

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**КУРБОНОВА ЗУМРАД ЧУТБАЕВНА**

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ ПАТОЛОГИЯСИ, КЛИНИК–  
ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ ЙЎЛЛАРИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.29–Гематология ва трансфузиология  
14.00.25 – Клиник–лаборатор ва функционал диагностика**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Content of the abstract of the doctoral (DSc) dissertation**

**Курбонова Зумрад Чутбаевна**

Коронавирус инфекцияси билан касалланган  
беморларда гемостаз тизими патологияси,  
клиник–лаборатор диагностикаси ва даволаш

йўллари такомиллаштириш ..... 3

**Курбонова Зумрад Чутбаевна**

Патология системы гемостаза  
у больных коронавирусной инфекцией,  
клинико–лабораторная диагностика и

совершенствование путей коррекции..... 29

**Kurbonova Zumrad Chutbaevna**

Pathology of the hemostasis system  
in patients with coronavirus infection,  
clinical laboratory diagnostics and

improvement of correction methods ..... 56

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 60

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**КУРБОНОВА ЗУМРАД ЧУТБАЕВНА**

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ ПАТОЛОГИЯСИ, КЛИНИК–  
ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ ЙЎЛЛАРИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.29–Гематология ва трансфузиология  
14.00.25 – Клиник–лаборатор ва функционал диагностика**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.DSc/Tib721 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот таълим тармоғида [www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий рахбар:**

**Бабаджанова Шаира Агзамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Махмудова Азиза Джумановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Арипов Орифжон Абдумаликович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий Кенгашнинг 2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2–уй. Тел/факс: (+99871)150–78–25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2–уй. Тел/факс: (+99871)150–78–25).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г.Гадаев**

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

**Д.А.Набиева**

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

**А.Н.Арипов**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда охириги йилларда коронавирус инфекцияси туфайли кузатилган ўлим ҳолатлари биринчи ўринга чиқди. ЖССТнинг маълумотларига кўра, «...коронавирус инфекцияси дунёнинг 228 та давлатида тарқалган бўлиб, 25.05.2023 ҳолатига кўра пандемия бошидан буён дунё бўйича тахминан 766 895 075 одам зарарланган, ўлим ҳолатлари эса 6 935 889 тани ташкил этган ва ҳафталик ўсиш ҳолати 265 656 тадан иборат...»<sup>1</sup>. Қатор олимларнинг ишларида келтирилишича, коронавируснинг вирулентлиги SARS-CoV-2 нинг ташқи мембранасидаги S оксил рецептор-боғловчи доменининг одам хужайраларидаги ангиотензин-айлантирувчи фермент 2 (ACE2) билан таъсири натижасида юзага келади. ACE2 коронавирус вирулентлигини таъминловчи асосий омил бўлиб, унинг ёрдамида вирус хужайраларнинг ичига киради. SARS-CoV-2 қон томир эндотелиясидаги ACE2 билан боғланиб, эндотелиал дисфункция, қон томир ўтказувчанлиги ошиши, микроциркуляция бузилиши, томирларда тромбофилия ва тромб ҳосил бўлиши каби асоратларга олиб келади. Эндотелиал дисфункция бевосита вируснинг жароҳатловчи таъсири, эндотелиянинг ялиғланишга жавоб реакцияси, иммун реакциялар фаоллашуви, цитокинлар, комплемент ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ<sup>2</sup>. COVID-19 да эндотелиал дисфункция тромботик асоратлар ривожланиш патофизиологиясининг асосий омилларидан бири бўлиб, унинг натижасида миокард инфаркти ёки инсульт ривожланади ва ҳозиргача долзарб клиник муаммо бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда коронавирус инфекциясида гемостаз тизими бузилишини олдини олишда юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, COVID-19 ривожланиш механизмларини, КИ клиник кўринишларини, КИда ўпка тромботик зотилжамини, тромбоз ва ангиогенезини, “цитокин бўрони”ни, септик шок ва ДВС-синдром белгиларини, кичик томирлар зарарланиш белгиларини, респиратор дистресс синдромни, тромбоз ҳосил бўлишида лейкоцитлар аҳамиятини, КИда плазма фибриногенининг клиник ва прогностик аҳамиятини, КИни даволаш ва беморларни парваришларни, антикоагулянт терапия самарадорлигини, КИда гепаринларни дозалаш, ялиғланиш тромбозини, тромботик ҳафвни аниқлаш усулларини, КИда антиромботик терапия хусусиятларини асослашдан иборат. КИда тромбоемболик асоратларни олдини олиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини сифат жиҳатдан ривожлантириш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш борасида, жумладан хавфли вируслар орқали тарқалаётган касалликларини ташхислаш ва даволаш даражасини янги поғонага кўтариш бўйича мақсадли чора-тадбирлари бажарилмоқда. «Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий

<sup>1</sup>«Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 25.05.2023 ҳисоботи» <https://covid19.who.int/>

<sup>2</sup> Cipolloni, L., Sessa, F., Bertozzi, G. et al. (2020). Preliminary post-mortem COVID-19 evidence of endothelial injury and factor VIII hyperexpression. *Diagnostics*, 10(8), 575. doi:10.3390/diagnostics10080575

ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспасеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб–қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш аҳоли орасида коронавирус инфекциясини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали тромботик асоратларни камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 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»ги фармонлари, 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199 «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш чора–тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 26 мартадаги ПҚ-4649-сон «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чоратадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларнинг шарҳи.**

Ушбу соҳадаги тадқиқотлар қуйидаги хориж олимлари томонидан ўрганилган: Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. КИ эпидемиологиясини, Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. КИда ўпка васкуляр эндотелиити, тромбози ва ангиогенезини, Lax S.F., Skok K., Zechner P. КИда ўпка артерияси тромбозларини, Cipolloni L., Sessa F., Bertozzi G., O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E. КИда эндотелий зарарланишини, Dolhnikoff M., Nunes Duarte–Neto A., Aparecida de Almeida Monteiro R. ўпка тромботик зотилжамини, Apoorva Jayarangaiah COVID–19–ассоциацияланган коагулопатиясини, England J.T., Abdulla A., Biggs C.M. КИда “цитокин бўрони”ни, Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Helms J., Kremer S., Merdji H. КИ клиник кўринишларини, Хыдакис М.С., Dehgani–Mobaraki P., Holbrook E.H.

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

COVID–19 да ҳид билиш ва таъм билишнинг бузилишларини, Galván Casas C, Català A. COVID–19 да тери зарарланишини ўрганган.

Шу билан бирга IbaT., S. Aggarwal, S. Gollapudi, L. Yel, A. S. Gupta, S. Gupta, КИда ДВС–синдром белгиларини, Klok F., Kruip M., van der Meer N. КИда тромботик асоратларни, Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. КИда кичик томирлар зарарланиш белгиларини, Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V. COVID–19 да тромбоэластография кўрсаткичларини, Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. КИда респиратор дистресс синдромни, Swystun, L. КИда тромбоз ҳосил бўлишида лейкоцитлар аҳамиятини, Wichmann D., Sperhake J.–P., Lütgehetmann M. COVID–19 да аутопсия натижаларини, Tang N, Bai H, Chen X. КИда антикоагулянт терапия самарадорлигини, Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck–Ytter Y. КИсини даволаш ва беморларни парваришларни ўрганган.

МДХ мамлакатларида Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. КИда коагулопатия антикоагулянт терапиясини, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д. КИда септик шок ва ДВС – синдромни, Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. КИда гепаринларни дозалаш, Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Феклистов А.Ю., Работинский С.Е., Катрыш С.А.. КИда плазма фибриногенининг клиник ва прогностик аҳамиятини, Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреевко А.А. КИда анестезиологик ва реанимацион ёрдам кўрсатиш тамойилларини асослашган.

Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акинъшина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж.–К., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. КИда “citoкин бўрони”, ялиғланиш тромбозини, Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. тромботик ҳафви аниқлаш усулларини, Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В. КИда нур диагностикасини, Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С. COVID–19 ривожланиш механизмларини, Хамитов Р.Ф., Молоствова А.Ф., Салимова Л.М. КИни даволашда юзага келадиган тромбоцитопения ва бошқа асоратларни, Явелов И.С. КИда антиромботик терапия хусусиятларини асослаб беришган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёда сўнгги йилларда КИни эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини башоратлашга бағишланган ишлар кўп бўлишига қарамадан, адабиётларда айрим гемостатик кўрсаткичлар аҳамияти муҳокамаси давом этмоқда, бу эса касалликни эрта аниқлаш ва асоратларини олдини олиш мақсадида янада мукамал текширишлар олиб бориш лозимлигини кўрсатади. Охирги маълумотларга кўра, COVID–19да ялиғланиш citoкинларининг ошиши citoкин бўронига сабабчи бўлади, у эса қон томир эндотелийсини зарарлайди, тўқима тромбопластини экспрессиясини стимуллайтиди, натижада қон ивиш тизими фаоллашади (Петров В.И. ва б., 2021).

Эндотелиал дисфункция тромботик асоратлар ривожланиш патофизиологиясининг асосий омилларидан бири бўлиб, унинг натижасида миокард инфаркти ва инсультлар ривожланади. Эндотелиал дисфункция бевосита вируснинг жароҳатловчи таъсири, эндотелийнинг ялиғланишга жавоб реакцияси, иммун реакциялар фаоллашуви, цитокинлар, комплемент ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ (Campbell С.М. et al., 2020; Risitano А.М., et al., 2020). Коронавирус–индуцирланган коагулопатия дастлаб гиперкоагуляция ривожланишига олиб келади (Cipolloni L. et al, 2020). COVID–19 билан касалланган беморларда диссиминирланган томир ичи ивиш синдроми натижасида ўпка микротомирлари диффуз зарарланади, натижада ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) ривожланади, у эса леталликни кескин оширади (Wang Y.D. et al., 2020).

Ўзбекистонда сўнгги икки йилликда А.Н.Арипов, Х.А. Акилов, О.Ш. Қосимов, Г.А. Ихтияровалар бошчилигида сурункали юрак етишмовчилиги ва COVID–19 да буйраклар функционал захираси ва гемодинамик кўрсаткичлари, COVID–19 пандемиясида аҳолига ихтисослаштирилган стационар тиббий ёрдам самарадорлигини ошириш, коронавирус инфекциясининг серозэпидемиологик таҳлиллари асосида профилактик ва эпидемияга қарши чора–тадбирларни такомиллаштириш, ҳомиладор ва тукқан аёлларга неврологик ва депрессив таъсири баҳоланган.

Коронавирус инфекциясида гемостаз тизимининг бузилишини ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш яратилмаган. Коронавирус инфекциясида тромбофилия генларининг кўплаб патогенетик аспекти ва унда гемостатик ўзгаришлар, коррекция усуллари охиригача ўрганилмаган.

**Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий–тадқиқот ишлари режасининг №01.1800233 “Қон тизими касалликларининг клиник биокимёвий ва молекуляр–биологик аспекти. Донорлик муаммолари” (2018–2023 й) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда коагуляцион, томир–тромбоцитар гемостаз ўзгаришлари ва гиперкоагуляциянинг генетик маркерлари, коррекция йўллари такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларнинг клиник кўриниши ва тромбоземболик асоратларини аниқлаш;

COVID–19 билан касалланган беморларда гемостаз томир–тромбоцитар босқичини, тромбоцитлар миқдори ва функционал хусусиятларини баҳолаш;

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз бузилиши даражасини аниқлаш;

коронавирус инфекциясида гемостаз ўзгаришларининг оптимал коррекция йўллари такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш;



коронавирус инфекциясида MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 тромбофилия генлари полиморф вариантларининг аллел ва генотипларини тақсимланиш хусусиятларини баҳолаш;

коронавирус инфекциясида MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 тромбофилия генлари полиморф маркерлари билан гомоцистеин миқдори, унинг гемостазга таъсирини баҳолаш;

коронавирус инфекциясида тромбофилия генлари нохуш генотипи аниқланган беморларда гемостаз патологиясини даволаш йўлларини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2021йилда Республика махсус 2 - сон Зангиота юкумли касалликлар шифохонасида коронавирус инфекцияси билан даволанган 400 нафар бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар веноз қон материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, гематологик, гемостазиологик, биохимик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик текшириш усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

енгил даражали коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоцитлар фаолияти ишончли ўзгармаганлиги, ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида эса тромбоцитлар адгезия фаолиятининг 60-98%, агрегация хусусиятининг эса 39-54% ошиши исботланган;

ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари бўлган фаол қисман тромбопластин вақти 26 - 40%, протромбин вақти 21-30%, тромбин вақти 22,3 - 45,2% қисқарганлиги, фибриноген 37,4 - 58,6% ошганлиги, Д-димер 1,6-2,2 баробар ошганлиги асосланган;

ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида MTHFR гени 677 C>T (rs1801133) полиморфизми, MTHFR 1p36.22 гени 1298 A>C (rs1801131) полиморфизми ва MTR 5p15.31 гени 66 A> G (rs1801394) полиморфизми нохуш генотиплари учраши ишончли даражада юқори бўлиши ва бу генотипларнинг тромбофилия ҳолатини индуцирловчи таъсири мавжудлиги исботланган;

коронавирус инфекциясида тромбофилия генлари гетерозигот генотипи аниқланганда гомоцистеин миқдори 3,0-4,4 баробар, гомозигот мутация аниқланганда 5,6 баробар юқори бўлган, натижада тромбоцитлар адгезияси 2,3-2,6 баробар, агрегацияси эса 1,9-2,5 баробар ошганлиги исботланган;

томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ўзгариш даражаси касаллик оғирлик даражасига ва тромбозларга генетик мойилликка боғлиқ бўлиб, ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида нохуш гетерозигот генотип аниқланганда антиагрегант ва антикоагулянт терапия комбинацияси билан даволаш самарадорлиги 2-3-ойда, оғир даражали коронавирус инфекциясида гомозигот мутация аниқланганда терапия самарадорлиги 3-4-ойда кузатилиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

коронавирус инфекциясида томир–тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз тизимида кучли ўзгаришлар борлиги очиб берилган;

COVID–19 да тромботик асоратларнинг олдини олиш учун гемостаз бузилишларини эрта лаборатор ташхислаш ва даволаш механизми баҳоланган;

коронавирус инфекциясида гомоцистеиннинг гемостаз тизимида таъсир механизми баҳоланган;

Коронавирус инфекциясида MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 генлари полиморф вариантларининг аллел ва генотипларини тақсимланиш хусусиятларини очиб берилган ва уларнинг гемостаз тизимида таъсирини самарали лаборатор ташхислаш такомиллаштирилган;

Коронавирус инфекциясида MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланган беморларда гемостаз патологиясини самарали даволаш йўллари такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, гематологик, гемостазиологик, биохимик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, коронавирус инфекциясида гемостаз тизими бузилишни клиник лаборатор ташхислаш ва даволаш янгича ёндашув тизими натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоэмболик асоратлар ривожланиш механизми аниқланганлиги, гемостаз коагуляцион ва томир–тромбоцитар босқичи патологиялари очиб берилганлиги, тромбоцитлар фаолиятини яхшиловчи препаратларни стандарт давога қўшиш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоэмболик асоратларнинг олди олинганлиги ва камайтирилганлиги, леталликни, даволаниш харажатларини камайтирилганлиги, бемор ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берувчи, тадқиқот натижалари асосида шаклланган амалий тавсияномалар татбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Коронавирус инфекциясида гемостаз тизими бузилиш хусусиятлари, тромбофилия генлари аллел ва генотипларини клиник–лаборатор диагностикаси ҳамда даволаш йўллари такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги махсус 1-сон Зангиота юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 07.07.2022 йилдаги 339-сонли буйруқ,

07.07.2022 йилдаги 340-сонли буйруқ ҳамда Қашқадарё вилояти юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 01.06.2022 йилдаги 25-Т-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда оғир тромботик асоратларнинг хавфи юқорилигини кўрсатувчи гемостаз тизими кўрсаткичлари ва тромбофилияга мойилликни белгиловчи генларни текшириш, тромбозларни эрта ташхислаш ва профилактика қилиш иқтисодий самарадорлигини амалиётга татбиқ қилинишида бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларидан 432 000 сўмга, 250 нафар бемор учун эса 108 000 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда гиперкоагуляцион синдром ва тромбофилияга генетик мойилликни ташхислашда таклиф қилинган диагностика усулларидан фойдаланиш даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга имкон берди. Натижада беморнинг стационар даволаниши 2 кунга қисқариб, бунинг натижасида бюджет маблағларининг 20% кам сарфланишига имкон берган;

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда гемостаз кўрсаткичларини ўрганиш тўғри даволаш тактикасини танлашга ёрдам берди, касалланиш давомийлигининг камайиши, самарадорлиги исботланмаган асосиз тиббий аралашувларни камайтириш имконини берди, натижада турли аъзоларда кузатилиши мумкин бўлган асоратларни камайтирган, шифо жараёнини тезлаштирган ва ётоқ кунини қисқартирган.

