 2022 года, вирус начал значительно изменяться. Самым распространенным вариантом стал ВА.5.2 (69,4%), появились и другие новые подварианты, такие как DY.4, ВА.2, ХВВ.1, В.1.1.529, ВЕ.1.1, ВА.5.1, ВА.5.2.44, ВА.5.2.48, ВN.1.2, ХВВ.2.3, ВU.1, ВА.2.75, что указывает на рост генетической изменчивости вируса. В 2023 году наблюдалось распространение новых подвариантов, таких как FL.1.8, FL.24.1 с долей 19,0%, а также значительный рост числа других подвариантов, таких как ХВВ.1.9.1, ХВВ.1.9.2, ХВВ.1.16, FL.40, FL.5, GS.7, НН.2.1, НК.3, ХВВ.1.42, ХВВ.1.42.1, ХДВ, что подтверждает еще большее изменение структуры вируса. К 2024 году наиболее преобладающим вариантом стал KS.1 (59,6%), наряду с другими вариантами, такими как JN.1.13.1, JN.1.1, JN.1.16.1, JN.1.5, JN.1.16, JN.1.18, КР2.3, КР.3.1.1, ХВВ.1.5.24, что свидетельствует о продолжении увеличения генетического разнообразия (рис. 1).

Следует отметить, что в ходе анализа циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 в 2022 и 2023 годах были выявлены два рекомбинантных варианта XD и XDB соответственно, возникшие в результате рекомбинации между вариантами Omicron и Delta. Это подтверждает о продолжающийся процессе генетической эволюции вируса. Изучение циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 за период 2020-2024 годов демонстрирует стабильный рост генетического разнообразия вируса (рис. 1). Данный процесс отражает продолжающуюся эволюцию SARS-CoV-2,

обусловленную его адаптацией к изменяющимся эпидемиологическим условиям.

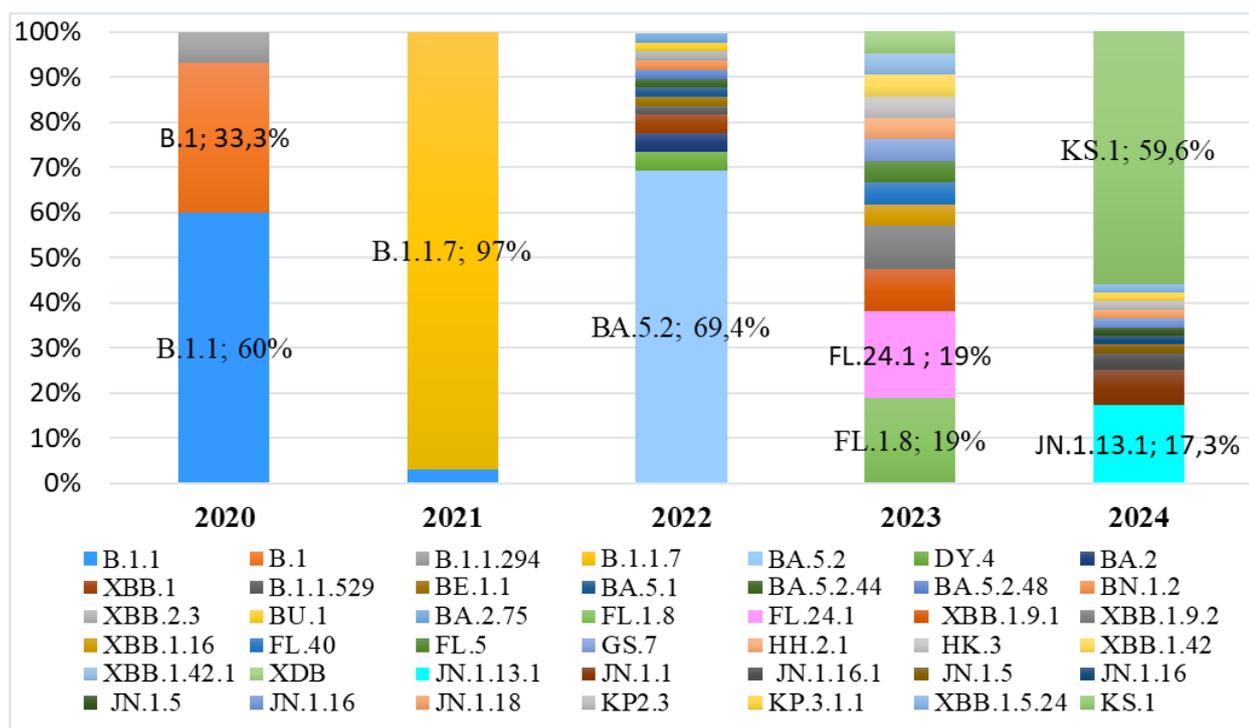


Рис. 1. Циркулирующие варианты SARS-CoV-2 в 2020-2024 гг.

К числу ключевых факторов можно отнести естественные мутации, возникающие в процессе передачи вируса, накопление иммунологического давления в популяции за счет перенесенных инфекций и вакцинации, а также влияние мер общественного здравоохранения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эволюция SARS-CoV-2 проявляется не только в доминировании отдельных, более приспособленных вариантов, но и в появлении редких форм, включая рекомбинантные. Это подтверждает активный и непрерывный характер генетической изменчивости вируса.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей SARS-CoV-2, полученных в Узбекистане в 2020–2024 гг., позволил реконструировать историю циркуляции вируса в стране, выявить возможные пути его распространения и проследить ключевые этапы эволюции. Сравнительный анализ показал высокую степень сходства последовательностей, полученных в марте–мае 2020 года, с образцами из Италии, Англии, Парагвая и России (рис. 2), которые сформировали отдельную ветвь клады 20В варианта В.1. В филогенетической ветви, построенной с использованием референсного варианта из Ухани, кластеризовались две последовательности Центра Геномики и Биоинформатики (Узбекистан) и одна последовательность из Санкт-Петербурга, относящиеся к кладе 19В варианта А, собранные в октябре 2020 года. Это свидетельствует о продолжающейся циркуляции раннего варианта SARS-CoV-2 на территории страны в течение 2020 года.

Последовательности, полученные Центром Геномики и Биоинформатики (Узбекистан) в период с октября по декабрь 2020 года, сформировали две отдельные ветви клады 20В варианта В.1.1, первая ветвь была близка к последовательностям из России, Бельгии и Испании, вторая - к образцам из Тайваня, Кувейта и Шри-Ланки. Эти данные указывают на возможные общие эволюционные связи, происхождение от общего источника или наличие сходных генетических характеристик.