коронавирус инфекциясида гемостаз тизими бузилиш хусусиятлари, тромбофилия генларининг нохуш генотипини ташхислаш ва гемостаздаги ўзгаришларни даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижаларни амалиётга татбиқ этилиши коронавирус инфекциясида учрайдиган гемостаз патологиясини лаборатор ташхислаш сифатини яхшилаш, тромбоэмболик асоратлар ривожланиши ва летал ҳолатларнинг олдини олиш, касалликни даволаш муддатини қисқартириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Курбонова Зумрад Чутбаевнанинг “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда гемостаз тизими патологияси, клиник-лаборатор диагностикаси ва даволаш йўллари такомиллаштириш” мавзусидаги илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академиясининг 2022 йил 27 сентябрдаги 03/3553-сонли хати юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 4 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 43 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 23 та мақола, шундан 16 та республика ва 7 та хорижий журналларда нашр этилган.

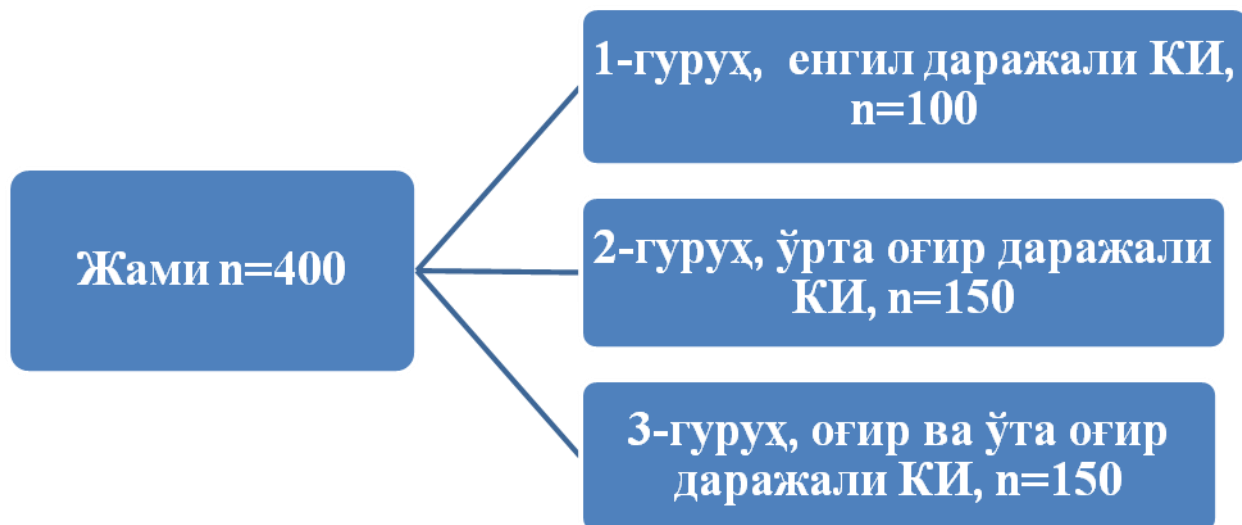
**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши компьютер матнида 181 бетда баён қилинган. У кириш қисми, адабиётлар шарҳи, материаллар ва усуллар, шахсий тадқиқот натижалари баён қилинган олти бобдан, хотима, хулоса, амалий тавсия ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 200 та адабиётдан, жумладан 39 та ўзбек ва рус тилида, 161 та бошқа тиллардаги манбааларни ўз ичига олган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижалар илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот келтирилган.

Диссертациянинг «**Коронавирус инфекциясида гемостаз тизимининг бузилиши тўғрисидаги замонавий талқин (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида коронавирус инфекциясининг (КИ) тарқалиши, этиологияси, патогенези ва клиник белгилари, гиперкоагуляцион синдромда тромбофилия генлари нохуш генотипининг аҳамияти, КИда гемостаз томир – тромбоцитар ва коагуляцион босқичининг бузилиши, тромбоэмболик асоратлар клиник-лаборатор диагностикаси, КИда гемостаз ўзгаришларининг замонавий даволаш усуллари чуқур ўрганиб чиқилган.

Диссертация «**Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморлар клиник тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва методлари келтирилган. Клиник текширишлар Республика махсус 2–сон Зангиота юқумли касалликлар шифохонасида 2021 йил давомида бажарилган. Тадқиқотга КИ билан 400 та бемор олинган (1–расм).



## Назорат гуруҳи- 20 соғлом одамлар

### 1-расм. Тадқиқот материаллари

Барча текширилган беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1–гуруҳни 100 та энгил даражали КИ, 2–гуруҳни 150 та ўрта оғир даражали ва 3–гуруҳни 150 та оғир ва ўта оғир даражали КИ билан касалланган беморлар ташкил қилди. Назорат гуруҳи КИ маркерлари аниқланмаган 20 та соғлом одамлардан иборат бўлди.

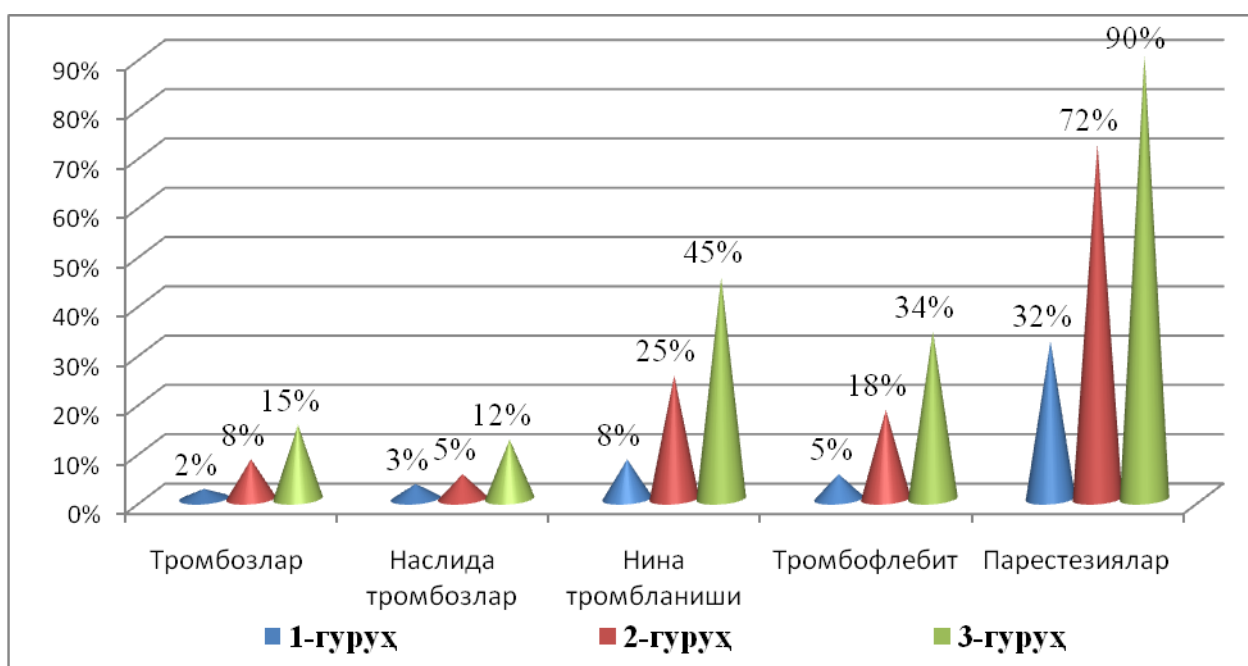
Ташхис қўйишда “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар” 8–таҳририда келтирилган диагностик мезонлардан фойдаланилди (ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 апрелдаги 82–сон буйруғи). Барча КИ билан касалланган беморларда SARS-Cov-2 вируси маркерлари иммунофермент анализ (ИФА) ва полимераз занжирли реакция (ПЗР) усулларида аниқланди. ИФА ва ПЗР таҳлилларида SARS-Cov-2 вируси маркерлари аниқланмаган беморлар тадқиқотга киритилмади. Шу билан бирга, қандли диабет, зўриқиш стенокардияси 2,3-даража, хафақон касаллиги, жигар, буйрак касалликлари, ревматологик, онкологик, гематологик касалликлари мавжуд бўлган беморлар тадқиқотга олинмади.

КИ оғирлик даражасини белгилашда клиник белгилари (харорат ошиши, нафас олиш сони, юрак қисқариш сони), қоннинг кислород билан сатурацияси, лаборатор кўрсаткичлар, кўкрак қафаси компьютер томографиясидаги ўзгаришлар каби белгилар ҳисобга олинди. Шу билан бирга беморнинг шикоятлари (йўтал, харорат ошиши, кўп терлаш, нафас сиқиши, умумий холсизлик, бош оғриши ва б.), касаллик анамнези (КИ билан касалланган бемор билан контактда бўлиши, касалланиш давомийлиги, хамроҳ касалликлари ва б.) ҳам ўрганилди.

Гематологик тадқиқотлар Sysmex XN-5506-diff (Япония) автомат гематологик анализаторида Sysmex (Япония) реагентларини қўллаган ҳолда, гемостазиологик тадқиқотлар Sysmex CA 660 (Япония) автоматик коагулометрида Sysmex (Япония) реагентларини қўллаган ҳолда, тромбоцитлар фаолияти БИОЛА АЛАТ-2 220LA агрегометри (Россия) ёрдамида ООО НПФ “Биола” (Россия) реагентларини қўллаган ҳолда бажарилди. Тромбофилия генларининг аллел ва генотипларини молекуляр-генетик текшириш беморлар веноз қонида DT-Lite 48 ООО “НПО ДНК-технология” (Россия) амплификаторида, “НПО ДНК-технология” (Россия) реагентларини қўллаган ҳолда, реал вақтда полимераз занжирли реакция ёрдамида амалга оширилди.

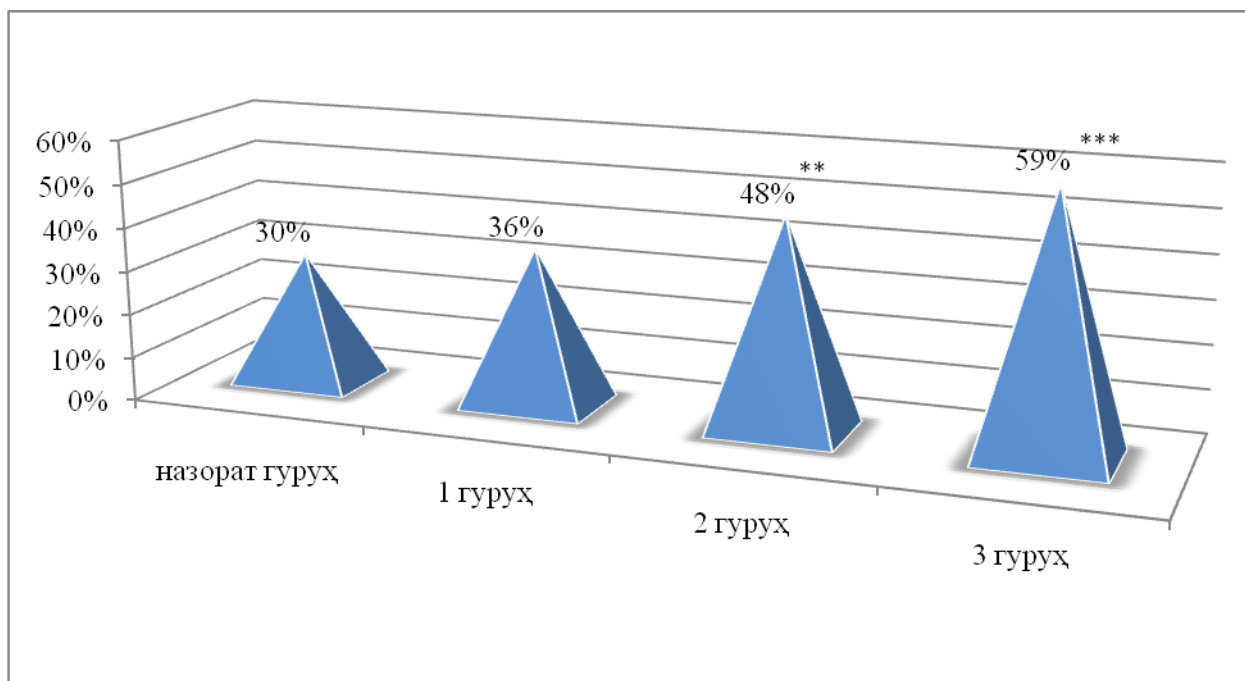
Олинган натижалар вариацион статистика усуллари билан ишланди. Ҳисоб ва статистик таҳлил Window’s учун мўлжалланган статистик пакет қўлланган ҳолда амалга оширилди. Барча маълумотлар ўртача ± стандарт сифатида (SD) сифатида кўрсатилди.

Диссертациянинг «Коронавирус инфекциясининг клиник хусусиятлари» номлаган учинчи бобида беморлар шикоятлари, ҳаёт ва касаллик анамнези, объектив белгиларга асосланган ҳолда ўрганилди. Гиперкоагуляцион синдромни аниқлаш учун қуйидаги объектив белгилар ва анамнестик маълумотлар ҳам ўрганилди: анамнезида тромбозлар кузатилганлиги, наслида тромбозлар кўп кузатилиши (миокард инфаркти, инсульт ва б.лар), веноз пункцияда нинанинг тез тромбланиши ва венпункция жойида тромбофлебит ривожланиши. 1–гурух 2 (2%) та беморларида наслида тромбозларга мойиллик аниқланган, 3 (3%) ҳолатда анамнезида тромбозлар, 5 (5%) та венепункцияда нинанинг тез тромбланиши ва 1 (1%) та беморда пункция жойида тромбофлебит ривожланиши кузатилган. 2–гурухда 8% беморларда наслида тромбозларга мойиллик аниқланган, 5% беморларда анамнезида тромбозлар кузатилган, 20% ҳолатда венепункцияда нинанинг тез тромбланиши бўлган ва 4% ҳолларда пункция жойида тромбофлебит ривожланиши кузатилган. 3–гурух беморларда 15% беморларда наслида тромбозларга мойиллик аниқланган, 12% беморларда анамнезида тромбозлар кузатилган, 33% ҳолатда венепункцияда нинанинг тез тромбланиши бўлган ва 7% ҳолларда пункция жойида тромбофлебит ривожланиши кузатилган (2–расм).



2–Расм. КИда гиперкоагуляцион синдром клиник-анамнестик белгилари.

Диссертациянинг «Коронавирус инфекциясида гемостаз бузилишининг лаборатор диагностикаси» деб номланган тўртинчи бобида КИда томир–тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз хусусиятлари келтирилган. Тромбоцитлар адгезияси енгил даражали коронавирус инфекциясида ўзгармаган бўлсада, ўрта оғир даражали КИда назорат гуруҳига нисбатан 60% га ошган бўлса, оғир ва ўта оғир даражали COVID-19 да эса деярли 2 баробар ошганлиги аниқланди (3–расм).



**3–расм. Коронавирус инфекциясида тромбоцитлар адгезияси.**

Изоҳ: \* – назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*– $P<0,05$ ; \*\*– $P<0,01$ ; \*\*\* – $P<0,001$ )

Тромбоцитларнинг агрегация фаолиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, энгил даражали КИда тромбоцитлар агрегацияси ишончли ўзгармади, ўрта оғир КИда тромбоцитлар агрегацияси назорат гуруҳига нисбатан 47–61% га, оғир ва ўта оғир даражали КИда эса тромбоцитлар агрегацияси 54 – 92% га ошиши кузатилди. Бироқ ўрта оғир, оғир ва ўта оғир даражали КИ билан касалланган беморларда спонтан агрегация кўрсаткичи 3 – 5 марта ошиши кузатилди (1–жадвал).

**1–жадвал**

**КИ беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари**

Гуруҳлар	Спонтан агрегация даражаси, %	5 мкг/мл АДФ – индуцирланган агрегация, %	2,5 мкг/мл АДФ – индуцирланган агрегация, %	Максимал агрегация тезлиги, ШБ
Назорат гуруҳи (n=20)	1,2 ± 0,1	44±3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
1–гуруҳ (n=100)	1,4 ± 0,1	48 ± 4,0	29 ± 2,6	35± 2,9
2–гуруҳ (n=150)	3,1 ± 0,3***	72 ± 5,2***	48 ± 3,1***	50± 4,5**
3–гуруҳ (n=150)	5,3 ± 0,6***	82 ± 7,3***	56 ± 4,5***	62± 4,5***

Изоҳ: \* – назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*– $P<0,05$ ; \*\*– $P<0,01$ ; \*\*\* – $P<0,001$ )

COVID–19 асосий гуруҳларида фаол қисман тромбопластин вақтини (ФҚТВ) текшириш қуйидаги ўзгаришларни аниқлашга ёрдам берди: энгил даража КИ билан касалланган беморларда ФҚТВ ишончли ўзгармади, бироқ ўрта оғир, оғир ва ўта оғир даражали КИда ФҚТВ 26 – 40% га қисқариши кузатилди, бу эса гиперкоагуляцион силжишдан далолат беради. Аналогик ўзгаришлар протромбин вақти (ПВ), халқаро нормаллашган муносабат (ХНМ), тромбин вақтини (ТВ) текширганда аниқланди (2–жадвал).

## КИда коагуляцион гемостаз ва Д-димер кўрсаткичлари

Гуруҳлар	АҚТВ, сек	ПВ, сек	ПТИ,%	МНО	ТВ, сек	Фибри- ноген, мг/дл	Д-димер, нг/мл
Назорат гуруҳи, (n=20)	30,1±2,8	12,8±1,1	101 ± 8,2	0,98 ± 0,07	18,8±1,0	283 ± 22	154±12
1-гуруҳ (n=100)	27,5±2,3	11,4±0,7	114 ± 8,5	0,88± 0,08	16,6±1,3	355 ± 32	180±22
2-гуруҳ, (n=150)	22,4±1,9*	10,1±0,6*	129 ± 6,5**	0,78 ± 0,05*	15,3±1,3*	446±43**	260±28***
3-гуруҳ, (n=150)	18,2±1,5***	9,0±0,6**	144±9,1***	0,69±0,05**	14,2±1,2**	510±47***	350±33***

Изоҳ: \* – назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* –P<0,001)

Жадвалдан кўриниб турибдики, енгил даражали КИда фибриноген миқдори ишончли ўзгармаган, бироқ ўрта оғир даражали КИда назорат гуруҳидаги кўрсаткичга нисбатан 51,5% га, оғир ва ўта оғир даражали КИда эса 75% га ошди. Аналогик ўзгаришлар протромбин индекси (ПТИ), Д-димерни текширганда аниқланди.

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, ўрта оғир ва оғир даражали КИ коагуляцион гемостаз барча бўғинларида назорат гуруҳига нисбатан кучли гиперкоагуляция борлиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Коронавирус инфекциясида гемостаз оғир бузилиши кузатишган беморларда тромбофилия генларининг аллел полиморфизмлари хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида КИда тромбофилия генларининг аллел полиморфизмлари хусусиятлари, КИда тромбофилия генларининг нохуш генотиплари ва гемостаз ҳолати келтирилган.

Клиник тадқиқотда 80 та КИ билан касалланган, ҳамроҳ касалликлари бўлмаган, 40 ёшгачабўлган, бироқ КИ туфайли ахволи оғирлашган беморлар қонида тромбофилия генлари текширилди. Беморлар веноз қонида МТНFR A1298C (rs 1801131), МТНFR C677T (rs 1801133), МТRR A66G (rs1801394) ва МТR A2756G (rs 1805087) генларининг полиморфизми аниқланди.

COVID-19 патогенезини енгил даражаси ривожланишида тромбофилия хафвини туғдирувчи генлар полиморфизмлари, хусусан МТНFR A1298C (rs 1801131), МТНFR C677T (rs 1801133), МТRR A66G (rs1801394) ва МТR A2756G (rs 1805087)ларнинг аллелари ва генотиплари химоявий-протектив ёки индуцирловчи аҳамияти мавжудлиги тасдиқланмади.

Ўрта оғир даражали КИда МТНFR A1298C (rs 1801131) гени полиморфизмидаги гетерозигот А/С генотипи, МТНFR C677T (rs 1801133) полиморфизмида гетерозигот С/Т генотипи, МТRR A66G (rs1801394) гени

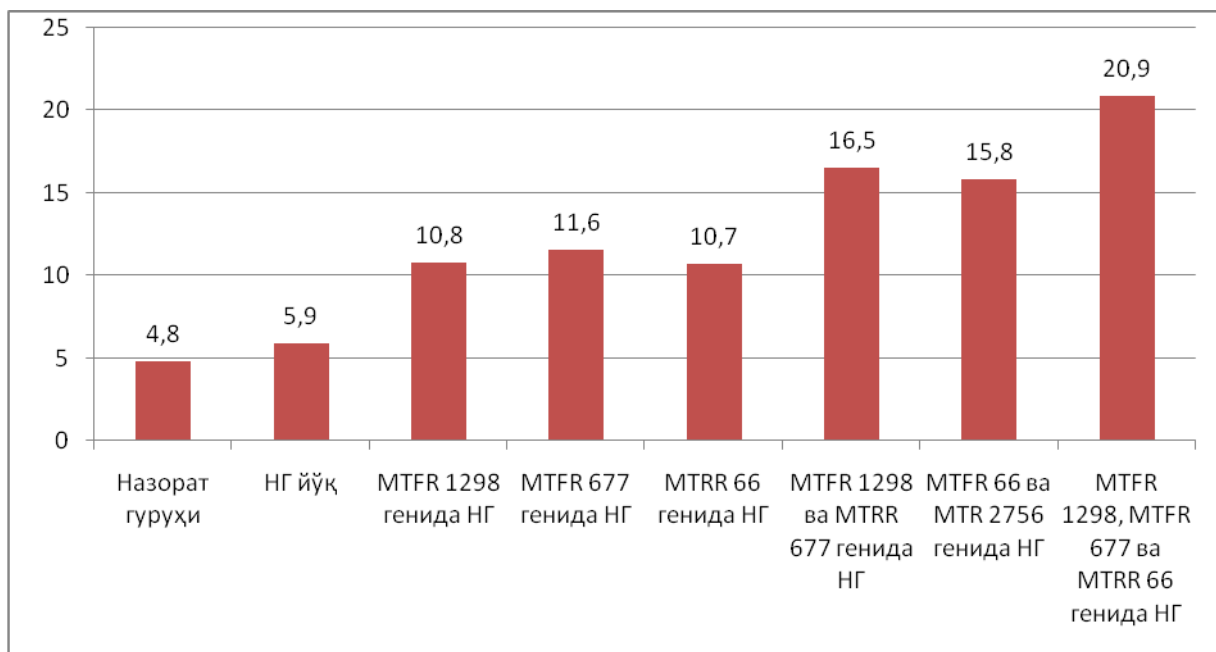


полиморфизми гетерозигот A/G генотиби учраши ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ва бу генотипларнинг ўрта оғир даражадаги КИда индуцирловчи таъсири мавжудлиги аниқланди. MTHFR гени A1298C полиморфизми A/A генотиби, MTHFR гени C677T полиморфизми C/C генотиби, MTRR гени A66G полиморфизми A/A генотипларининг ўрта оғир даражали КИ ривожланишида протектив ахамияти мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, MTR 2756 A>G (rs1805087) гени полиморфизми гетерозигот генотиби учраши орасида эса статистик ахамиятли боғлиқлик аниқланмади, аммо A/A генотиби касаллик ривожланишида химоявий функция бажаражи статистик ишончли деб топилди.

Оғир даражали КИда MTHFR A1298C (rs 1801131) гени полиморфизмидаги гетерозигот A/C генотиби, MTHFR C677T (rs 1801133) полиморфизмида гетерозигот C/T генотиби, MTRR A66G (rs1801394) гени полиморфизми гетерозигот A/G генотиби, MTR 2756 A>G (rs1805087) гени полиморфизми гетерозигот A/G генотиби учраши ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ва бу генотипларнинг оғир даражадаги КИда индуцирловчи таъсири мавжудлиги аниқланди. MTHFR гени A1298C полиморфизми A/A генотиби, MTHFR гени C677T полиморфизмини C/C генотиби, MTRR гени A66G полиморфизми A/A генотиби, MTR гени A2756G полиморфизми A/A генотиплари оғир даражали КИ ривожланишида протектив ахамияти мавжудлиги аниқланди. Шуниндек, MTRR гени A66G rs1801394 полиморфизмининг G/G гомозигот мутант генотиби КИ оғир формаси ривожланишида статистик ишонарли хавф омили эканлиги тасдиқланди.

2-гурухдаги ўрта оғир даражали КИ билан 26 та (32,5%) бемор натижаларини тахлил қилиш шуни кўрсатдики, 23 та беморларида тромбофилия генлари нохуш гетерозигот генотиби аниқланди. Жумладан, 13 та MTHFR A1298C (rs 1801131) гени A/C нохуш гетерозигот генотиби, 12 та MTHFR C677T (rs 1801133) гени нохуш гетерозигот C/T генотиби, 16 та MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) гени нохуш гетерозигот A / G генотиби, 6 та MTR 2756 A>G (rs1805087) гени гетерозигот нохуш A /G генотиби аниқланди.

1 та ген бўйича 6 та беморда тромбофилия генлари нохуш гетерозигот генотиби аниқланди: 2 та MTHFR A1298C (rs 1801131) гени A/C нохуш гетерозигот генотиби, 1 та MTHFR C677T (rs 1801133) гени нохуш гетерозигот C /T генотиби, 3 та MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) гени нохуш гетерозигот A / G генотиби кузатилди. 10 та беморда 2 та ген бўйича гетерозигот генотип аниқланди: MTHFR A1298C (rs 1801131) ва MTHFR C677T (rs 1801133) генларида 4 та беморда, MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) ва MTR 2756 A>G (rs1805087) генларида 6 та беморда. MTHFR A1298C (rs 1801131), MTHFR C677T (rs 1801133) ва MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) тромбофилия 3 хил генларида ўзгариш 7 та беморда кузатилди. Бу беморларда тромбофилия генлари аномал генотиби аниқланмаганда кўрсаткич меъерий даражадан ошмаган бўлса, хафвли генетик мутация кузатилган беморларда гомоцистеин миқдори ишончли даражада юқори бўлди (4-расм).

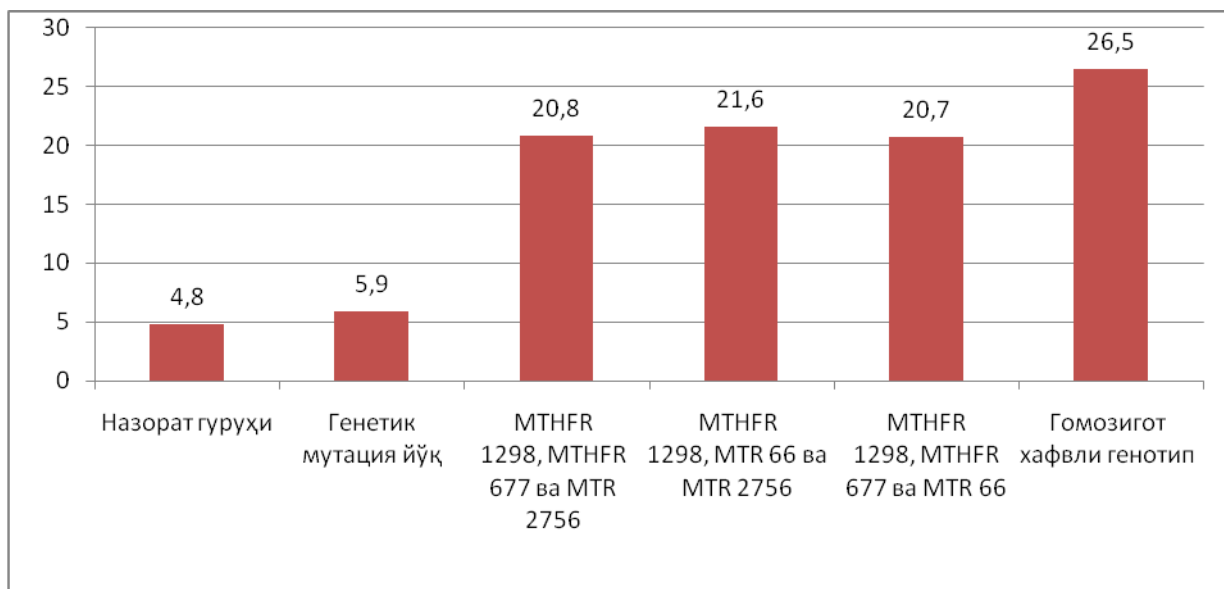


**4-расм. 2-гуруҳда тромбофилия генлари ва гомоцистеин миқдори, мкмоль/л.**

НГ-нохуш генотип

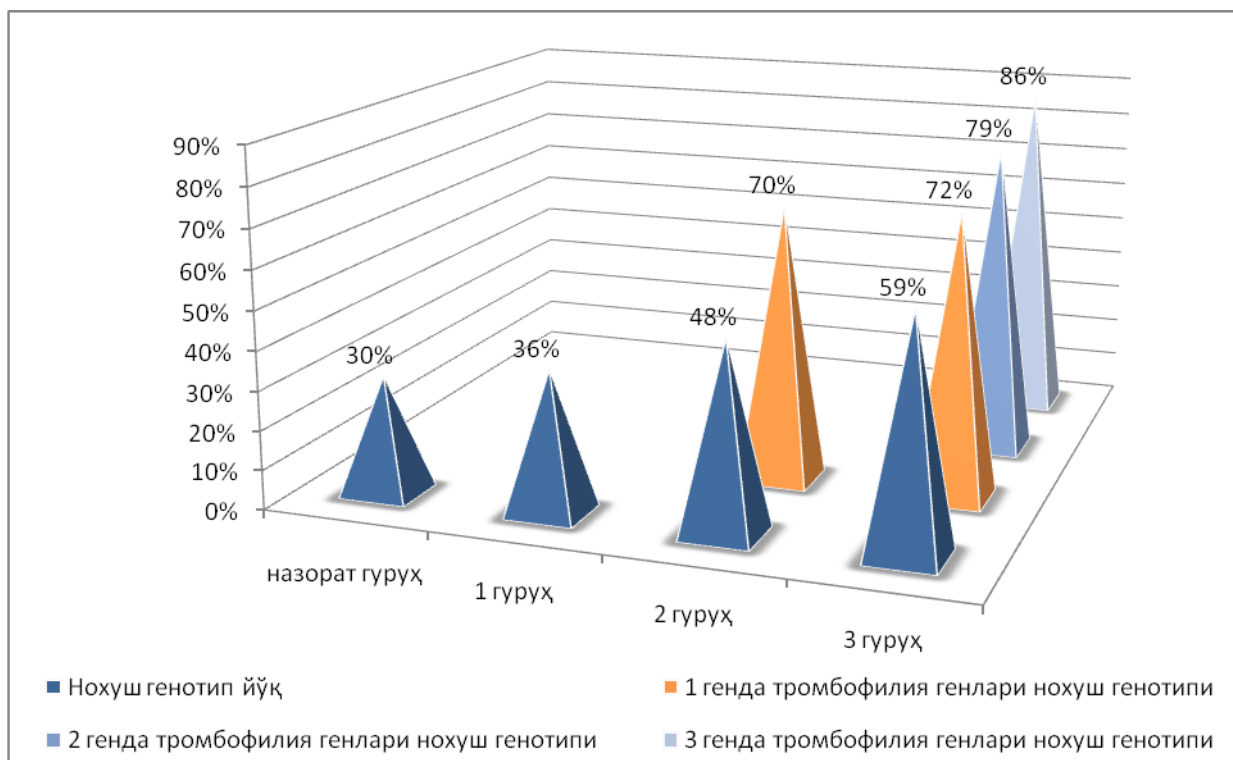
Назорат гуруҳи беморларида гомоцистеин миқдори  $4,8 \pm 0,5$  мкмоль/л бўлса, тромбофилия генлари ҳафвли генетик генотиби бўлмаган КИ билан касалланган беморларда  $5,9 \pm 0,6$  мкмоль/л, 1 та тромбофилия генида нохуш генотип аниқланган беморларда  $11,1 \pm 1,9$  мкмоль/л<sup>\*\*\*</sup>, 2 та тромбофилия генида аномал генотип кузатилганда  $16,1 \pm 2,1$  мкмоль/л<sup>\*\*\*</sup>, 3 та тромбофилия генида нохуш генотип кузатилганда  $20,9 \pm 1,7$ <sup>\*\*\*</sup> мкмоль/л ни ташкил этди.

3-гуруҳдан 34 та (42,5%) оғир даражали КИ билан касалланган 26 беморда гомозигот ҳафвли генотип ва 8 та беморда тромбофилия генлари аномал гетерозигот генотиби аниқланди. Мазкур гуруҳ беморларида гомоцистеинни аниқлаш шуни кўрсатдики, гомоцистеин миқдори, генлардаги мутацияси сони ва тури орасида тўғри боғлиқлик мавжуд: гомозигот мутация кузатилган беморларда гомоцистеин миқдори юқори бўлганлиги аниқланди (5-расм).



**5-расм. Оғир даражали КИда тромбофилия генлари ва гомоцистеин миқдори, мкмоль/л.**

Тромбоцитлар адгезиясини ўрганиш шуни кўрсатдики, барча гуруҳларда тромбоцитлар адгезия фаолияти ошган бўлиб, тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланган гуруҳларда эса бу кўрсаткич кескин баланд бўлди. Енгил даражали КИда тромбоцитлар адгезия хусусияти 20%, ўрта оғир даражали КИда тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланмаган беморларда 60% ошган бўлса, гетерозигот нохуш генотип аниқланган беморларда эса 2,3 баробар ошди. Оғир даражали КИда тромбофилия 1 та генида нохуш генотип аниқланганда тромбоцитлар адгезияси 2,4 баробар, 2 та генда нохуш генотип аниқланганда 2,66 баробар, 3 та генда нохуш генотип аниқланганда эса 2,9 баробар ошди. Хулоса қилиб айтиш мумкинки, коронавирус инфекциясида тромбоцитлар адгезия хусусияти ошган бўлиб, тромбофилия генлари нохуш генотип аниқланганда бу кўрсаткич 2,4-2,9 баробар кўтарилади (6-расм).