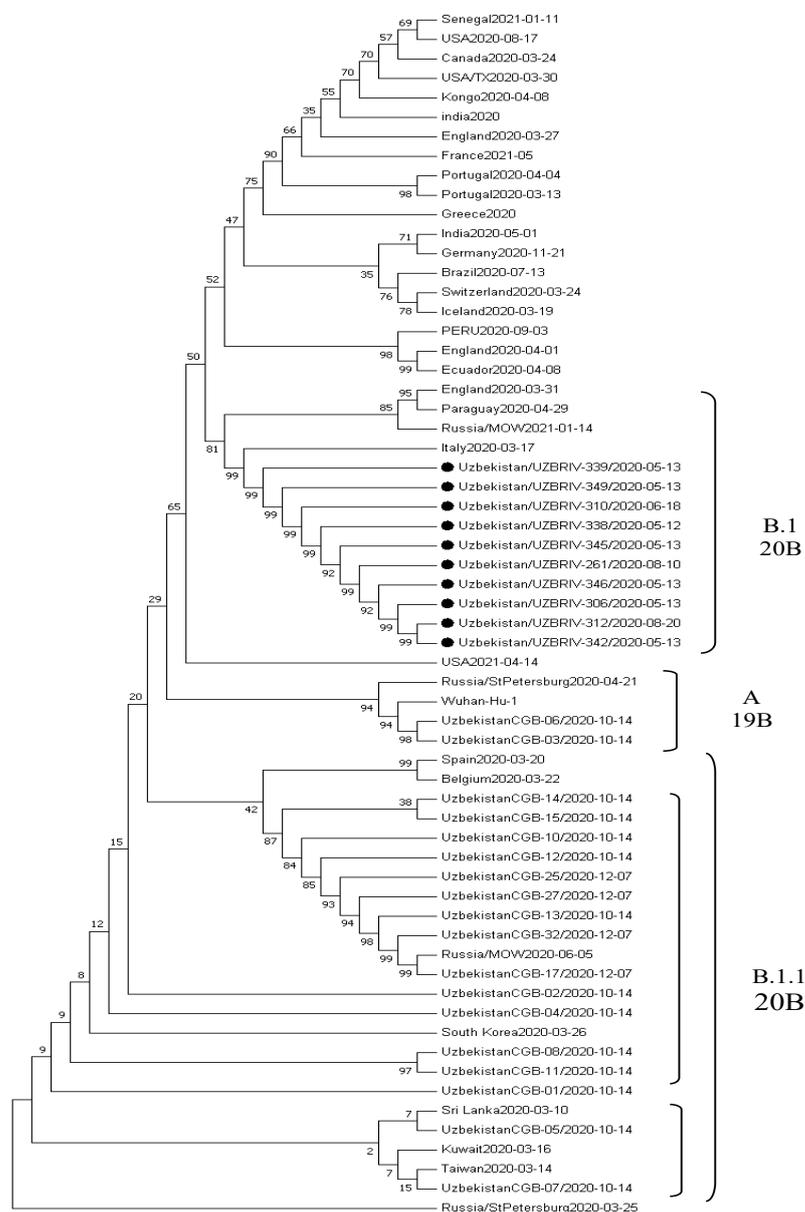


Рис. 2. Филогенетическая дендрограмма последовательностей SARS-CoV-2, полученных в 2020 году

Примечание: ● обозначены последовательности, полученные в нашем исследовании

Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о двух независимых путях распространения вариантов А, В.1 и В.1.1 в Узбекистан в 2020 году - из Европы и Азии.

Сравнительный филогенетический анализ, проведённый в 2021 году, показал, что образцы, собранные в период с марта по май, относятся к кладе 20I (вариант В.1.1.7, Alpha) и распределяются по семи ветвям, кластеризуясь с изолятами SARS-CoV-2 из Азии, Европы, США и Ближнего Востока, что отражает их широкое географическое родство. Часть последовательностей не образовала общих кластеров с референсами, указывая на наличие уникальных генетических особенностей. Для более полной оценки циркулирующих вариантов наши образцы были сопоставлены с последовательностями, полученными другими исследователями в Узбекистане в июне–июле 2021 года. Анализ выявил три варианта - Wuhan, Alpha и Delta (рис. 3). Единичные случаи варианта Wuhan отмечались в мае–июне, вариант Alpha циркулировал в первой половине года, а с июня доминировал вариант Delta, что соответствует глобальному распространению, зафиксированному ВОЗ, и, вероятно, обусловило вторую волну заболеваемости в августе 2021 года, тогда как предшествующий рост заболеваемости в конце апреля - начале мая был связан с вариантом Alpha.

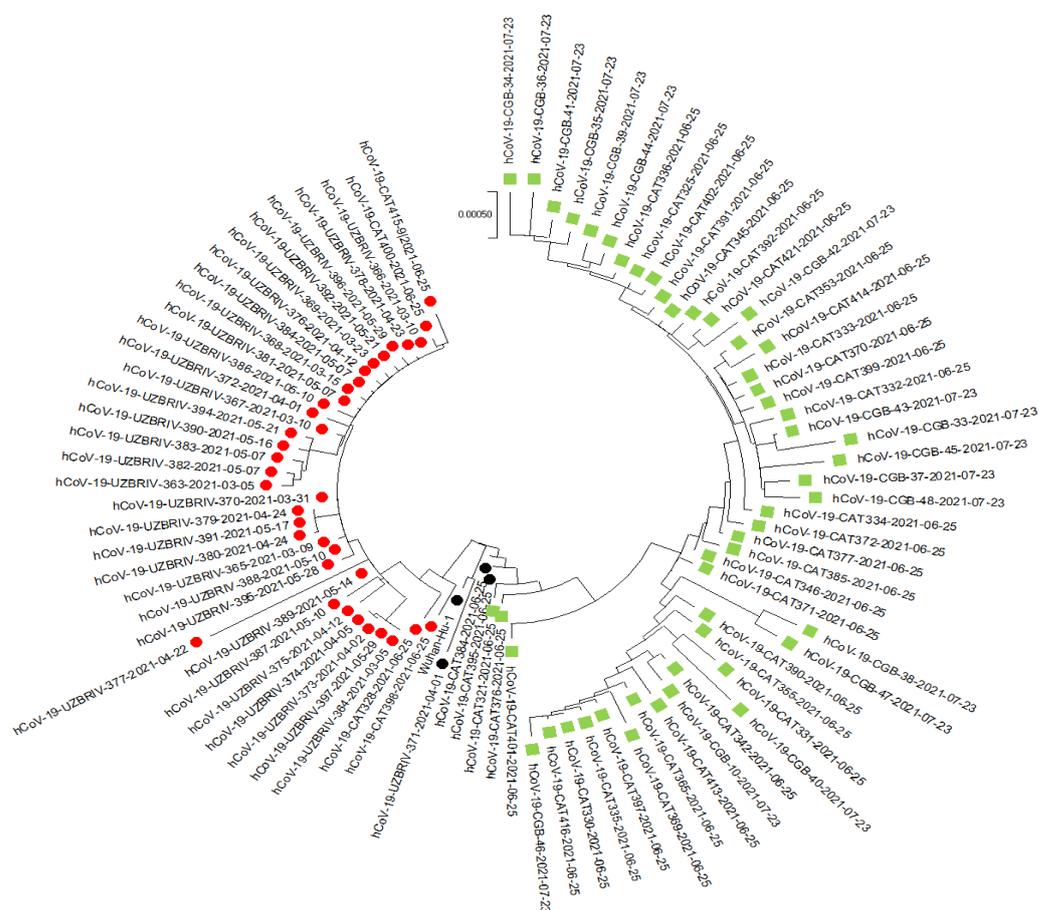


Рис. 3. Филогенетическая дендрограмма последовательностей SARS-CoV-2, полученных в Узбекистане в 2021 году