**6-расм. КИда тромбофилия генлари нохуш гетерозигот генотиби аниқланганда тромбоцитлар адгезия хусусиятлари.**

Энг кучли ўзгариш тромбоцитларнинг спонтан агрегация даражасида аниқланди. (3-жадвал).

**3-жадвал**

**КИ беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари**

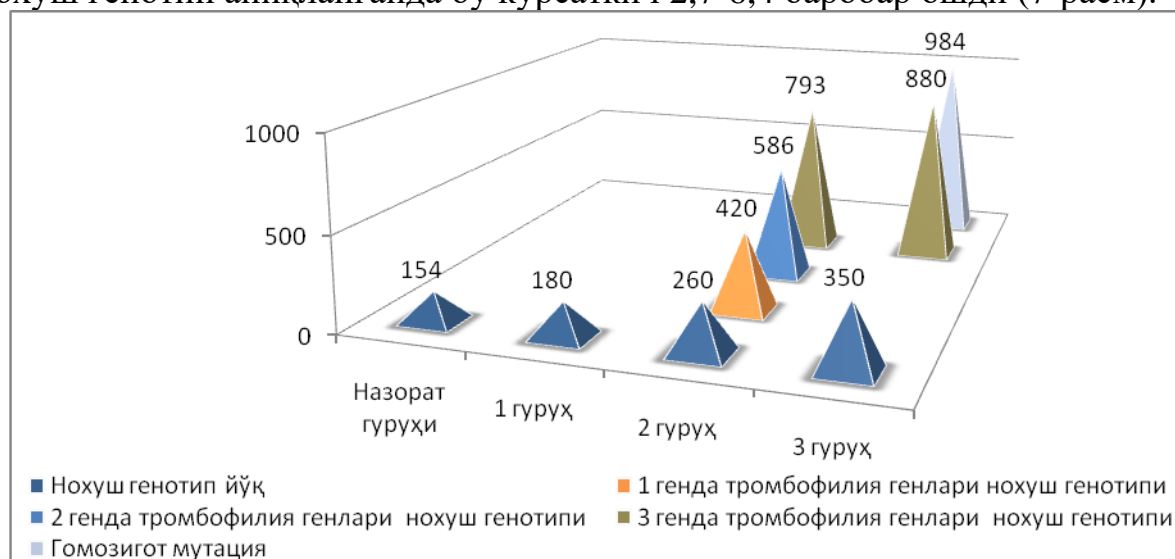
Гуруҳлар	САД, %	5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	МАТ, ШБ
Назорат гуруҳи (n=20)	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
1-гуруҳ (n=100)	1,4 ± 0,1	48 ± 4,0	29 ± 2,6	35 ± 2,9
2-гуруҳ (n=150)	3,1 ± 0,3***	72 ± 5,2***	48 ± 3,1***	50 ± 4,5***
2-гуруҳ 1 ТГ гетерозигот генотип	7,6 ± 0,5***	84 ± 7,4***	62 ± 5,2***	68 ± 4,8***
2-гуруҳ 2 ТГ гетерозигот генотип	10,1 ± 1,6***	87 ± 7,6***	70 ± 5,9***	72 ± 5,9***
2-гуруҳ 3 ТГ гетерозигот генотип	15,6 ± 1,4***	90 ± 8,1***	76 ± 7,2***	78 ± 7,5***
3-гуруҳ (n=100)	5,3 ± 0,6***	82 ± 7,3***	56 ± 4,5***	62 ± 4,5***
3-гуруҳ 3 ТГ гетерозигот генотип	18,2 ± 1,3***	92 ± 8,8***	78 ± 6,7***	81 ± 7,3***
3-гуруҳ ТГ гомозигот мутацияси	22,8 ± 1,8***	98 ± 8,6***	80 ± 7,1***	86 ± 7,8***

Изох: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - генетик ўзгариш аниқланмаган гуруҳга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

Жадвалдан кўриниб турибдики, тромбоцитларнинг агрегация фаолиятини тахлил қилиш натижарида аниқланишича, енгил даражали КИда тромбоцитлар агрегацияси ишончли ўзгармади, ўрта оғир КИда тромбофилия генларида ўзгариш аниқланмаган беморларда тромбоцитлар спонтан агрегация даражаси 2,6 баробар, тромбофилия 1 та генида нохуш генотип аниқланганда 6,3 баробар, тромбофилия 2 та генида нохуш генотип аниқланганда 8,4 баробар, тромбофилия 3 та генида нохуш генотип аниқланганда эса 13 баробар ошиши аниқланди. Оғир даражали КИда тромбофилия генларида ўзгариш аниқланмаган беморларда тромбоцитлар спонтан агрегация даражаси 4,4 марта, тромбофилия 3 та генида нохуш генотип аниқланганда 15,2 марта, гомозигот мутация аниқланганда эса 19 баробаргача ошиши кузатилди

ФҚТВни тахлил қилишда маълум бўлдики, 1-гурухда ФҚТВ ишончли ўзгармади, 2 гуруҳда тромбофилия генлари аномал генотиби аниқланмаган беморларда ФҚТВ 25,6% га, нохуш генотип аниқланганда 41,5-60,8% га, 3 гуруҳ тромбофилия генлари нохуш генотип аниқланмаган беморларда 1,65 баробар, 3 та гена нохуш генотип аниқланган беморларда деярли 3 баробар, гомозигот мутация аниқланганда эса 3,4 баробар қисқариши кузатилди. Бу эса гиперкоагуляцион ўзгаришлардан далолат беради.

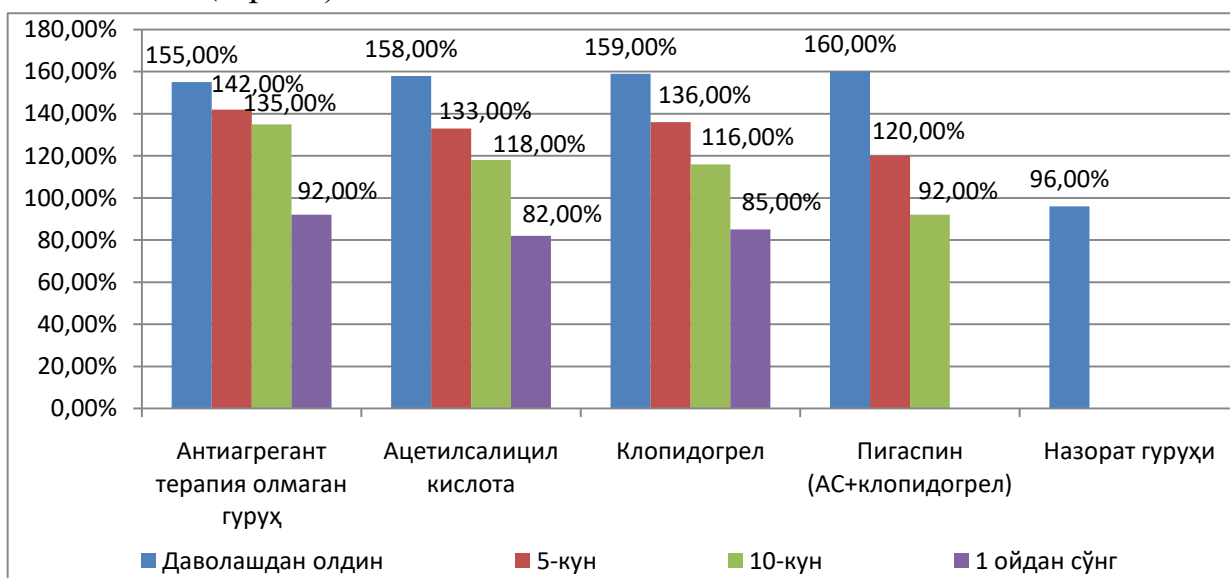
Фибриноген ўзгаришларини тахлил қилиш шуни кўрсатдики, 1-гурухда фибриноген нормада бўлди, 2 ва 3 гуруҳда тромбофилия генлари нохуш генотиби бўлмаган беморларда 58-80 % ошган бўлса, тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланганда бу кўрсаткич 2,0-3,4 баробар ошганлиги кузатилди. Д-димер тромб парчаланиш махсулоти бўлиб, коронавирус инфекцияси билан касалланган, айниқса тромбофилия генлари нохуш генотиби мавжуд бўлган беморларда кескин ошиб кетганлиги кузатилди. Д димер миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1-гурухда Д димер миқдори нормада бўлса, 2 ва 3 гуруҳ тромбофилия генлари нохуш генотиби бўлмаган беморларда 69% дан 2,27 баробаргача ошган бўлса, тромбофилия генлари нохуш генотип аниқланганда бу кўрсаткич 2,7-6,4 баробар ошди (7-расм).



**7-расм. КИда тромбофилия генлари нохуш генотиби ва Д димер, (нг/мл).**

Диссертациянинг “Коронавирус инфекцияси натижасида гемостаз бузилиши коррекция йўллари такомиллаштириш” номли 6–бобида тромбоцитлар гиперфункциясини даволашда Пигаспин (75 мг ацетилсалицил кислота/75 мг клопидогрел), Ацетилсалицил кислота ва Клопидогрел препаратларининг самарадорлигини баҳолаш ва тромбофилия генларининг нохуш генотиби аниқланган беморларда антиагрегант терапиянинг самарадорлигини баҳолаш келтирилган.

Икки компонентли препарат бўлган Пигаспинни даволаш режасига кўшиш Виллебранд омилининг (фВ) нормал кўрсаткичларгача камайишига олиб келди. Даволашдан олдин фВ  $160 \pm 14\%^{***}$  бўлса, даволашнинг 5-кунда бу кўрсаткич  $120 \pm 10\%^{*}$  га тенг бўлди, 10 кунда эса  $92 \pm 8\%^{^^}$  ни ташкил этди (8-расм).



**8-расм. КИда антиагрегант терапиянинг фон Виллебранд омилига таъсири**

Ацетилсалицил кислотаси ва Клопидогрелни қўллаш бу кўрсаткичларни нисбатан яхшиланишига олиб келди (5-жадвал).

**5-жадвал**

**Ацетилсалицил кислотасини қўлланган КИ беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари**

Тромбоцит агрегацияси кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи	Даволашдан олдин	Даволаш фониди		
			5-кун	10-кун	1 ой
Спонтан агрегация даражаси, %	$1,2 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,3^{***}$	$2,7 \pm 0,2^{***}$	$2,3 \pm 0,2^{***\wedge}$	$1,0 \pm 0,05^{^^}$
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	$44 \pm 3,9$	$73 \pm 5,5^{***}$	$65 \pm 4,8^{**}$	$56 \pm 4,1^{*\wedge}$	$35 \pm 3,2^{^^}$
2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	$26 \pm 2,1$	$49 \pm 3,6^{***}$	$40 \pm 3,5^{***}$	$35 \pm 2,8^{*\wedge}$	$22 \pm 1,9^{^^}$
Максимал агрегация тезлиги, ШБ	$32 \pm 2,8$	$50 \pm 4,6^{***}$	$45 \pm 3,4^{**}$	$39 \pm 3,0^{\wedge}$	$28 \pm 2,2^{^^}$

Изох: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001)

### 6-жадвал

#### Клопидогрелни қўлланган КИ беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари

Тромбоцит агрегацияси кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи	Даволашда н олдин	Даволаш фониди		
			5-кун	10-кун	1 ой
Спонтан агрегация даражаси, %	1,2±0,1	3,1 ±0,3***	2,6 ± 0,3***	2,2±0,2***^	1,0±0,1^^
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	44±3,9	72±6,1***	64±4,8**	56±4,0*^с	33±3,9^^
2,5 мкг/мл АДФ - ИАД, %	26 ± 2,1	48±3,9***	38±3,4**	34±2,5*^^	23±1,6^^
Максимал агрегация тезлиги, ШБ	32 ± 2,8	50 ± 4,9**	42 ± 3,6*	36±2,7^	27±2,3^^

Изох: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001)

Тромбоцитлар агрегация фаолиятининг ошиши билан намоён бўлган орттирилган тромбоцит гиперфункциясини Пигаспин билан даволаш гемостазиологик ўзгаришларнинг энг самарали коррекциясига олиб келди (7-жадвал).

### 7-жадвал

#### Пигаспинни қўлланган КИ беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари

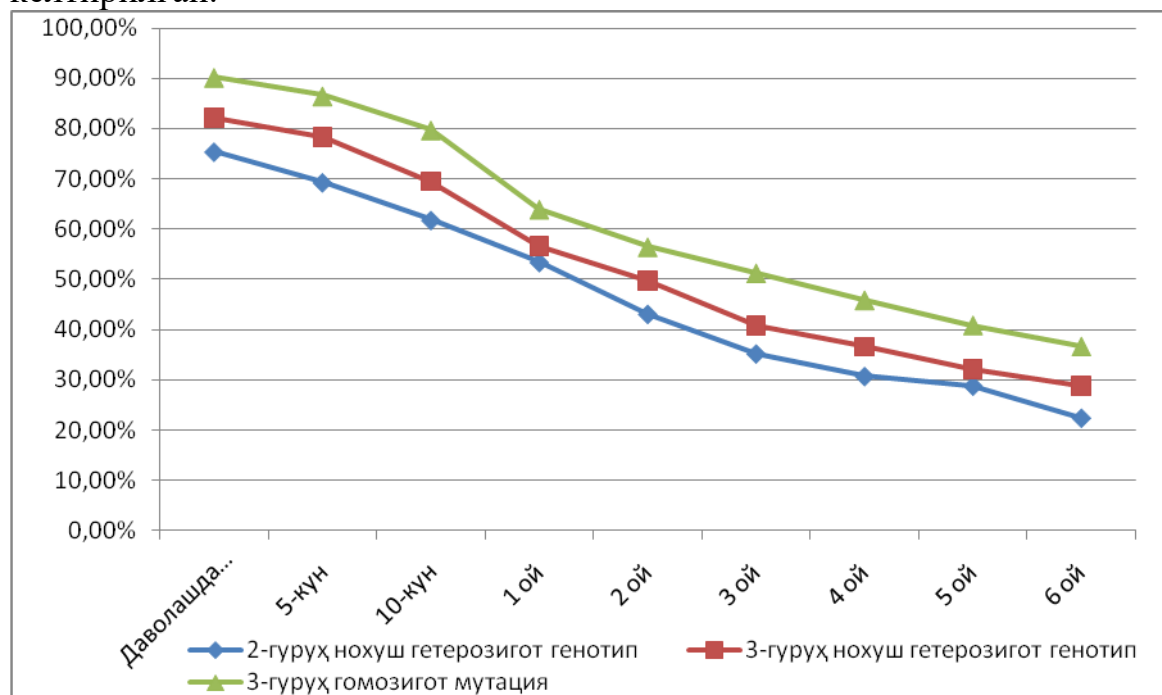
Гуруҳлар	Назорат гуруҳи	Даволашдан олдин	Даволаш фониди	
			5-кун	10-кун
Спонтан агрегация даражаси, %	1,2 ± 0,1	3,2 ± 0,3***	2,4 ± 0,2***^	1,5 ± 0,2^^
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	44 ± 3,9	73 ± 6,6***	57 ± 4,0*^	46 ± 2,9^^
2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	26 ± 2,1	49 ± 4,0***	36±2,8***^	28 ± 1,9^^
Максимал агрегация тезлиги, ШБ	32 ± 2,8	50 ± 3,5***	41 ±2,8*^	34 ±2,1^^

Изох: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001)

Юқоридаги жадвалдан кўриниб турибдики, Пигаспин билан даволаш Ацетилсалицил кислота ёки клопидогрел билан даволашга нисбатан анча самарадор. Пигаспин қўлланилганда тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари 5-кундаёқ нормаллашди, Ацетилсалицил кислота ёки клопидогрел қўлланилганда эса фақатгина 10-кунга келиб бу кўрсаткичлар нормал даражага етди.

Тромбофилия генларининг мутацияси аниқланган 18 та беморларда антиагрегант ва антикоагулянт терапиянинг самарадорлиги баҳоланди. Барча беморлар Пигаспин 75/75 мг кунига 1 маҳал per os 3-6 ой давомида қабул қилишди. Тромбофилия генларининг мутацияси аниқланган 2-гурухдаги 23 та беморда пигаспинни даволаш режасидаги дозада қўллаш 10-кунда тромбоцитлар адгезиясининг нормал кўрсаткичларгача камайишига олиб келмади (9-расм).

Тромбофилия генларининг мутацияси аниқланган 2- ва 3-гурухдаги ўрта оғир ва оғир даражали КИ бўлган беморларда Пигаспинни тавсия этганда антиагрегант терапиянинг солиштирма самарадорлиги 9-расмда келтирилган.



**9-расм. Тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланганда антиагрегант терапиянинг тромбоцит адгезиясига таъсири**

2 гуруҳда ўрта оғир даражали КИ билан касалланган беморларда тромбофилия генлари нохуш гетерозигот генотиби аниқланганда тромбоцитлар гиперфункциясини Пигаспин билан даволаш гемостазиологик кўрсаткичларнинг ўзгаришлари 8-жадвалда келтирилган.

3 та тромбофилия генларида нохуш генотип кузатилган оғир даражали КИ билан касалланган беморга антиагрегант терапия қилинганда 4-ойга келиб агрегация кўрсаткичлари нормал даражага етди (9-жадвал).