Примечание: ● Wuhan, ● Alpha, ■ Delta

В 2022–2023 гг. наблюдалось существенное увеличение генетического разнообразия SARS-CoV-2, при этом доминировали варианты Omicron,

полностью вытеснившие ранние варианты Alpha и Delta. Были идентифицированы два редких рекомбинантных варианта с глобальной распространённостью менее 0,5%, что свидетельствует о продолжающейся генетической реассортации вируса. В 2024 году сохранялась активность SARS-CoV-2, при этом доминирующими в исследуемой когорте оставались варианты FlIRT.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что динамика циркуляции вариантов SARS-CoV-2 в Узбекистане соответствует мировым тенденциям его естественной эволюции, что подчеркивает необходимость продолжения комплексного молекулярно-эпидемиологического мониторинга для прогнозирования распространения вируса и оценки эффективности мер борьбы с COVID-19.

В четвертой главе «**Выявление значимых мутаций SARS-CoV-2 и их влияние на эволюцию вируса**» описан мутационный профиль генома SARS-CoV-2 в 2020–2024 гг. В исследованных образцах 2020 года с высокой частотой определялись мутации ORF1b:P314L - 100% и S:D614G - 53,3%, последняя ассоциировалась с повышенной трансмиссивностью вируса и стремительным распространением COVID-19 в начале пандемии. В совокупности полученные данные подтверждают, что мутации P314L и D614G являлись ведущими в геноме SARS-CoV-2 и имели определяющее значение для адаптации и распространения вируса. В 2021 году мутации ORF1b:P314L и S:D614G были выявлены во всех образцах, а также мутации S:N501Y и S:H69 - 97,0%, которые ассоциировались с повышенной заразностью и снижением эффективности нейтрализующих антител. Кроме того, мутация S:P681H, связанная с усиленным проникновением вируса в клетки, определялась в 63,6% образцов. В 2022 году доминировали мутации S-белка, связанные с иммунным уклонением и повышением трансмиссивности: K417N, S373P и S375F - 81,6%, H69* - 65,3%, D614G - 49,0% и N501Y - 44,9%. В гене N преобладала мутация RG203KR - 98,0%, а в NSP12b мутация P314L - 98,0%. В этом же году был выявлен рекомбинантный вариант XD. Наиболее распространенными мутациями 2023 года были K417N, S371F, S373F и T376A по 95,2%. Значимые мутации, включая N501Y и N460K (по 76,2%) и D614G - 90,5%, ассоциированы с усилением связывания вируса с рецептором ACE2 и повышением его трансмиссивности. В ходе исследования был выявлен рекомбинантный вариант SARS-CoV-2 XDB, образовавшийся в результате рекомбинации вариантов Delta и Omicron. В 2024 году были выявлены значимые мутации S-белка SARS-CoV-2, играющие ключевую роль в патогенезе COVID-19. Наиболее распространенными оказались N501Y, D614G, F456L и Q498R (по 90,4%), усиливающие связывание вируса с рецептором ACE2 и повышающие его заразность. Кроме того, выявлены мутации K417N, S373P (по 100%), S371F (96,2%), S375F (98,1%), N460K и F486P (по 90,4%), а также ряд других мутаций, такие как H69*, N481K, R346T, R403K, R408S, Y505H и RG203KR, которые изменяют антигенную структуру S-белка, способствуя уклонению вируса от нейтрализующих антител и иммунного ответа.

Результаты анализа мутаций демонстрируют генетическое разнообразие вируса с 2020 по 2024 год и указывают на постепенное накопление мутаций с момента появления SARS-CoV-2 в популяции (рис. 4).

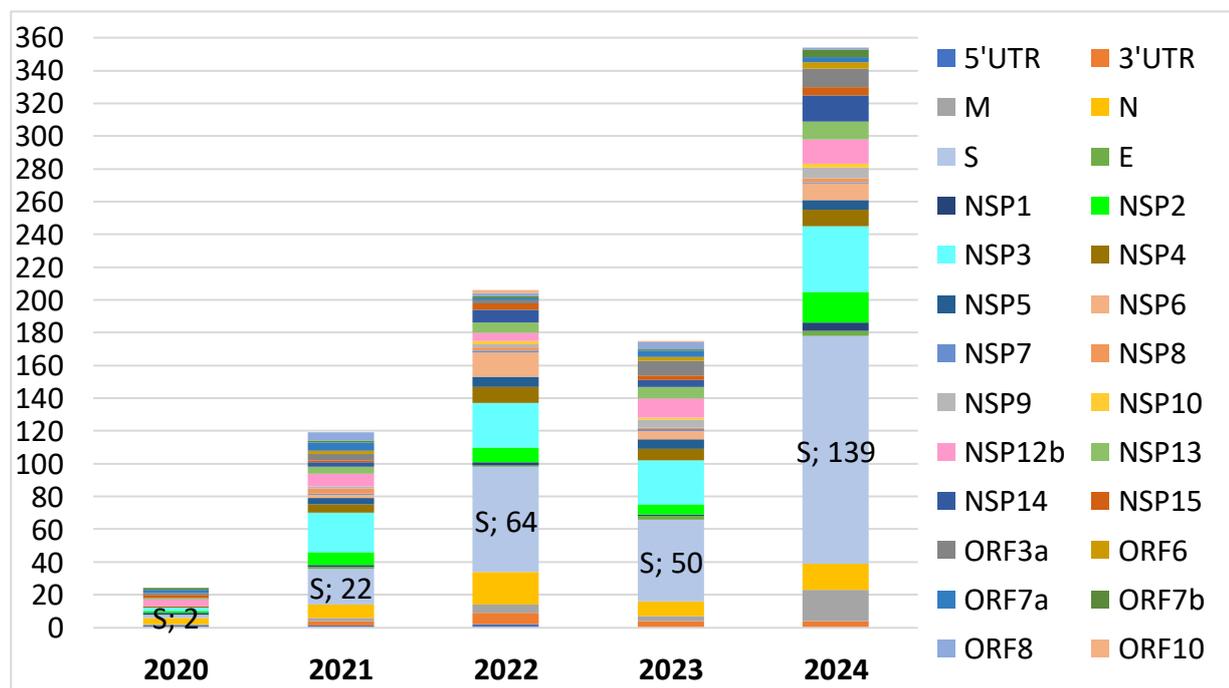


Рис. 4. Среднее количество мутаций в полном геноме SARS-CoV-2 (2020-2024 гг.)

Таким образом, накопление мутаций в различных участках генома SARS-CoV-2 отражает эволюцию вируса и особенно подчёркивает необходимость постоянного геномного мониторинга для своевременного выявления рекомбинантных вариантов.