## 8-жадвал

**Пигаспинни қўлланганда 2-гурух ТГ гетерозигот мутацияси аниқланган беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари**

Даволаш давомийлиги	САД, %	5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	МАТ, ШБ
Назорат гуруҳи	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
Даволашдан олдин	11,1±0,9***	87 ± 7,5***	70 ± 5,1***	73 ±6,5***
5-кун	9,0 ± 0,8***	80 ± 6,2***	65 ± 5,0***	66 ±5,4***
10-кун	7,9 ± 0,6***^	74 ± 5,8***	61 ± 4,8***	59 ±5,0***
1 ой	5,5±0,4***^^	62 ± 5,2***^^	52 ± 4,2***^^	48±3,9***^^
2 ой	4,0±0,3***^^	56 ± 4,3***^^	41 ± 3,6***^^	42 ±3,1***^^
3 ой	2,5±0,2***^^	48 ± 4,1^^	30 ± 2,8^^	36 ± 2,8^^
4 ой	1,8 ± 0,2***^^	41 ± 3,6^^	24 ± 2,2^^	30 ± 2,6^^
5 ой	1,3 ± 0,1^^	32 ± 3,1^^	20 ± 1,8^^	26 ± 2,1^^
6 ой	0,8 ± 0,1^^	28 ± 2,1^^	17 ± 1,1^^	20 ± 1,8^^

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001).

## 9-жадвал

**Пигаспинни қўлланганда 3-гурух гетерозигот мутация аниқланган беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари**

Даволаш давомийлиги	САД, %	5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	МАТ, ШБ
Назорат гуруҳи	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
Даволашдан олдин	18,2 ± 1,5***	92 ± 8,8***	78 ± 6,7***	81 ± 7,3***
5-кун	16,0 ± 1,3***	86 ± 6,9***	72 ± 5,5***	75±6,6***
10-кун	14,5 ± 1,2***	80 ± 6,4***	66 ± 5,2***	70±5,9***
1 ой	10,2±0,8***^^	69 ± 5,5***^	59 ± 4,5***^	62±3,9***^
2 ой	5,9±0,4***^^	60 ± 5,1***^	50 ± 4,3***^	54±4,7***^
3 ой	3,6±0,2***^^	54 ± 4,3^^	41 ± 3,6***^^	42±3,6***^^
4 ой	2,2±0,2***^^	44 ± 3,8^^	30 ± 2,7^^	35 ± 3,3^^
5 ой	1,4 ± 0,1^^	40 ± 3,8^^	24 ± 2,1^^	30 ± 2,8^^
6 ой	1,1 ± 0,1^^	36 ± 2,9^^	20 ± 1,6^^	26 ± 1,9^^

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001).

3 гуруҳ оғир даражали КИда гомозигот мутация аниқланган беморларда антиагрегант терапия қилинганда тромбоцитлар агрегацияси 5-ойга келибгина нормал даражага етди. Бироқ антиагрегант терапияни бекор

қилганда тромбоцитлар агрегацияси кучайиши кузатилди. Шунинг учун антиагрегантларни қабул қилиб юриш тавсия этилди (10-жадвал).

#### 10-жадвал

#### Пигаспинни қўлланган 3-гуруҳ гомозигот мутация аниқланган беморларида тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари

Даволаш давомийлиги	САД, %	5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	МАТ, ШБ
Назорат гуруҳи	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
Даволашдан олдин	22,8 ± 1,8***	98 ± 8,6***	80 ± 7,1***	86 ± 7,8***
5-кун	20,0 ± 1,8***	90 ± 8,2***	75 ± 6,8***	81 ± 7,8***
10-кун	18,5 ± 1,7***	85 ± 7,3***	71 ± 5,9***	76 ± 6,6***
1 ой	12,4 ± 1,1***^^	73 ± 6,5***^	60 ± 5,7***^	69 ± 5,8***
2 ой	7,5 ± 0,6***^^	66 ± 5,9***^	53 ± 4,5***^	61 ± 5,5***^
3 ой	5,1 ± 0,4***^^	59 ± 4,7***^	44 ± 4,2***^^	54 ± 4,4***^^
4 ой	3,4 ± 0,3***^^	50 ± 4,5^^	35 ± 3,1***^^	42 ± 3,9***^^
5 ой	2,1 ± 0,2***^^	44 ± 4,1^^	26 ± 2,4^^	34 ± 3,1^^
6 ой	1,2 ± 0,1^^	39 ± 3,3^^	22 ± 2,1^^	29 ± 2,2^^

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001); ^ - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001)

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, коронавирус инфекциясида тромбоцитлар адгезия ва агрегация хусусиятлари ошган бўлиб, тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланганда бу кўрсаткичлар кескин кўтарилди. Ўрта оғир даражали КИ билан касалланган беморлар Пигаспин билан даволанганда тромбоцитлар адгезияси ва агрегацияси 2-3 ойга келиб нормаллашди, оғир даражали КИ билан касалланган беморларда эса даволаш самарадорлиги 3-5 ойда сезилди, бироқ препарат бекор қилинганда гемостазиологик кўрсаткичлар яна гиперкоагуляция томон силжиши аниқланди. Шунинг учун препаратни қабул қилиб туриш тавсия этилди.

#### ХУЛОСАЛАР

“Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда гемостаз тизими патологияси, клиник-лаборатор диагностикаси ва даволаш йўллари такомиллаштириш” мавзусидаги тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ортиши билан тромбозлар кузатилиши,

венепункцияда нина тромбланиши, тромбофлебит, парестезиялар ва бошқа тромбозларга хос клиник белгилар кучлироқ намоён бўлиб, 45% летал ҳолатлар тромботик асоратлар билан боғлиқ. Жумладан 28% ўпка артерияси тромбоэмболияси, 25% чуқур веналар тромбози, 22% миокард инфаркти, 15% ўткир бош мия қон айланишининг бузилиши ва 10% ҳолатда бошқа тромботик асоратлар бўлиши кузатилди.

2. Енгил даражали коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоцитлар фаолияти ишончли ўзгармади, ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида эса тромбоцитларнинг агрегация хусусиятининг 39-54% га, адгезия фаолиятининг эса 60-98% га ошиши ошиши кузатилди.

3. Енгил даража КИ билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ишончли ўзгармади, бироқ ўрта оғир ва оғир даражали КИда ФҚТВ 26 - 40% га, ТВ 22,3 - 45,2% га қисқариши, фибриноген 37,4 - 58,6% га ошганлиги аниқланди. Д-димер 1-гуруҳда меъёрда бўлса, 2-гуруҳда 1,7 баробар, 3-гуруҳда эса 2 баробардан кўп ошганлиги аниқланди.

4. Тромбоцитлар агрегация ва адгезия фаолияти ошганда ацетилсалицил кислота ва 75 мг клопидогрел комбинацияси билан даволаш, стандарт терапиядан фарқ қилиб, гемостазиологик ўзгаришларнинг энг самарали коррекциясига ва дастлабки 5-кундаёқ тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари меъёрлашишига олиб келди.

5. Енгил даражали коронавирус инфекциясида тромбофилия хафвини туғдирувчига генетик мутация аҳамияти тасдиқланмади. Ўрта оғир ва оғир даражали КИда MTHFR 677 C>T (rs1801133) гени нохуш генотиби, MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) гени нохуш генотиби, MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) гени нохуш генотиплари учраши ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди.

6. Тромбофилия генларининг хафвли гомозигот мутацияси фақат оғир даражали КИ билан касалланган беморларда кузатилди ва асосий устунликни 23 та (67,65%) гетерозигот MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) гени мутант G/G генотиби эгаллади.

7. Коронавирус инфекциясида тромбофилияга генетик мойиллиги бўлмаган беморларда гомоцистеин миқдори меъёрда бўлса, тромбофилия генлари гетерозигот генотиби аниқланганда гомоцистеин миқдори 3,0-4,4 баробар, гомозигот мутация аниқланганда 5,6 баробар юқори бўлди.

8. Коронавирус инфекциясида тромбофилия генларининг нохуш генотиби аниқланганда тромбоцитлар адгезия фаолиятини 2,3 - 2,6 баробар, агрегация фаолиятини 1,9-2,5 баробар кескин ошиши аниқланди.

9. Ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида Д-димер 1,27 баробар ошган бўлса, тромбофилия генлари нохуш генотиби аниқланганда бу кўрсаткич 2,73-4,44 баробар ошди.

10. Тромбоцитлар адгезия ва агрегация хусусияти бузилиши касаллик оғирлик даражасига ва генетик ўзгариш даражасига боғлиқ бўлиб, 75 мг ацетилсалицил кислота ва 75 мг клопидогрел комбинацияси билан даволаш ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида нохуш гетерозигот генотип аниқланганда антиагрегант терапия самарадорлиги 2-3-ойда кузатилиши, оғир даражали коронавирус инфекциясида гомозигот мутация аниқланганда антиагрегант терапия самарадорлиги 3-4-ойда кузатилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ  
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КУРБОНОВА ЗУМРАД ЧУТБАЕВНА**

**ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ  
ДИАГНОСТИКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПУТЕЙ КОРРЕКЦИИ**

**14.00.29- Гематология и трансфузиология  
14.00.25 – Клинико–лабораторная и функциональная диагностика**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2022.2.DSc/Tib721.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Бабаджанова Шоира Агзамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Махмудова Азиза Джумановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Арипов Орифжон Абдумаликович**  
доктор медицинских наук, доцент

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.).

**А. Г. Гадаев**

Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д. А. Набиева**

Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**А.Н.Арипов**

Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению учебных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор, академик

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора медицинских наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире в последние годы смертность, наблюдаемая из-за коронавирусной инфекции, вышла на первое место. По данным ВОЗ, "...коронавирусная инфекция распространилась в 228 странах мира и по состоянию на 25.05.2023 год, с момента начала пандемии во всем мире были заражены 766 895 075 человек, уровень смертности составила 6 935 889 человек, а еженедельный темп роста 265 656 случаев..."<sup>4</sup>. В результатах работы ряда ученых изучены вирулентность коронавируса, которая обусловлена действием домена, связывающего рецептор S-белка внешней мембраны SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) клеток человека. ACE2 является основным фактором вирулентности коронавируса, благодаря которому вирус проникает в клетки. SARS-CoV-2 связывается с ACE2 эндотелия сосудов, что приводит к таким осложнениям, как дисфункция эндотелия, повышенная проницаемость сосудов, нарушение микроциркуляции, тромбофилия и образование тромбов в сосудах. Дисфункция эндотелия напрямую связана с действием вируса, реакцией эндотелия на воспаление, активацией иммунных реакций, выработкой цитокинов, комплементов<sup>5</sup>. Дисфункция эндотелия при COVID-19 является одним из основных факторов патофизиологии развития тромботических осложнений, в результате которого развиваются инфаркт миокарда или острые нарушения мозгового кровообращения, которые остаются актуальной клинической проблемой и по сей день.

В мире проводятся научные исследования для достижения высокой эффективности по предупреждению нарушений системы гемостаза при коронавирусной инфекции. В частности, описаны механизмы развития COVID-19, клинические проявления КИ, тромботическая пневмония легких, тромбоз и ангиогенез, "цитокиновый шторм", симптомы септического шока и ДВС-синдрома, симптомы повреждения мелких сосудов, респираторный дистресс-синдром, значение лейкоцитов в формировании тромбоза, клиническое и прогностическое значение фибриногена плазмы при КИ, лечение КИ и уход за пациентом, эффективность антикоагулянтной терапии, дозировка гепарина при КИ, обосновании свойств антиромботической терапии. Профилактика тромбоэмболических осложнений имеет особое значение при КИ.

В нашей стране предпринимаются целенаправленные меры по повышению качества медицинской помощи и медицинских услуг, предоставляемых населению, в том числе повышение на новый уровень диагностику и лечение заболеваний, распространяемых опасными вирусами. Определены задачи исследования по «...повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению страны, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения

---

<sup>4</sup>«Отчет Всемирной организации здравоохранения 25.05.2023» <https://covid19.who.int/>

<sup>5</sup> Cipolloni, L., Sessa, F., Bertozzi, G. et al. (2020). Preliminary post-mortem COVID-19 evidence of endothelial injury and factor VIII hyperexpression. *Diagnostics*, 10(8), 575. doi:10.3390/diagnostics10080575

высокотехнологических методов диагностики и лечения...»<sup>6</sup>. Реализация этих задач позволит снизить тромботические осложнения путем повышения на новый уровень диагностику и лечение коронавирусной инфекции и оказания своевременной медицинской помощи, совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания населения.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП - 60 «О стратегии развития нового узбекистана на 2022 — 2026 годы», Указе Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года УП - 6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения», Постановлению Президента Республики Узбекистан от 28 июля 2021 года ПП - 5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», Постановлению Президента Республики Узбекистан от 26 марта 2020 года ПП - 4649 «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», а также задач, обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся данной деятельности.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**

Исследования в этой области были изучены следующими зарубежными учеными: Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. изучали эпидемиологию КИ, Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. васкулярный эндотелиит легких при КИ, тромбоз и ангиогенез, Lax S.F., Skok K., Zechner P. тромбоз легочной артерии при КИ, Cipolloni L., Sessa F., Bertozzi G., O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E. поражение эндотелия при КИ, Dolhnikoff M., Nunes Duarte-Neto A., Aparecida de Almeida Monteiro R. тромботическую пневмонию легких, Aroorva Jayarangaiah COVID-19-ассоциированную коагулопатию, England J.T., Abdulla A., Biggs C.M. “цитокиновый шторм”, Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Helms J., Kremer S., Merdji H. клиническое течение КИ, Худакис M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H. нарушение обоняния и вкуса при КИ, Galván Casas C, Català A. поражение кожи при COVID-19, IbaT., S. Aggarwal, S. Gollapudi, L. Yel, A. S. Gupta, S. Gupta, признаки ДВС-синдрома, Klok F., Kruip M., van der Meer N. тромботические осложнения, Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. поражение мелких сосудов при КИ, Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V. показатели

---

<sup>6</sup>Указ Президента Республики Узбекистан, от 07.12.2018 г. № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»



тромбоэластографии при COVID–19, Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. респираторный дистресс синдром, Swystun, L. роль лейкоцитов при образовании тромбоза, Wichmann D., Sperhake J.–P., Lütgehetmann M. результаты аутопсии при COVID–19, Tang N, Bai H, Chen X. Изучали эффективность антикоагулянтной терапии при КИ, Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck–Ytter Y. лечение и уход за больными при КИ.

В странах СНГ Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. изучали антикоагулянтную терапию коагулопатии при КИ, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д. септический шок и ДВС – синдром при КИ, Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. дозировка гепарина при КИ, Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Феклистов А.Ю., Работинский С.Е., Катрыш С.А. клиническое и прогностическое значение плазменного фибриногена при КИ, Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреевко А.А. и др. оказание анестезиологической и реанимационной помощи при КИ, Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиншина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж.–К., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. “цитокиновый шторм”, воспалительный тромбоз, Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. методы определения тромботического риска, Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В. лучевую диагностику при КИ, Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С. механизм развития COVID–19, Хамитов Р.Ф., Молоствова А.Ф., Салимова Л.М. изучали тромбоцитопению и другие осложнения при лечении КИ, Явелов И.С. изучали особенности антитромботической терапии.

**Степень изученности проблемы.** В мире несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ранней диагностики, лечения, прогноза осложнений коронавирусной инфекции, в последние годы в литературе продолжают обсуждаться вопросы о прогностической значимости ряда гемостатических показателей, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования, особенно, в части раннего выявления заболевания. Согласно последним данным, увеличение воспалительных цитокинов при COVID–19 приводит к развитию «цитокинового шторма», который, в свою очередь, повреждает эндотелий сосудов, стимулирует экспрессию тканевого тромбопластина, в результате чего активируется система свертывания крови (Петров В.И. и Б., 2021). Дисфункция эндотелия является одним из основных факторов патофизиологии развития тромботических осложнений, в результате которых развиваются инфаркты миокарда и инсульты. Дисфункция эндотелия напрямую связана с воздействием вируса, реакцией эндотелия на воспаление, активацией иммунных реакций, выработкой цитокинов, компонентов (Campbell C.M. et al., 2020; Risitano A.M., et al., 2020). Коронавирус–индуцированная коагулопатия приводит к развитию гиперкоагуляции (Cipolloni L. et al, 2020). При развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с COVID–19 наблюдается

диффузное поражение легочных микрососудов в результате синдрома неодинакового внутрисосудистого свертывания, приводящего к развитию синдрома острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который резко увеличивает летальность (Wang Y.D. et al., 2020).

В Узбекистане в последние два года имеются работы под руководством А.Н.Арипова, Х.А. Акилова, О.Ш.Касимова, Г.А. Ихтияровой, посвященные изучению хронической сердечной недостаточности и показателей функционального резерва и гемодинамики почек при COVID-19, повышение эффективности специализированной стационарной медицинской помощи населению в условиях пандемии COVID-19, совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий на основе сероэпидемиологических анализов коронавирусной инфекции, неврологическое и депрессивное воздействие КИ на беременные женщины и новорожденные, однако, не совершенствованы методы диагностики нарушений гемостаза и их лечения при КИ. Многие патогенетические аспекты генов тромбофилии при коронавирусной инфекции и изменений системы гемостаза при них изучены не до конца.

**Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Научные исследования по тематике диссертационной работы проводились в Ташкентской медицинской академии в соответствии с плановыми научно-исследовательскими работами № 01.1800233 на тему: «Клинико-биохимические и молекулярно-биологические аспекты заболеваний системы крови. Проблемы донорства» (2018-2023).

**Цель исследования:** Изучение нарушений коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и генетические маркеры гиперкоагуляции у больных с коронавирусной инфекцией, совершенствование методов лечения.

коагуляция у пациентов с коронавирусной инфекцией, изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и генетическими маркерами гиперкоагуляции заключается в улучшении путей коррекции.

**Задачи исследования:**

описать клиническую картину и тромбоэмболические осложнения при коронавирусной инфекции;

оценить сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, количественные и функциональные свойства тромбоцитов у больных коронавирусной инфекцией;

провести сравнительную оценку нарушений коагуляционного гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией;

коронавирус инфекциясида гемостаз ўзгаришларининг оптимал коррекция йўлларини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш;

совершенствовать оптимальные пути коррекции и оценить эффективность терапии нарушений гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией;

оценить особенности распределения полиморфных вариантов аллелей и генотипов генов тромбофилии MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 при коронавирусной инфекции;

провести сравнительную оценку особенностей распределения полиморфных маркеров генов тромбофилии MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 и количества гомоцистеина, его воздействие на систему гемостаза при коронавирусной инфекции;

совершенствовать методы лечения и оценить эффективность терапии нарушений гемостаза у больных с неблагоприятным генотипом генов тромбофилии при коронавирусной инфекции.

**Объектом исследования** явились 400 больных с коронавирусной инфекцией, получавших лечение в отделениях Республиканской специализированной 2-Зангиатинской инфекционной больницы в течение 2021 года.

**Предметом исследования** являются материалы из венозной крови больных.

**Методы исследования.** В работе использованы клинические, гематологические, гемостазиологические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлено, что тромбоз, тромбоз иглы при венепункции, тромбофлебит, парестезии и другие клинические признаки, характерные для тромбоза наблюдается больше по мере нарастания тяжести заболевания коронавирусной инфекции, проявляются сильнее и 45% случаев летальности связаны с тромботическими осложнениями, включая тромбоз эмболию легочной артерии в 28% случаев, тромбоз глубоких вен в 25% случаев, инфаркт миокарда в 22% случаев, острые нарушения мозгового кровообращения в 15% случаев и другие тромботические осложнения в 10% случаев;

доказано, что активность тромбоцитов достоверно не изменилась у пациентов с коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести, в то время как при коронавирусной инфекции средней и тяжелой степени адгезионная функция тромбоцитов повышается на 60-98%, а агрегационная функция на 39-54%;

было показано, что показатели коагуляционного гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией легкой степени достоверно не изменились, но было выявлено укорочение активного частичного тромбопластинового времени на 26-40%, протромбинового времени на 21-30%, тромбинового времени на 22,3-45,2%, увеличение фибриногена на 37,4-58,6%, D- димера в 1,6-2,2 раза;

доказано, что лечение комбинацией ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг и клопидогрела в дозе 75 мг при повышении агрегационной активности тромбоцитов, в отличие от стандартной терапии, приводит к наиболее эффективной коррекции гемостазиологических изменений и нормализации адгезионных и агрегационных свойств тромбоцитов уже в течение первых 5 дней;

впервые установлено, что при коронавирусной инфекции легкой степени тяжести не были подтверждены защитно-протективная или индуктивная роль аллелей и генотипов полиморфизма генов MTHFR A1298C (rs 1801-131), MTHFR C677T (rs 1801-133), MTRR a66g (rs1801-394) и MTR a2756g (rs 18050-87). При среднетяжелой и тяжелой степени коронавирусной инфекции неблагоприятный генотип полиморфизма генов MTHFR 677 S>T (rs1801133), MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131) и MTR 5P15.31 66 a> G (rs1801394) был встречались достоверно выше, что доказало наличие индуцирующего эффекта тромбофилии этих генов;

впервые установлено, что у пациентов с коронавирусной инфекцией, при отсутствии генетической предрасположенности к тромбофилиям, уровень гомоцистеина был в пределах нормы, в то время как при обнаружении гетерозиготного генотипа генов тромбофилии уровень гомоцистеина был 3,0-4,4 раза выше, а при обнаружении гомозиготной мутации в 5,6 раза выше, в результате чего адгезия тромбоцитов увеличивалась в 2,3-2,6 раза, а агрегация - в 1,9 раза.-2,5 раза;

впервые обосновано, что нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов зависят от степени тяжести заболевания и генетической предрасположенности к тромбозам. При назначении комбинации 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 75 мг клопидогрела при коронавирусной инфекции средней и тяжелой степени и гетерозиготным генотипом генов тромбофилии антиагрегантная терапия была эффективна через 2-3-месяца, а при наличии гомозиготной мутации эффективность проявилась через 3-4-месяца.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

выявлены значительные нарушения сосудисто - тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией;

дана оценка разработке методов ранней диагностики и механизму лечения нарушений гемостаза для профилактики тромботических осложнений при COVID-19;

дана оценка механизму влияния гомоцистеина на гемостаз при коронавирусной инфекции;

При коронавирусной инфекции MTHFR: 677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, mtrr: 66 полиморфные варианты генов были изучены на предмет их аллелей и генотипов и их влияния на скорость гемостаза.;

совершенствованы эффективные методы диагностики распределения полиморфных вариантов аллелей и генотипов MTHFR: 677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR: 66 и их роль в гемостазе у пациентов с коронавирусной инфекцией

совершенствованы методы лечения патологии гемостаза у больных с наличием неблагоприятного генотипа генов тромбофилии MTHFR: 677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR: 66 при коронавирусной инфекции.

**Достоверность результатов исследований** подтверждается примененными в исследованиях теоретическими подходами и методами, современными клиническими, гематологическими, гемостазиологическими, биохимическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими и статистическими

исследованиями, достаточным количеством больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная ценность результатов исследования заключается в уточнении механизмов развития тромбоемболических осложнений при коронавирусной инфекции, в раскрытии патологии коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией, включении в стандартную терапию препаратов, улучшающих функциональные свойства тромбоцитов.

Практической значимостью результатов исследований является внедрение практических рекомендаций, сформулированных на основании полученных результатов исследований, позволяющих предупредить и снизить риск тромбоемболических осложнений, летальность, затраты на лечение и улучшить качество жизни пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам научных исследований особенностей нарушений системы гемостаза, клинико-лабораторной диагностики гиперкоагуляционного синдрома и совершенствованием путей коррекции патологии гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией:

утверждены методические рекомендации «Коронавирус инфекциясида гемостаз патологиясини лаборатор ташхислаш ва даволаш» (заключительная справка Министерства здравоохранения РУз № 8н-р/390 от 27 апреля 2022 года). Данные методические рекомендации позволили улучшить качество лабораторной диагностики патологии гемостаза, предупредить развитие тромбоемболических осложнений и своевременно повысить эффективность лечения;

Результаты научных исследований особенностей нарушений системы гемостаза, клинико-лабораторной диагностики гиперкоагуляционного синдрома и совершенствованием путей коррекции патологии гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией были внедрены в деятельность Республикой специализированной 1–Зангиатинской инфекционной больницы и Кашкадарьинскую областную инфекционную больницу (заключительная справка Министерства здравоохранения РУз № 8н-з/5/3 от 3 октября 2022 года).

По результатам научных исследований клинико-лабораторной диагностики аллелей и генотипов генов тромбофилии, особенностей нарушений системы гемостаза у больных с неблагоприятными генотипами генов тромбофилии и совершенствованием путей их коррекции патологии гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией:

утверждены методические рекомендации «Коронавирус инфекциясида гемостаз патологиясини лаборатор ташхислаш ва даволаш» (заключительная справка Министерства здравоохранения РУз № 8н-р/391 от 27 апреля 2022 года). Данные методические рекомендации позволили улучшить качество лабораторной диагностики патологии гемостаза, предупредить развитие тром-

боэмболических осложнений и своевременно повысить эффективность лечения;

научные результаты клинико-лабораторной диагностики аллелей и генотипов генов тромбофилии, особенностей нарушений системы гемостаза у больных с неблагоприятными генотипами генов тромбофилии и совершенствованием путей их коррекции патологии гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией внедрены в практику Республикой специализированной 1–Зангиатинской инфекционной больницы и Кашкадарьинскую областную инфекционную больницу (заключительная справка Министерства здравоохранения РУз № 8н-з/5/3 от 3 октября 2022 года). Результаты внедрения позволили улучшить качество диагностики больных с наследственной тромбофилией и коронавирусной инфекцией, предупреждению развития тромбоэмболических осложнений болезни, сокращению сроков лечения и улучшения качества жизни больных.

**Апробация результатов исследовательской работы.** Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научных конференциях, в частности 4 республиканских и 4 международных научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследований.** По теме диссертации опубликованы 43 научных работ, из них 9 статей опубликованы в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, из них 16 статей в республиканских журналах, 7 статей в международных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Объем диссертации состоит из 183 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 4 основных глав, выводов, методических рекомендаций и списка использованной литературы. Литературный обзор состоит из 206 источников, из них русскоязычных авторов 45, других иностранных источников 161.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное представление о нарушении системы гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией (обзор литературы)**» представлены подробные сведения о распространенности коронавирусной инфекции (КИ), об этиологии, патогенезе и клинических признаках, роли неблагоприятных генотипов генов тромбофилии в развитии гиперкоагуляционного синдрома, о клинико-лабораторной диагностике нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза при КИ, геморрагических осложнениях и современных методах лечения нарушений гемостаза при КИ.

Во второй главе диссертации «**Клиническая характеристика больных коронавирусной инфекцией и методы исследования**» освещены объекты и методы исследования. Клинические исследования выполнялись в Республиканской специализированной 3-Зангиатинской инфекционной больнице в течение 2021 года. В исследование включены 400 больных с КИ (рис.1).



**Рис. 1. Материалы исследования**

Все обследованные нами пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили 100 больных легкой степени КИ, 2 группу 150 больных средней степени тяжести КИ и 3 группу 150 больных тяжелой и крайне тяжелой степени КИ. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц, с отрицательными результатами на маркеры КИ.

Диагноз КИ устанавливался с учетом диагностических критериев 8-й версии «Временные рекомендации по ведению лечения пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией» (приказ Министерства здравоохранения РУз №82 от 21 апреля 2021 года). Всем больным КИ обязательным являлось обнаружение маркеров вируса SARS-Cov-2 иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Больные с отрицательными маркерами вируса SARS-Cov-2 при исследовании ИФА и ПЦР не были введены в группы исследования. Вместе с этим сахарный диабет, стенокардия напряжения 2-й, 3-й степени, гипертоническая болезнь, заболевание печени, почек, ревматологические, онкологические, гематологические заболевания явились группой исключения из исследования.

При установлении степени тяжести КИ учитывались клинические признаки (повышение температуры, количество дыхания, количество сердечных сокращений), сатурация крови кислородом, лабораторные показатели, данные компьютерной томографии грудной клетки. Также изучались жалобы пациента (кашель, повышение температуры, обильное потоотделение, одышка, общая слабость, головная боль и т.д.), анамнез заболевания (наличие контакта с пациентом КИ, длительность заболеваемости, сопутствующие заболевания и т.д.).

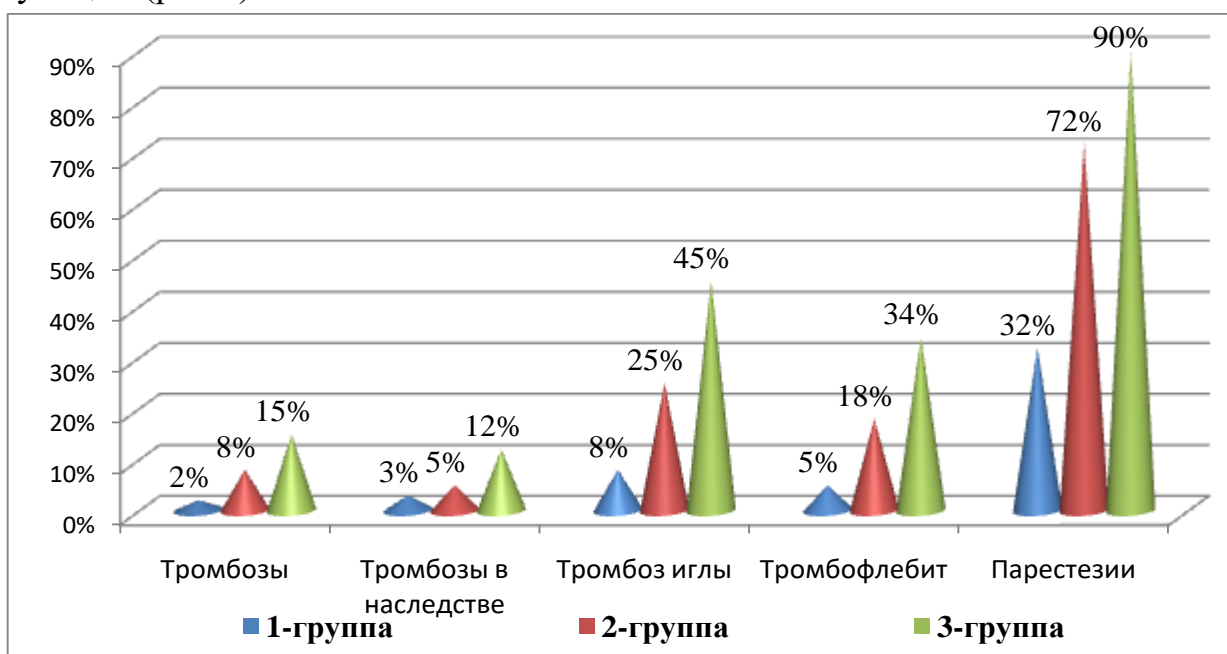
Гематологические исследования проводились в автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-5506-diff (Япония), с использованием реагентов Sysmex (Япония), гемостазиологические исследования были проведены в автоматическом коагулометре Sysmex CA 660 (Япония) с использованием реагентов Sysmex (Япония), функция тромбоцитов были исследованы в агрегометре БИОЛА АЛАТ-2 220LA (Россия) с помощью реагентов ООО НПФ “Биола” (Россия). Для молекулярно-генетических исследований аллелей и генотипов генов тромбофилии были анализированы венозная кровь больных с КИ в амплификаторе DT-Lite 48 ООО “НПО ДНК-технология” (Россия), с использованием реагентов “НПО ДНК-технология” (Россия) с помощью ПЦР реального времени. Все данные были обработаны статистическими методами исследования.

Все цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчет и статистический анализ проводился с использованием статистического пакета для Window's. Все данные были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD).

В третьей главе «**Клинические особенности коронавирусной инфекции**» изучены жалобы, анамнеза жизни и заболевания, объективные данные больных. Для диагностики гиперкоагуляционного синдрома также были изучены следующие объективные признаки и анамнестические данные: тромбозы в анамнезе, частые тромбозы у близких родственников (инфаркт миокарда, инсульт и т.д.), тромбоз иглы в месте венепункции, развитие тромбофлебита в месте венепункции. В 1-й группе у 2 (2%) пациентов была выявлена предрасположенность к тромбозу в наследстве, у 3 (3%) были тромбозы



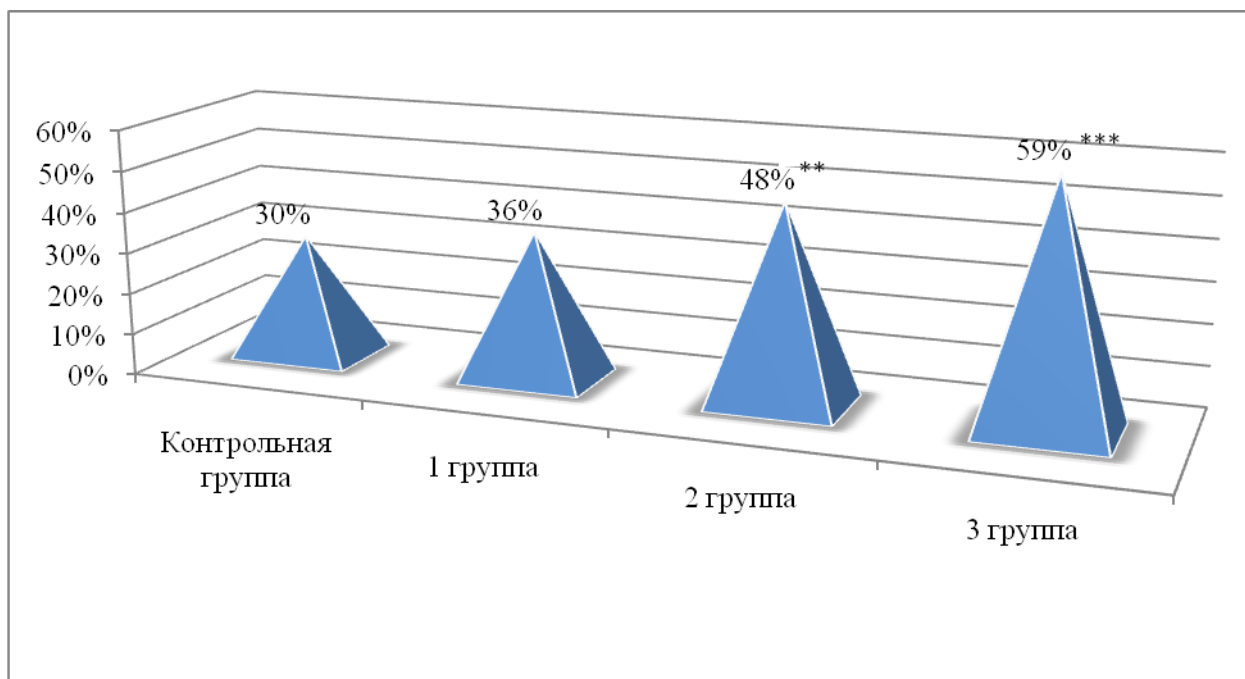
в анамнезе, у 5 (5%) был тромбоз иглы в месте венопункции и у 1 (1%) был тромбофлебит в месте пункции. Во 2-й группе у 8% пациентов была выявлена предрасположенность к тромбозу у близких родственников, у 5% пациентов был тромбоз в анамнезе, у 20% был тромбоз иглы в месте пункции и у 4% наблюдалось развитие тромбофлебита в месте пункции. В 3-й группе у 15% пациентов была выявлена предрасположенность к тромбозу у близких родственников, у 12% пациентов был тромбоз в анамнезе, у 33% был тромбоз иглы в месте пункции и у 7% наблюдалось развитие тромбофлебита в месте пункции (рис.2).