В пятой главе «Создание и применение референс панели для ПЦР диагностики COVID-19» представлены результаты создания референс-панели и её использования для оценки диагностической эффективности отечественных ПЦР-наборов. Для создания и верификации панели применялись различные отечественные и зарубежные тест-наборы, включая «Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit (PCR-Fluorescence Probing)» (КНР), «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» (Узбекистан), «АмплиПрайм SARS-CoV-2» (Россия), «Biotest-SARS-CoV-2» (Узбекистан) и «BGI Real-time fluorescent RT-PCR kit for detecting 2019-nCoV» (Китай), что обеспечивало высокое качество диагностики. Качество тест-наборов контролировалось с использованием международного стандарта «SARS-CoV-2 Analytical Q Panel» (Qnostics, Великобритания), что гарантировало точность и достоверность результатов. Для формирования панели было проанализировано 169 носоглоточных мазков, из которых 121 образец содержал РНК SARS-CoV-2, а 48 - не содержал, что позволило создать сбалансированную референс-панель с положительными и отрицательными образцами для всесторонней оценки тест-наборов. Созданная референс-панель была использована для оценки двух

отечественных наборов для диагностики COVID-19, разработанных в период пандемии. Первый отечественный набор «Biotest-SARS-CoV-2» (ООО «BIOTEST-LAB», Узбекистан) был оптимизирован, а «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» (ООО «ROSSA», Узбекистан) валидирован.

Клинические испытания отечественного набора «Biotest-SARS-CoV-2» по оптимизации включали оценку чувствительности и специфичности, а также эксперименты по адаптации к оборудованию роторного типа, определение оптимальных объёмов реакционной смеси и условий цикла ПЦР, настройку интерпретации результатов с подбором пороговых значений и устранением фоновых сигналов для повышения точности тестирования. В результате оптимизации чувствительность теста повысилась с 90,3% до 93,02% (95% ДИ: 80,9%-98,5%), а специфичность - с 77,8% до 100% (95% ДИ: 89,4%-100%).

Валидация набора «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» проводилась на 78 положительных и 15 отрицательных образцах референс-панели и продемонстрировала чувствительность 96,2% (95% ДИ: 88,8–99,2%) и специфичность 100% (95% ДИ: 78,2–100%).

Таким образом, использование созданной референс-панели обеспечило высокую точность ПЦР-диагностики, позволило провести оптимизацию отечественного набора «Biotest-SARS-CoV-2» и валидацию набора «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM», снизило зависимость от зарубежных наборов и повысило оперативность и надёжность тестирования в условиях пандемии.

В шестой главе «**Значимость биомаркеров в оценке тяжести COVID-19**» представлены результаты изучения показателей хемокинов, цитокинов и биохимических маркеров. Установлено, что пациенты с более тяжёлым течением COVID-19 были старше по возрасту, а отсроченная госпитализация статистически значимо ассоциировалась с утяжелением заболевания (тест Джонкхира-Терпстры, $p < 0,001$). Гендерных различий в тяжести течения не выявлено ($p > 0,05$), однако во всех группах преобладали женщины. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа и ожирение ($ИМТ \geq 30$), причём их частота возрастала с увеличением тяжести COVID-19 (табл. 1). Наиболее распространённым осложнением являлась пневмония, а также значительно чаще регистрировались сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром и энцефалопатия ($p < 0,0001$).

Для оценки влияния различных биомаркеров на тяжесть COVID-19 проведена статистическая обработка с использованием бивариантной линейной регрессии с указанием коэффициента множественной детерминации (R^2). В анализ были включены сатурация кислорода и уровни IP10, CCL17, IL28B, CXCL9, IL-6, СРБ, D-димера, ферритина и прокальцитонина. Наиболее значимые корреляции выявлены между CXCL9 и сатурацией кислорода ($R^2 = 0,265$), а также между ферритином и CXCL9 ($R^2 = 0,122$), IL-6 ($R^2 = 0,178$) и D-димером ($R^2 = 0,121$). Уровень IP10

продемонстрировал слабую связь с CCL17 ($R^2=0,087$), в то время как большинство других пар показателей статистически значимых взаимосвязей не имели.

Таблица 1

Частота сопутствующих заболеваний и осложнений у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести

Показатели	Средне-тяжелая степень (n=80)	Тяжелая степень (n=56)	Крайне тяжелая степень (n=40)	р-значение
Сопутствующие заболевания				
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (61,3%)	45 (80,4%)	35 (87,5%)	<0,001
ИБС, n (%)	15 (18,8%)	34 (60,7%)	31 (77,5%)	<0,001
Сахарный диабет 2-типа, n (%)	12 (15,0%)	19 (33,9%)	15 (37,5%)	<0,001
Ожирение (ИМТ ≥ 30), n (%)	4 (5,0%)	7 (12,5%)	8 (20%)	<0,05
Заболевания дыхательной системы, n (%)	16 (20,0%)	5 (8,9%)	2 (5,0%)	>0,05
Хронический холецистит, n (%)	2 (2,5%)	4 (7,1%)	6 (15%)	>0,05
Хронический панкреатит, n (%)	1 (1,3%)	3 (5,4%)	5 (12,5%)	>0,05
Осложнения				
Пневмония, n (%)	72 (90,0%)	56 (100%)	40 (100%)	<0,01
ССН, n (%)	7 (8,8%)	18 (32,1%)	31 (77,5%)	<0,0001
ДН, n (%)	3 (3,8%)	26 (46,4%)	35 (87,5%)	<0,0001
ОРДС, n (%)	0	8 (14,3%)	26 (65,0%)	<0,0001
Энцефалопатия, n (%)	0	5 (8,9%)	13 (32,5%)	<0,0001

Примечание: р - достоверность между тремя группами.

После определения ключевых биомаркеров проведена номинальная логистическая регрессия с объединением групп тяжёлых и крайне тяжёлых пациентов. Унивариантный и мультивариантный анализы позволили выявить показатели, наиболее значимые для прогнозирования тяжести COVID-19. Унивариантный анализ рассматривает каждый показатель отдельно, а мультивариантный - совокупное влияние всех факторов с учётом их взаимозависимости одномоментно.

Унивариантный анализ выявил статистически значимую связь большинства исследуемых параметров с течением заболевания. Наиболее сильная связь наблюдалась для сатурации кислорода (SpO_2 , $\chi^2=149,2$, $p<0,0001$) и CXCL9 ($\chi^2=94,3$, $p<0,0001$) (табл. 2).

Результаты мультивариантной номинальной логистической регрессии подтвердили значимость некоторых показателей в прогнозировании тяжести заболевания, но также выявили различия в их относительной важности по сравнению с унивариантным анализом.

Показатель SpO_2 оставался наиболее сильным предиктором, за ним следовали CXCL9, СРБ и IL-6 (табл. 2). Вместе с тем полученные результаты не исключают их возможной клинической значимости, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Таблица 2

Результаты номинальной логистической регрессии тяжести заболевания

Показатель	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	χ^2	p-значение	χ^2	p-значение
SpO ₂	149,2	<0,01	34,1	<0,01
IP10	0,57	0,44	0,87	0,64
CCL17	9,86	<0,01	4,8	0,08
IL28B	0,01	0,96	1,4	0,49
CXCL9	94,3	<0,01	9,6	<0,01
IL-6	13,7	<0,01	6,3	<0,05
CRP	8,27	<0,01	8,7	<0,02
D-димер	16,06	<0,01	0,2	0,87
Ферритин	19,16	<0,01	4,6	0,09
Прокальцитонин	6,91	<0,01	0,5	0,75

Таким образом, результаты подчеркивают значимость комплексной оценки тяжести COVID-19 с использованием нескольких ключевых биомаркеров для разработки прогностических моделей, диагностических панелей и оптимизации ведения пациентов.

В седьмой главе «Влияние полиморфизмов генов на течение COVID-19» представлены результаты изучения полиморфизмов генов ACE1 I/D, IL28B rs12979860, IL28B rs8099917 и TMPRSS2 rs12329760 с учетом клинических факторов, связанные с течением COVID-19. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие генетических детерминант, ассоциированных с COVID-19, включая полиморфизмы, связанные с восприимчивостью к инфекции, тяжестью течения и исходом заболевания. Однако эти результаты остаются противоречивыми и часто основываются на гетерогенных исследованиях с небольшими размерами выборок в различных группах населения.

Перед анализом влияния полиморфизмов генов на тяжесть течения COVID-19 была проведена оценка соответствия распределения генотипов закону Харди–Вайнберга среди всех лиц исследования, независимо от клинической тяжести заболевания. Это проводилось, чтобы убедиться в отсутствии значимых отклонений от генетического равновесия, которые могли бы исказить последующий анализ ассоциаций генетических маркеров с тяжестью COVID-19. Для полиморфизмов IL28B rs8099917 и TMPRSS2 rs12329760 выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга, поэтому оценка их связи с тяжестью заболевания не проводилась, чтобы избежать ошибочных выводов. Распределение генотипов IL28B rs12979860 и ACE I/D соответствовало закону Харди–Вайнберга, что позволило оценить их влияние на тяжесть COVID-19. Полиморфизм IL28B rs12979860 не продемонстрировал достоверной ассоциации с тяжестью течения заболевания во всех генетических моделях (аллельной, доминантной,

рецессивной и сверхдоминантной; $p > 0,05$), что указывает на отсутствие значимого влияния на тяжесть в исследуемой популяции.

Для оценки ассоциации полиморфизма гена ACE I/D с тяжестью течения заболевания пациенты были объединены в две группы: с тяжёлым и крайнетяжелым течением ($n=85$), и контрольную группу и пациентов со среднетяжёлым течением ($n=142$). Рассчитаны отношения шансов (ОШ) для четырёх генетических моделей. Аллель D полиморфизма гена ACE I/D продемонстрировал статистически значимую ассоциацию с тяжёлым течением COVID-19. Его наличие увеличивает вероятность тяжёлого течения примерно в 1,37 раза по сравнению с отсутствием аллеля (ОШ=1,37, $p=0,044$), что соответствует известным функциям ACE1. Рецессивная модель (DD против ID+II) показала максимальное значение ОШ=1,70, однако статистической значимости не достигла ($p=0,095$). Доминантная и сверхдоминантная модели достоверных различий не выявили. Таким образом, наличие D-аллеля связано со статистически значимым повышением вероятности тяжёлого течения COVID-19, а возможная роль DD-генотипа требует дальнейшего изучения.

Учитывая выявленную ассоциацию D-аллеля и тенденцию к увеличению частоты DD-генотипа полиморфизма гена ACE I/D с тяжёлым течением COVID-19, а также известную роль клинических факторов в патогенезе заболевания, была предпринята попытка построить мультифакторную прогностическую модель. Построенная модель оказалась статистически значимой ($\chi^2=107,7$; $p < 0,0001$). Наибольший вклад в неё внесла ишемическая болезнь сердца, которая выступила ведущим предиктором тяжести COVID-19 (FDR $p=0,000001$) (табл. 3).

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа факторов тяжести COVID-19

Фенотипы	ОШ (95% ДИ)	FDR* p-значение
Ишемическая болезнь сердца	2,78 (1,80-4,28)	0,000001
Генотип ACE1 (DD против II+ID)	1,64 (1,09-2,47)	0,0165
Сахарный диабет 2-типа	1,58 (1,02-2,45)	0,0367
Ожирение с ИМТ ≥ 30	2,05 (1,03-4,08)	0,0340
Артериальная гипертензия	1,15 (0,75-1,77)	0,5182
Возраст	0,96 (0,94-0,99)	0,0069
Пол	1,37 (0,95-1,97)	0,0870

Примечание: *False Discovery Rate (FDR) - метод для контроля доли ложноположительных результатов при множественных сравнениях, снижает риск случайных ошибок.

Существенный вклад также внёс возраст (FDR $p=0,0069$), что указывает на более высокий риск тяжёлого течения у пожилых пациентов. При этом возраст мог действовать как конфаундер, искажая выявленные ассоциации других факторов с тяжестью заболевания. Метаболические патологии, включая сахарный диабет 2-типа (FDR $p=0,0367$) и ожирение с ИМТ ≥ 30

(FDR $p=0,0340$), также продемонстрировали значимость. DD-генотип полиморфизма гена ACE1 I/D показал статистическую ассоциацию (FDR $p=0,0165$), хотя его эффект был менее выражен по сравнению с влиянием ишемической болезни сердца. Пол и артериальная гипертензия не оказали значимого влияния на тяжесть заболевания.

Таким образом, наличие DD-генотипа полиморфизма гена ACE1 I/D в узбекской популяции, а также сопутствующие заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-типа и ожирение с ИМТ ≥ 30 , являются Host факторами, определяющими тяжесть течения COVID-19. Сочетание генетических и клинических характеристик позволяет более точно прогнозировать исход заболевания и выделять лиц с повышенным риском тяжёлого течения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертационной работе на соискание ученой степени доктора наук (DSc) на тему «Молекулярно-генетическая характеристика SARS-CoV-2 и значимость Host факторов в оценке прогноза COVID-19» были сделаны следующие выводы:

1. Идентифицированы циркулирующие варианты SARS-CoV-2 с использованием нанопорового секвенирования в пандемический и постпандемический периоды, включая ранний (B.1.1; 60,0 %) в 2020 году, Alpha (B.1.1.7; 97,0 %) в 2021 году, Omicron (BA.5.2; 69,4 %) в 2022 году, подварианты Omicron (FL.1.8 и FL.24.1; по 19 %) в 2023 году, KS.1 (59,6 %) и JN.1.13.1 (17,3 %) в 2024 году, а также рекомбинантные XD и XDB в 2022–2023 годах. Установление эволюционных связей между вариантами SARS-CoV-2 и анализ их генетической структуры позволили проследить динамику циркуляции вируса и его эволюцию.