**Рис. 2. Клинико-анамнестические признаки гиперкоагуляционного синдрома при КИ.**

В четвертой главе «Лабораторная диагностика нарушений гемостаза при коронавирусной инфекции» приведены данные сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза при КИ. При КИ легкой степени не было выявлено изменения адгезии тромбоцитов, в то время как при КИ средней тяжести адгезия тромбоцитов увеличилась на 60% по сравнению с контрольной группой, а при COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени адгезия тромбоцитов увеличилась почти в 2 раза (рис. 3).

Исследование агрегационной активности тромбоцитов показало, что при КИ легкой степени агрегация тромбоцитов достоверно не изменялась, а при КИ средней степени тяжести агрегация тромбоцитов увеличилась на 47-61% по сравнению с контрольной группой, при КИ тяжелой степени увеличилась на 54-92%. Однако у пациентов со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью КИ наблюдалось увеличение спонтанной агрегации в 3-5 раз (табл. 1).



**Рис. 3. Адгезия тромбоцитов при коронавирусной инфекции.**

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ )

**Таблица 1**  
**Показатели агрегации тромбоцитов у больных КИ**

Группы	Степень спонтанной агрегации, %	5 мкг/мл АДФ – индуцированная агрегация, %	2,5 мкг/мл АДФ – индуцированная агрегация, %	Максимальная скорость агрегации, Ед
Контрольная группа (n=20)	$1,2 \pm 0,1$	$44 \pm 3,9$	$26 \pm 2,1$	$32 \pm 2,8$
1 группа (n=100)	$1,4 \pm 0,1$	$48 \pm 4,0$	$29 \pm 2,6$	$35 \pm 2,9$
2 группа (n=150)	$3,1 \pm 0,3^{***}$	$72 \pm 5,2^{***}$	$48 \pm 3,1^{***}$	$50 \pm 4,5^{**}$
3 группа (n=150)	$5,3 \pm 0,6^{***}$	$82 \pm 7,3^{***}$	$56 \pm 4,5^{***}$	$62 \pm 4,5^{***}$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Исследование активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в основных группах COVID–19 помогло выявить следующие изменения: у пациентов с легкой степенью КИ АЧТВ достоверно не изменился, но при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени КИ наблюдалось укорочение АЧТВ на 26-40%, что свидетельствует о сдвиге в сторону гиперкоагуляции. Аналогичные изменения наблюдались при исследовании протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ) (табл. 2).

## Показатели коагуляционного гемостаза и Д димера при КИ

Группы	АЧТВ, сек	ПВ, сек	ПТИ,%	МНО	ТВ, сек	Фибри- ноген, мг/дл	ДД- димер, нг/мл
Контроль- ная группа, (n=20)	30,1±2,8	12,8±1,1	101 ± 8,2	0,98 ± 0,07	18,8±1,0	283 ± 22	154±12
1 группа, (n=100)	27,5±2,3	11,4±0,7	114 ± 8,5	0,88± 0,08	16,6±1,3	355 ± 32	180±22
2 группа, (n=150)	22,4±1,9*	10,1±0,6*	129 ± 6,5**	0,78 ± 0,05*	15,3±1,3*	446±43**	260±28***
3 группа, (n=150)	18,2±1,5***	9,0±0,6**	144±9,1***	0,69±0,05**	14,2±1,2**	510±47***	350±33***

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Как видно из таблицы, количество фибриногена при КИ легкой степени достоверно не изменилось, но при КИ средней степени фибриноген увеличился на 51,5% по сравнению с показателем в контрольной группе, а при КИ тяжелой и крайне тяжелой степени увеличился на 75%. Аналогичные изменения были выявлены при определении протромбинового индекса (ПТИ), Д-димера.

Обобщая изложенное, можно заключить, что у больных с КИ среднетяжелой и тяжелой степени во всех этапах коагуляционного гемостаза была обнаружена сильная гиперкоагуляция по сравнению с контрольной группой.

В пятой главе диссертации, «**Особенности аллелей полиморфизма генов тромбофилии у больных КИ с тяжелыми нарушениями гемостаза**» приведены свойства аллельных полиморфизмов генов тромбофилии при КИ, неблагоприятный генотип генов тромбофилии при КИ и состояние гемостаза.

В клиническом исследовании проведен анализ генов тромбофилии в крови 80 больным с КИ до 40 лет, которые не имели сопутствующих заболеваний, но состояние ухудшилось на фоне КИ. В венозной крови был определен полиморфизм генов MTHFR A1298C (rs 1801131), MTHFR C677T (rs 1801133), MTRR A66G (rs1801394) и MTR A2756G (rs 1805087).

В патогенезе развития легкой степени тяжести COVID-19 не подтверждены защитно-протективная или индуктивная роль аллелей и генотипов полиморфизма генов MTHFR A1298C (rs 1801-131), MTHFR C677T (rs 1801-133), MTRR a66g (rs1801-394) и MTR a2756g (rs 18050-87).

При среднетяжелой степени коронавирусной инфекции гетерозиготный генотип A/C полиморфизма гена MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131), гетерозиготный генотип C/T полиморфизма гена MTHFR 677 S>T (rs1801133), и гетерозиготный генотип A/G полиморфизма гена MTR 5P15.31 66 a> G

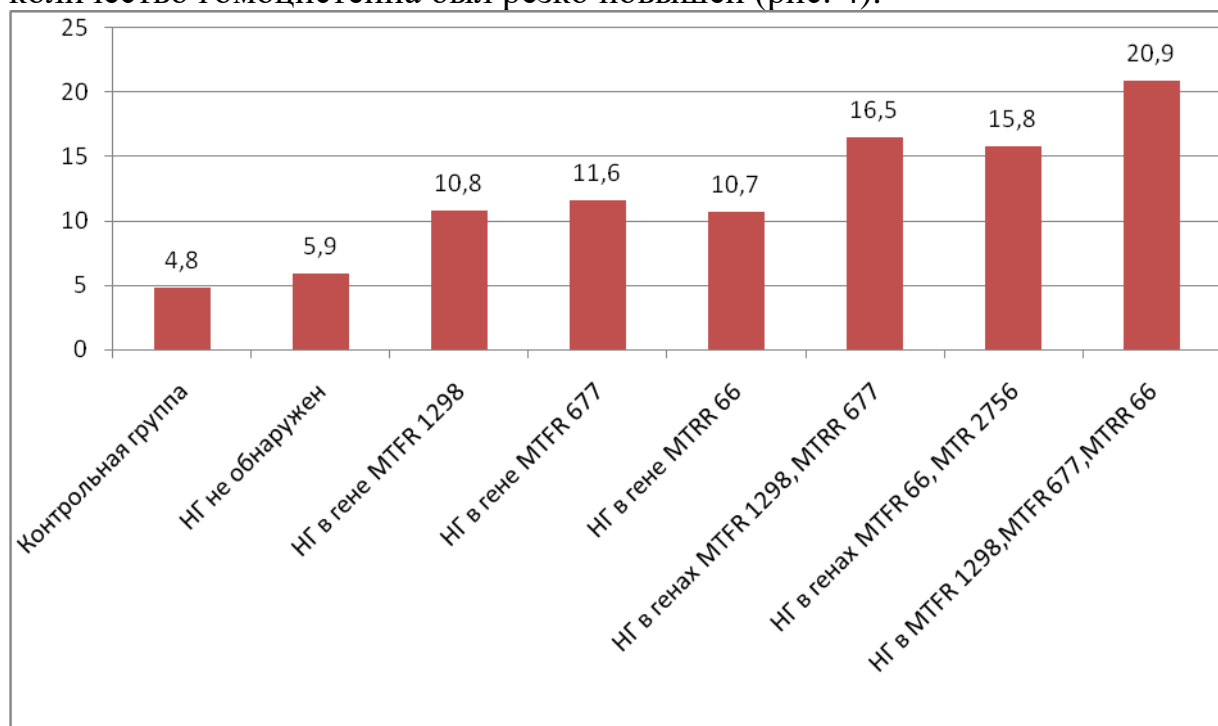
(rs1801394) встречались достоверно выше, что доказало наличие индуцирующего эффекта тромбофилии этих генов в развитии КИ средней степени тяжести. Была выявлена протективная роль генотипа А/А полиморфизма гена MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131), генотипа С/С полиморфизма гена MTHFR 677 S>Т (rs1801133) и генотипа А/А полиморфизма гена MTR 5P15.31 66 a> G (rs1801394). Однако между встречаемостью гетерозиготного генотипа полиморфизма гена MTR 2756 A>G (rs1805087) статистической значимой связи не было обнаружено, но была выявлена протективная роль генотипа А/А полиморфизма гена MTR 2756 A>G (rs1805087).

При тяжелой и крайне тяжелой степени коронавирусной инфекции гетерозиготный генотип А/С полиморфизма гена MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131), гетерозиготный генотип С/Т полиморфизма гена MTHFR 677 S>Т (rs1801133), и гетерозиготный генотип А/Г полиморфизма гена MTR 5P15.31 66 a> G (rs1801394), гетерозиготный генотип А/Г полиморфизма гена MTR 2756 A>G (rs1805087) встречались достоверно выше, что доказало наличие индуцирующего эффекта тромбофилии этих генов в развитии тяжелой и крайне тяжелой степени КИ. Была выявлена протективная роль генотипа А/А полиморфизма гена MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131), генотипа С/С полиморфизма гена MTHFR 677 S>Т (rs1801133), генотипа А/А полиморфизма гена MTR 5P15.31 66 a> G (rs1801394) и генотипа А/А полиморфизма гена MTR 2756 A>G (rs1805087). Также, было подтверждено, что гомозиготный мутантный генотип G/G полиморфизма гена MTRR A66G rs1801394 является статистически вероятным фактором риска развития тяжелой формы КИ.

Анализ результатов 26 (32,5%) пациентов 2-й группы со средней степенью тяжести КИ показало, что у 23 пациентов был обнаружен неблагоприятный гетерозиготный генотип генов тромбофилии. Из них 13 неблагоприятных гетерозиготных генотипов А/С гена MTHFR A1298C (rs 1801131), 12 неблагоприятных гетерозиготных генотипов С/Т гена MTHFR C677T (rs 1801133), 16 неблагоприятных гетерозиготных генотипов А/Г гена MTR 5P15.31 66 A>G (rs1801394), 6 неблагоприятных гетерозиготных генотипов А/Г гена MTR 2756 A>G (rs1805087).

У 6 больных были обнаружены аномальный гетерозиготный генотип генов тромбофилии по 1 гену: 2 аномальных гетерозиготных генотипов А/С в гене MTHFR A1298C (rs 1801131), 1 неблагоприятный гетерозиготный С/Т генотип в гене MTHFR C677T (rs 1801133), 3 аномальных гетерозиготных генотипов А/Г в гене MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394). У 10 больных КИ был выявлен аномальный гетерозиготный генотип по 2 генам: у 4 больных в генах MTHFR A1298C (rs 1801131) и MTHFR C677T (rs 1801133), у 6 больных в генах MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) и MTR 2756 A>G (rs1805087). У 7 больных был выявлены аномальные генотипы в 3 генах: MTHFR A1298C (rs 1801131), MTHFR C677T (rs 1801133) и MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394). Количество гомоцистеина у больных КИ, у которых не обнаружены аномальный генотип генов тромбофилии, было в норме, в то

время как при выявлении неблагоприятного генотипа генов тромбофилии количество гомоцистеина был резко повышен (рис. 4).



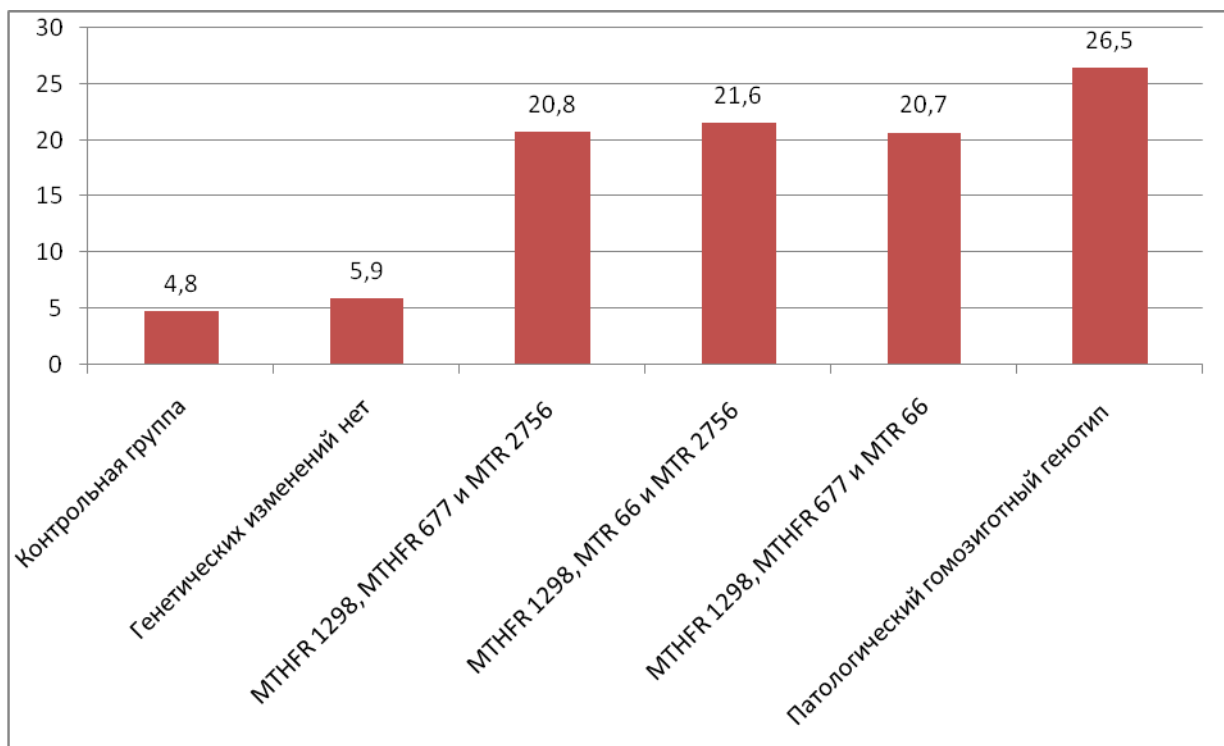
**Рис. 4. Гены тромбофилии и количество гомоцистеина во 2 группе, мкмоль/л.**

НГ-неблагоприятный генотип

Уровень гомоцистеина контрольной группы составил  $4,8 \pm 0,5$  мкмоль/л, у пациентов с КИ без неблагоприятного генотипа генов тромбофилии гомоцистеин был  $5,9 \pm 0,6$  мкмоль/л, у больных с 1 аномальным генотипом генов тромбофилии  $11,1 \pm 1,9$  мкмоль/л\*\*\*, с 2 аномальными генотипами генов тромбофилии  $16,1 \pm 2,1$  мкмоль/л\*\*\*, с 3 аномальными генотипами генов тромбофилии уровень гомоцистеина составил  $20,9 \pm 1,7$ \*\*\* мкмоль/л.