2. Филогенетический анализ позволил проследить пути циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2 в Узбекистане, выявив множественные независимые пути распространения вируса из Европы и Азии, а также изменение доминирующих вариантов, включая Alpha, Delta и Omicron. Данные филогенетического анализа подтверждают эволюционные изменения вируса и объясняют наблюдаемые подъемы уровня заболеваемости в разные периоды.

3. Анализ мутационного спектра SARS-CoV-2 за 2020–2024 годы продемонстрировал постепенные генетические изменения вируса: в 2020 году мутация S:D614G выявлена в 53,3 % случаев, в 2021 году S:D614G - 100 %, S:N501Y, S:A570D и делеция H69* - по 97,0 %, в 2022 году S:K417N, S:S373P и S:S375F - по 81,6 %, в 2023 году S:S371F, S:S373P, S:S375F и S:T376A - по 95,2 %, S:D614G - 90,5 %, а в 2024 году NSP12b:P314L, S:S373P и S:K417N - по 100 % и S:D614G - 88,5 %. Накопление указанных мутаций свидетельствует о непрерывной эволюционной адаптации вируса, повышении его трансмиссивности и способности уклоняться от иммунного ответа, что формирует устойчивость к нейтрализующим антителам.

4. Разработка референс-панели для ПЦР-диагностики COVID-19 позволила оптимизировать первый отечественный набор «Biotest-SARS-CoV-2», повысив его чувствительность с 90,3 % до 93,02 % и специфичность с 77,8 % до 100 %, а также валидировать тест-набор «ROSSAmed COVID-19 ISOTHERM» с чувствительностью 96,2 % и специфичностью 100 %. Это обеспечило устойчивость и доступность диагностики на национальном уровне, способствовало снижению зависимости от зарубежных поставок и сокращению финансовых затрат в период пандемии.

5. Прогностическая значимость хемокина CXCL9 в комплексной оценке с биомаркерами IL-6, С-реактивным белком и показателем сатурации крови кислородом позволила повысить точность ранней диагностики тяжёлого течения COVID-19.

6. Комплекс Host-факторов, включающий CXCL9 хемокин, IL-6, С-реактивный белок, сатурацию крови кислородом, DD-генотип ACE1 I/D, а также ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-типа и ожирение с ИМТ ≥ 30 , служит прогностическим инструментом для оценки тяжести течения COVID-19 и идентификации лиц с высоким риском тяжёлого течения. Сочетание генетических и клинических характеристик позволило более точно прогнозировать исход заболевания и выделять лиц с повышенным риском тяжёлого течения, что обосновывало их включение в комплексную стратификацию.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 FOR THE
AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT STATE
MEDICAL UNIVERSITY, REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY,
MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

**THE RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY OF THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC
DISEASES**

IBADULLAEVA NARGIZ SAPIEVNA

**MOLECULAR GENETIC CHARACTERIZATION OF SARS-CoV-2 AND
THE SIGNIFICANCE OF HOST FACTORS IN ASSESSING COVID-19
PROGNOSIS**

03.00.04 – Microbiology and virology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
FOR MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of the dissertation of Doctor of Sciences (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No.B2021.3.DSc/Tib586.

The dissertation was carried out at the Research institute of Virology of the Republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infections and parasitic diseases.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and Information and Educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific supervisor:	Musabaev Erkin Isakovich Doctor of medical science, professor, academician
Official opponents:	Matnazarova Gulbakhor Sultanovna Doctor of medical science, professor Atabekov Nurmat Satiniyazovich Doctor of Medical Sciences, professor Ismailova Adolat Abdurakhimovna Doctor of Medical Sciences, professor
Leading organization:	Federal Research Institute of Viral Infections «Virom» (Russian Federation)

The defense of the dissertation will take place on «_____»_____2025 at _____hours at the meeting of single Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent state medical university, the Republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases. Address: 100109, Tashkent, Uchtepa district, Zakovat str. 2. Tel/fax: (+99871) 243-36-05.

The dissertation is available for review at the Information Resource Center of the Tashkent state medical university (registered under No. _____) Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi 2, Tel/Fax: (+99878)150-78-14.

The abstract of dissertation was sent out on «_____»_____2025.
(Register of mailing protocol No. _____ dated «_____»_____2025).

L.N. Tuychiev
Chairman of the single Scientific council for the
Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Science, Professor

N.U. Tadjieva
Scientific secretary of the single Scientific
council for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Science, Professor

B.M. Tadjiev
Chairman of the single Scientific seminar
at the single Scientific council for the
Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Science, Professor

INTRODUCTION (abstract of DSc dissertation)

The aim of the study is to investigate the molecular-genetic characteristics of SARS-CoV-2 and the significance of host factors in assessing the prognosis of COVID-19.

The object of the study was 339 nasopharyngeal swabs and 242 biological samples (blood plasma, serum, and whole blood) collected from patients hospitalized in the Clinic of the Research Institute of Virology and the Republican Specialized Hospital Zangiota-1, as well as from individuals who applied to the Central Clinical Diagnostic Polyclinic No. 1 under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan and to the Reference Laboratory of the Research Institute of Virology.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, circulating SARS-CoV-2 variants have been identified, including early (B.1.1), Alpha (B.1.1.7), Omicron (BA.5.2), its new subvariants (FL.1.8, FL.24.1, KS.1, JN.1.13.1), as well as recombinant variants XD and XDB, reflecting key evolutionary changes in the virus in the changing epidemiological environment during the pandemic and post-pandemic periods;

for the first time, the evolution of mutational changes in the SARS-CoV-2 genome has been identified including significant mutations in the S and ORF1b genes, which reflect the adaptive mechanisms of the virus and its dynamic variability;

for the first time, optimization of the domestic PCR kit «Biotest-SARS-CoV-2» was substantiated, increasing sensitivity to 93.02% and specificity to 100% when using the developed reference panel;

for the first time, comprehensive indicators of COVID-19 severity were substantiated, among which the leading indicators are blood oxygen saturation, the chemokine CXCL9, the cytokine IL-6, and C-reactive protein;

for the first time, it was proven that increased levels of the chemokine CXCL9, the cytokine IL-6, and C-reactive protein, decreased blood oxygen saturation, the presence of the D allele and DD genotype of the ACE1 I/D gene polymorphism in the Uzbek population, as well as comorbidities such as coronary heart disease, type 2 diabetes, and obesity with a BMI ≥ 30 , are Host factors and prognostic indicators of disease severity.