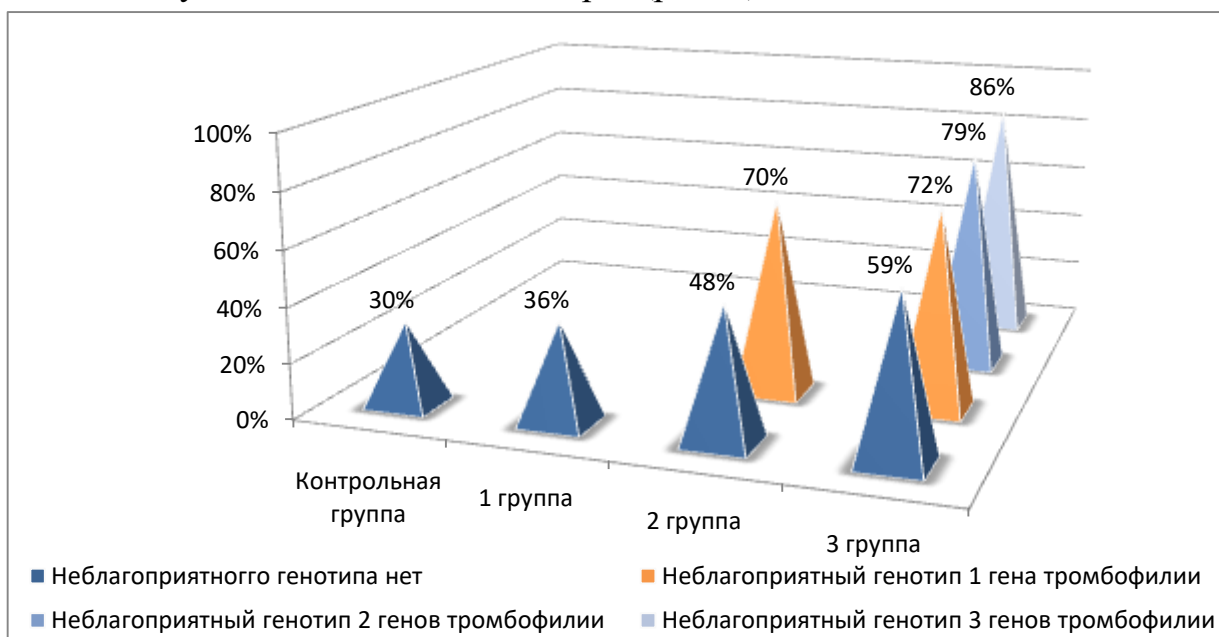
В 3 группе из 34 (42,5%) больных КИ тяжелой степени у 26 больных был выявлен неблагоприятный гомозиготный генотип, а у 8 больных неблагоприятный гетерозиготный генотип генов тромбофилии. Исследование количества гомоцистеина у данных больных показало, что имеется связь между количеством гомоцистеина и генетическими изменениями: у больных с аномальным гомозиготным генотипом гомоцистеина была намного выше (рис. 5).

Изучение адгезии тромбоцитов показало, что во всех группах адгезия тромбоцитов была повышена, но в группах с неблагоприятным генотипом генов тромбофилии этот показатель был резко увеличен. Анализ адгезивной функции тромбоцитов выявило, что при легкой степени КИ адгезия тромбоцитов была повышена на 20%, при КИ средней степени тяжести, у больных без неблагоприятного генотипа генов тромбофилии была повышена на 60%, а при обнаружении неблагоприятного гетерозиготного генотипа имелось повышение адгезии тромбоцитов в 2,3 раза.



**5-расм. Гены тромбофилии и количество гомоцистеина при КИ тяжелой степени, μмоль/л.**

У больных с тяжелой степенью КИ при выявлении неблагоприятного гетерозиготного генотипа 1 гена тромбофилии адгезия тромбоцитов была увеличена в 2,4 раза, при обнаружении аномального гетерозиготного генотипа 2 генов в 2,66 раз, а при гетерозиготном генотипе 3 генов адгезия тромбоцитов была повышена в 2,9 раз. Можно прийти к выводу, что при коронавирусной инфекции адгезивные свойства тромбоцитов повышены, а при обнаружении гетерозиготного полиморфизма генов тромбофилии этот показатель увеличивается до 2,4-2,9 раз (рис. 6).



**Рис. 6. Адгезия тромбоцитов и неблагоприятный гетерозиготный генотип генов тромбофилии при КИ.**

При анализе агрегационной функции тромбоцитов было выявлено, что самый сильный сдвиг был обнаружен при определении степени спонтанной агрегации тромбоцитов (ССА). При КИ легкой степени агрегация тромбоцитов достоверно не менялся, в то время как при КИ тяжелой степени, без изменений в генах тромбофилии СА был повышен в 2,6 раз, при выявлении гетерозиготного генотипа 1 гена тромбофилии в 6,3 раз, гетерозиготного генотипа 2 генов тромбофилии в 8,4 раз, гетерозиготного генотипа 3 генов тромбофилии в 13 раз. У больных с тяжелой степенью КИ без изменений в генах тромбофилии ССА был повышен в 4,4 раз, при выявлении гетерозиготного генотипа 3 генов тромбофилии в 15,2 раз, при обнаружении неблагоприятного гомозиготного генотипа генов тромбофилии в 19 раз (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Показатели агрегации тромбоцитов у больных КИ**

Группы	ССА, %	5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	МСА, Ед
Контрольная группа (n=20)	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
1 группа (n=100)	1,4 ± 0,1	48 ± 4,0	29 ± 2,6	35 ± 2,9
2 группа (n=150)	3,1 ± 0,3***	72 ± 5,2***	48 ± 3,1***	50 ± 4,5***
2 группа гетерозиготный генотип 1 гена	7,6 ± 0,5***	84 ± 7,4***	62 ± 5,2***	68 ± 4,8***
2 группа гетерозиготный генотип 2 генов	10,1 ± 1,6***	87 ± 7,6***	70 ± 5,9***	72 ± 5,9***
2 группа гетерозиготный генотип 3 генов	15,6 ± 1,4***	90 ± 8,1***	76 ± 7,2***	78 ± 7,5***
3 группа (n=150)	5,3 ± 0,6***	82 ± 7,3***	56 ± 4,5***	62 ± 4,5***
3 группа гетерозиготный генотип 3 генов	18,2 ± 1,3***	92 ± 8,8***	78 ± 6,7***	81 ± 7,3***
3 группа гомозиготный генотип	22,8 ± 1,8***	98 ± 8,6***	80 ± 7,1***	86 ± 7,8***

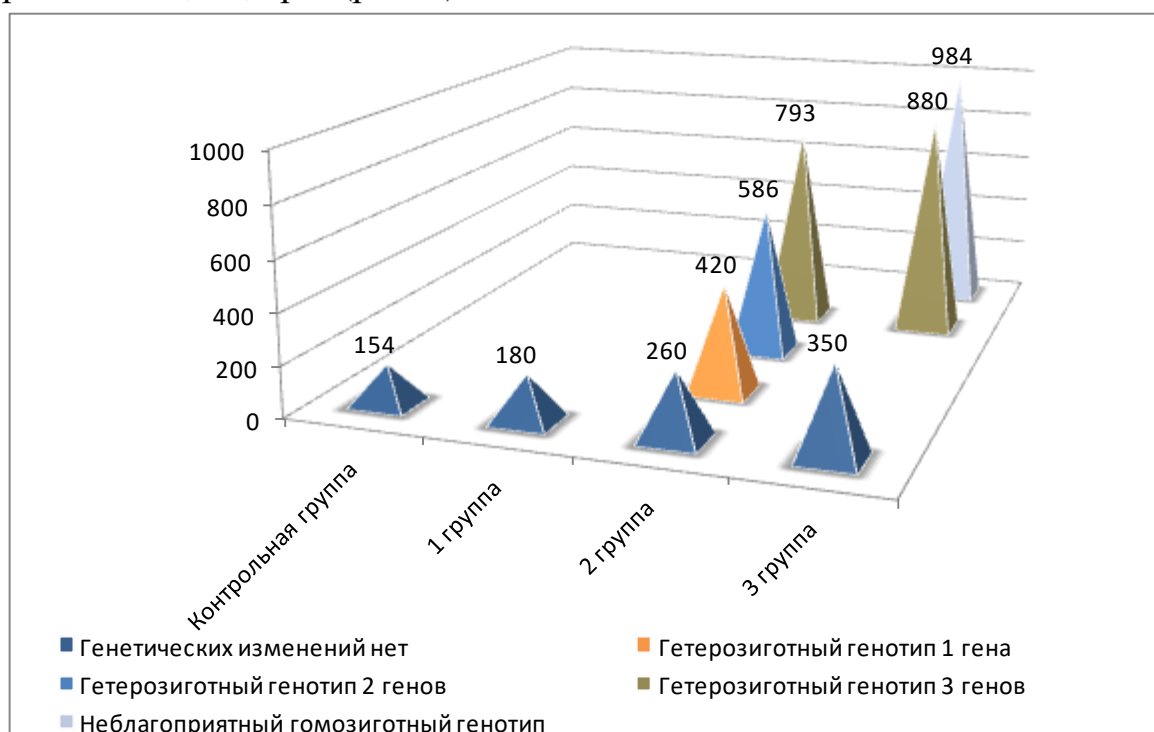
Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных группы, не имеющих генетические отклонения значимы (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

При анализе АЧТВ было выявлено, что в 1 группе достоверного изменения не было выявлено, во 2 группе у больных без изменений генов тромбофилии АЧТВ было укорочено на 25,6%, а при выявлении гетерозиготного генотипа генов тромбофилии АЧТВ уменьшилось на 41,5-60,8%, в 3 группе без изменений генов тромбофилии АЧТВ было укорочено в 1,65 раз, при выявлении гетерозиготного генотипа в 3 генах тромбофилии

почти в 3 раза и при обнаружении неблагоприятного гомозиготного генотипа в 3,4 раз. Это свидетельствовало о гиперкоагуляционных изменениях.

Исследования изменений фибриногена показали, что в 1 группе фибриноген был в норме, во 2 и 3 группах без патологии в генах тромбофилии был повышен на 58-80%, в то время как при обнаружении неблагоприятных генотипов генов тромбофилии этот показатель был увеличен в 2,0-3,4 раз.

Д-димер является продуктом распада тромбов и был резко увеличен у больных с КИ, особенно у больных с неблагоприятным генотипом генов тромбофилии. Изучение количества Д димера показало, что в 1 группе количество Д димера было в норме, а у больных 2 и 3 групп без генетических сдвигов генов тромбофилии был увеличен с 69% до 2,27 раз, при выявлении гетерозиготного генотипа в генах тромбофилии этот показатель был порвышен в 2,7-6,4 раз (рис. 7).

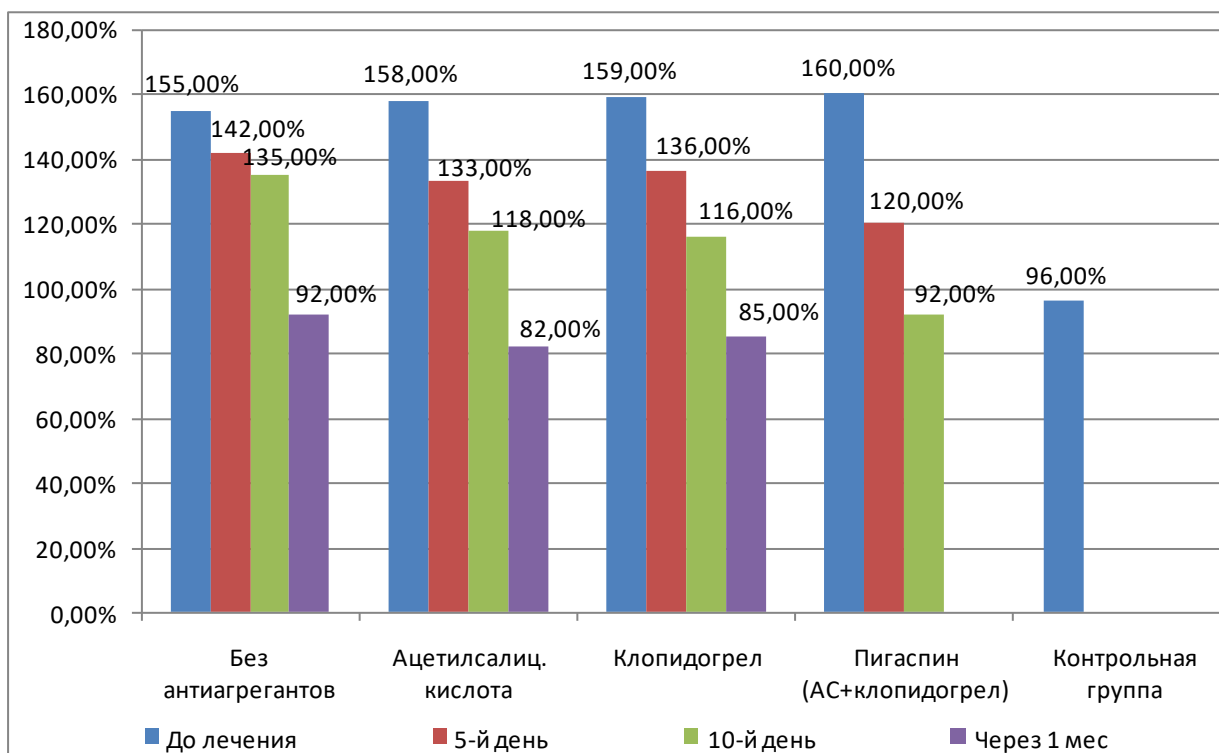


**Рис. 7. Д димер и неблагоприятные генотипы генов тромбофилии при КИ, (нг/мл).**

В 6-й главе диссертации “Совершенствование методов лечения нарушений гемостаза при коронавирусной инфекции” приведены оценка эффективности препаратов Пигаспин (75 мг ацетилсалицил кислота/75 мг клопидогрел), Ацетилсалициловая кислота и Клопидогрел при лечении гиперфункции тромбоцитов, эффективность антиагрегантной терапии у больных с неблагоприятными генотипами генов тромбофилии.

Включение в план лечения двухкомпонентного препарата Пигаспин привело к уменьшению фактора Виллебранда (фВ) до нормальных показателей. Если до лечения фВ был  $160 \pm 14\%^{***}$ , на 5 день этот показатель снизился до  $120 \pm 10\%^{*}$ , а на 10 день до  $92 \pm 8\%^{^^}$  (рис. 8).





**Рис. 8. Действие антиагрегантной терапии на фактор фон Виллебранда при КИ.**

Агрегация тромбоцитов больных, не получавших антиагрегантную терапию, не был смещен в положительную сторону (табл. 4).

**Таблица 4**

**Показатель агрегации тромбоцитов больных КИ, не получавших антиагрегантную терапию**

Показатели агрегации тромбоцитов	Контроль ная группа	До лечения	На фоне лечения		
			5-й день	10-й день	1 мес.
ССА, %	1,2±0,1	3,1±0,3***	3,0 ± 0,3***	2,9±0,3***	1,5±0,1 <sup>^^^</sup>
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	44±3,9	72±5,5***	70±5,2***	67±5,8**	47±3,8 <sup>^^^</sup>
2,5 мкг/мл АДФ - ИАД, %	26 ± 2,1	48±3,1***	46±4,0***	44±4,1***	32±2,8 <sup>^^^</sup>
МСА, Ед	32 ± 2,8	49 ± 4,5**	47 ± 4,1**	45±4,0*	35±3,2 <sup>^</sup>

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001);

<sup>^</sup>- различия относительно данных до лечения значимы (<sup>^</sup>-P<0,05; <sup>^^</sup>-P<0,01; <sup>^^^</sup> - P<0,001)

Применение Ацетилсалициловой кислоты и Клопидогрела привело к относительному улучшению показателей агрегации тромбоцитов (табл. 5 и 6).

**Таблица 5**

**Показатель агрегации тромбоцитов больных КИ, получавших  
Ацетилсалициловую кислоту**

Показатели агрегации тромбоцитов	Контрол. группа	До лечения	На фоне лечения		
			5-й день	10-й день	1 мес.
ССА, %	1,2±0,1	3,2±0,3***	2,7±0,2***	2,3±0,2***^	1,0±0,05^^^
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	44±3,9	73±5,5***	65±4,8**	56±4,1*^	35±3,2^^^
2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	26 ± 2,1	49±3,6***	40±3,5***	35±2,8*^^	22±1,9^^^
МСА, Ед	32 ± 2,8	50 ± 4,6***	45 ± 3,4**	39 ± 3,0^	28 ± 2,2^^^

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных до лечения значимы (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

**Таблица 6**

**Показатель агрегации тромбоцитов больных КИ, получавших  
Клопидогрел**

Показатели агрегации тромбоцитов	Контрол. группа	До лечения	На фоне лечения		
			5-й день	10-й день	1 мес.
ССА, %	1,2±0,1	3,1 ± 0,3***	2,6 ± 0,3***	2,2±0,2***^	1,0±0,1^^^
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	44±3,9	72±6,1***	64±4,8**	56±4,0*^c	33±3,9^^^
2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	26 ± 2,1	48±3,9***	38±3,4**	34±2,5*^^	23±1,6^^^
МСА, Ед	32 ± 2,8	50 ± 4,9**	42 ± 3,6*	36±2,7^	27±2,3^^^

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных до лечения значимы (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

Лечение Пигаспином приобретенной гиперфункции тромбоцитов с повышением агрегационной функции привело к самой эффективной коррекции гемостазиологических изменений (табл. 7).

**Таблица 7**