Implementation of the research results. In accordance with the conclusion on the implementation of the results of scientific research work in practical activities, approved by protocol No.13 of the meeting of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated March 10, 2025:

the first scientific novelty: for the first time, circulating SARS-CoV-2 variants have been identified, including early (B.1.1), Alpha (B.1.1.7), Omicron (BA.5.2), its new subvariants (FL.1.8, FL.24.1, KS.1, JN.1.13.1), as well as recombinant variants XD and XDB, reflecting key evolutionary changes in the virus in the changing epidemiological environment during the pandemic and post-pandemic

periods. These data were incorporated into the methodological guidelines entitled «Method of Whole-Genome Nanopore Sequencing for Monitoring Circulating SARS-CoV-2 Strains», approved on October 4, 2023, No. 2n-r/20 by the Expert Council for Coordination of Scientific Activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases. The proposed recommendations were implemented in practice by the orders of the Sanitary and Epidemiological Surveillance Department of the Chief Medical Administration under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan (July 10, 2023, No. 76-p) and the Republican Specialized Hospital Zangiota-1 (February 29, 2024, No. 13-p) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 13/10, March 10, 2025). *Social effectiveness*: COVID-19 monitoring ensures the timely acquisition of data on SARS-CoV-2 variants of concern, enabling prompt responses to changes in the epidemiological situation and the development of targeted strategies. *Economic effectiveness*: The implementation of the nanopore sequencing method in practical healthcare will result in savings of 61384843.36 sums compared to the Sanger sequencing method.

the second scientific novelty: for the first time, the evolution of mutational changes in the SARS-CoV-2 genome has been identified including significant mutations in the S and ORF1b genes, which reflect the adaptive mechanisms of the virus and its dynamic variability. These data were incorporated into the methodological guidelines entitled «Method of Whole-Genome Nanopore Sequencing for Monitoring Circulating SARS-CoV-2 Strains», approved on October 4, 2023, No. 2n-r/20 by the Expert Council for Coordination of Scientific Activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases. The proposed recommendations were implemented in practice by the orders of the Sanitary and Epidemiological Surveillance Department of the Chief Medical Administration under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan (July 10, 2023, No. 76-p) and the Republican Specialized Hospital Zangiota-1 (February 29, 2024, No. 13-p) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 13/10, March 10, 2025). *Social effectiveness*: COVID-19 monitoring enables the rapid acquisition of data on SARS-CoV-2 mutations of concern. This allows timely responses to changes in the epidemiological situation and the selection of optimal healthcare strategies, thereby helping to reduce disease spread. *Economic effectiveness*: The implementation of the nanopore sequencing method in practical healthcare will result in savings of 61384843.36 sums compared to the Sanger sequencing method.

the third scientific novelty: for the first time, optimization of the domestic PCR kit «Biotest-SARS-CoV-2» was substantiated, increasing sensitivity to 93.02% and specificity to 100% when using the developed reference panel. These data were incorporated into the methodological guidelines entitled «Creation of an Analytical Panel for Assessing the Quality of COVID-19 PCR Diagnostics», approved by the Scientific Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/587 on June 7, 2022. The proposed

recommendations were implemented in the research and production activities of ROSSA LLC according to Agreement No. 8 dated April 13, 2021, and in the practical activities of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers by Order No. 61 dated May 13, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 13/10, March 10, 2025). *Social effectiveness*: The created reference panel for COVID-19 PCR diagnostics can be used in virology training courses, for clinical trials during the production and registration of domestic and imported kits for SARS-CoV-2 RNA detection, and ensures quality control of test kits, helping to identify deficiencies and reduce diagnostic errors in PCR laboratories. *Economic effectiveness*: Using the developed reference panel for COVID-19 PCR diagnostics results in savings of 11625262 sums compared to a commercial panel.

the fourth scientific novelty: for the first time, comprehensive indicators of COVID-19 severity were substantiated, among which the leading indicators are blood oxygen saturation, the chemokine CXCL9, the cytokine IL-6, and C-reactive protein. These data were incorporated into the methodological guidelines entitled «Algorithm for Predicting Severe COVID-19 Considering Biomarker Assessment», approved by the Scientific Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/445 on May 10, 2022. The proposed recommendations were implemented in practice by the orders of the Syrdarya Regional Infectious Disease Hospital (September 8, 2022, No. 21) and the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (October 10, 2022, No. 72) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 13/10, March 10, 2025). *Social effectiveness*: Comprehensive assessment of biomarker levels allows identification of high-risk groups for severe COVID-19, facilitating the selection of optimal treatment strategies, timely medical care, reduction of complication risks, shortening hospital stays, reducing rehabilitation periods, and improving quality of life. *Economic effectiveness*: Predicting severe disease based on biomarker assessment allows savings of 849125 sums.

the fifth scientific novelty: for the first time, it was proven that increased levels of the chemokine CXCL9, the cytokine IL-6, and C-reactive protein, decreased blood oxygen saturation, the presence of the D allele and DD genotype of the ACE1 I/D gene polymorphism in the Uzbek population, as well as comorbidities such as coronary heart disease, type 2 diabetes, and obesity with a BMI ≥ 30 , are host factors and prognostic indicators of disease severity. These data were incorporated into the methodological guidelines entitled «Algorithm for Predicting Severe COVID-19 Considering Biomarker Assessment», approved by the Scientific Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/445 on May 10, 2022. The proposed recommendations were implemented in practice by the orders of the Syrdarya Regional Infectious Disease Hospital (September 8, 2022, No. 21) and the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (October 10, 2022, No. 72)

(Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 13/10, March 10, 2025). *Social effectiveness*: Comprehensive assessment of biomarker levels allows identification of high-risk groups for severe COVID-19, facilitating the selection of optimal treatment strategies, timely medical care, reduction of complication risks, shortening hospital stays, reducing rehabilitation periods, and improving quality of life. *Economic effectiveness*: Predicting severe disease based on biomarker assessment allows savings of 849125 sums.

Approbation of the research results. The results of the study were discussed at 14 scientific conferences, including 7 national and 7 international conferences.

Publication of the research results. Based on the findings of the dissertation research, 30 scientific papers have been published, including 13 articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of key scientific results of doctoral dissertations, of which 9 were published in national and 4 in international journals.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, key findings and practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 176 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I Часть; Part I)

1. Ibadullaeva N., Khikmatullaeva A., Mirzaev U., Kan N., Bobkova M., Musabaev E. Identification of CXCL9 chemokine as a potential biomarker for assessing clinical severity in COVID-19 patients. J Infect Dev Ctries. 2024 May 30;18(5):672-678. doi: 10.3855/jidc.18537. PMID: 38865391.

2. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Садирова Ш.С., Локтева Л.М. Заболеваемость COVID-19 и формирование популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в Республике Узбекистан // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. - 2021. – №1. – С. 66-73. (14.00.00; №15).

3. Ибадуллаева Н.С., Мусабаев Э.И., Байжанов А.К. Хикматуллаева А.С., Турабова Н.Р. Индикаторы тяжести течения COVID-19 // Журнал службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан. – Ташкент. - 2022. - №4. - С. 30-33. ISSN 2181-3752.

4. Ибадуллаева Н.С., Казакова Е.И. Хикматуллаева А.С., Локтева Л.М. Идентификация циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2023. - №3.1 (145). - С. 125-127. (14.00.00; №19).

5. Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С., Байжанов А.К., Кан Н.Г. Прогностические маркеры тяжести течения COVID-19 // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2023. - №3.1 (145). – С. 436-438. (14.00.00; №19).

6. Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Рахимова В.Ш. Полиморфизм гена IL28B при COVID-19 // Журнал службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан. – Ташкент. – 2023. - №2. – С. 90-93. ISSN 2181-3752.

7. Ибадуллаева Н.С., Казакова Е.И., Хусанов А.М., Нурматов В.Х., Хикматуллаева А.С. Определение циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 методом нанопорового секвенирования // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2023. - №6. - С.103-106. (14.00.00; №3).

8. Кан Н.Г., Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Турабова Н.Р., Рахимова В.Ш. Идентификация хемокинов и цитокинов, ассоциированных с тяжестью течения COVID-19 // Новый день в медицине. – Бухара. – 2024. - 4 (66). – С. 835-839. (14.00.00; №22).

9. Ибадуллаева Н.С., Казакова Е.И., Локтева Л.М., Хусанов А.М., Нурматов В.Х. JN.1 вариант SARS-CoV-2 представляющий интерес для наблюдения // Новый день в медицине. – Бухара. – 2024. – 4(66). – С. 860-863. (14.00.00; №22).

10. Мусабаев Э.И., Казакова Е.И., Ибадуллаева Н.С. Использование нанопорового секвенирования в исследовании геномов SARS-CoV-2 и HCV //

Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент. - 2024. - №12.1. – С. 162-166. (14.00.00; №13).

11. Ибадуллаева Н.С., Казакова Е.И. Генетическое разнообразие SARS-CoV-2 в 2024 году: анализ циркулирующих вариантов и характерных мутаций на основе данных секвенирования из Узбекистана // Флагман науки: научный журнал. – Санкт-Петербург., Изд. ГНИИ “Нацразвитие” - 2024. - №12(23). – С. 1-3. ISSN 2949-1991.

12. Ibadullaeva N.S., Khikmatullaeva A.S., Rakhimova V.Sh. ACE I/D polymorphism in assessing the severity of COVID-19 // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. – India. - 2023. - P. 130-135. ISSN 2231-2218.

13. Rakhimov R.A., Khikmatullaeva A.S., Ibadullaeva N.S., Abdukadirova M.A., Ismailov U.Yu., Rakhimova V.Sh., Lokteva L.M. Aspects of formation of population immunity to SARS-CoV-2 // European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. – India. - 2021. - Vol.8. - Issue 5. – P. 53-55. ISSN 2349-8870.

II бўлим (II часть; Part II)

14. Rakhimov R.A., Ibadullaeva N.S., Khikmatullaeva A.S. Examination of «Healthy» persons for antibodies to SARS-CoV-2 // International Conference Europe, science and We. - Praha, Czech Republic, January-February 2021. - P. 23.

15. Ибадуллаева Н.С., Мусабаев Э.И., Кан Н.Г., Хикматуллаева А.С. Роль хемокина IP-10 при различной степени тяжести COVID-19 // Материалы Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям. Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. - 2022. - №2. - С. 91-96.

16. Ибадуллаева Н.С., Кан Н.Г., Хикматуллаева А.С. Изучение экспрессии хемокина TARC при COVID-19 // Материалы Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям. Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. - 2022. - №2. - С. 40.

17. Кан Н.Г., Жолдасова Е.А., Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Суяркулова Д.Т., Жураев Р.Х. Использование панелей носоглоточных мазков в контроле качества реагентов для ПЦР диагностики COVID-19 // Материалы Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям. – Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. - 2022. - №2. - С. 44.

18. Ибадуллаева Н.С., Мусабаев Э.И., Кан Н.Г., Хикматуллаева А.С. Биомаркеры прогнозирования тяжести течения COVID-19 // Материалы Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям. Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. - 2022. - №2. - С. 96-104.

19. Ибадуллаева Н.С., Мусабаев Э.И., Кан Н.Г., Хикматуллаева А.С. Значимость хемокина CXCL9/MIG в оценке тяжести течения COVID-19 // Материалы VIII конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал Инфектологии. - Санкт-Петербург. - 2022. - Том 14. - № 2. – С. 45-46.

20. Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И., Байжанов А.К. Алгоритм прогнозирования тяжелого течения COVID-19 с учетом определения биомаркеров // Методические рекомендации. – Ташкент. - 20.05.2022. - №8н-р/445. – 21 с.

21. Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Кан Н.Г., Жолдасова Е.А., Суяркулова Д.Т. Создание контрольных панелей для оценки качества ПЦР диагностики COVID-19 // Методические рекомендации. – Ташкент. - 07.06.2022. - №8н-р/587. – 17 с.

22. Ибадуллаева Н.С., Мусабаев Э.И., Хикматуллаева А.С., Турабова Н.Р. Провоспалительный цитокин IL-6 В прогнозировании тяжести течения COVID-19 // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «COVID-19 и другие актуальные инфекции Центральной Азии». Журнал Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, хабаршы. – Шымкент. - 2022. - №2(96). – С. 65.

23. Ибадуллаева Н.С., Кан Н.Г., Хикматуллаева А.С. Хемокин CXCL10/IP-10 - как предиктор тяжелого течения COVID-19 // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. – 2022. - Выпуск 20. - (№3-4). - С. 137-138.

24. Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И. Российская научно-практическая конференция с трансляцией в интернет «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». - Журнал Инфектологии. - Санкт-Петербург. - 2023. – Приложение 1. - Том 15.- №1. - С. 54.

25. Ибадуллаева Н.С., Мусабаев Э.И., Хикматуллаева А.С. Полиморфизм гена ACE I/D при COVID-19 // Сборник Международной научно-практической конференции: «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии». - Ургенч, 4-5 апреля 2023. – С. 98.

26. Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И. Биомаркеры и их роль в оценке тяжести COVID-19 // IX конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал Инфектологии. - Санкт-Петербург. – 2023. - Приложение 2. - Том 15. - № 2. - С. 47.

27. Ибадуллаева Н.С., Хикматуллаева А.С., Жолдасова Е.А., Кан Н.Г., Казакова Е.И., Локтева Л.М. Аналитическая панель для контроля качества ПЦР диагностики COVID-19 // Международная научно-практическая конференция: «Инфекционные болезни и антимикробные средства». - Бухара, 19–20 октября 2023. - С. 107-108.

28. Ибадуллаева Н.С., Казакова Е.И. Метод полногеномного нанопорового секвенирования для мониторинга циркулирующих штаммов SARS-CoV-2. Методические рекомендации. – Ташкент. - 04.10.2023. - №2н-р/20 – 26 с.

29. Ibadullaeva N.S., Kazakova E.I., Lokteva L.M., Khikmatullaeva A.S. PCR method for the identification of SARS-CoV-2 strains // International scientific and practical conference Cutting edge-science 2024 Shawnee, USA

Conference Proceedings Primedia E-launch Shawnee. – USA, January-June 2024.
– P. 21-22.

30. Ибадуллаева Н.С., Казакова Е.И. Выявление значимых мутаций SARS-COV-2 методом нанопорового секвенирования // Научно-практическая конференция с международным участием. Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд, - Санкт-Петербург, 2025. – С. 295-296.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, рус, ўзбек ва инглиз
тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилган.



Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 15 октября 2025 года
Объем – 3,15 уч. изд. л. Тираж 50 – Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 5061 -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
cyi»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru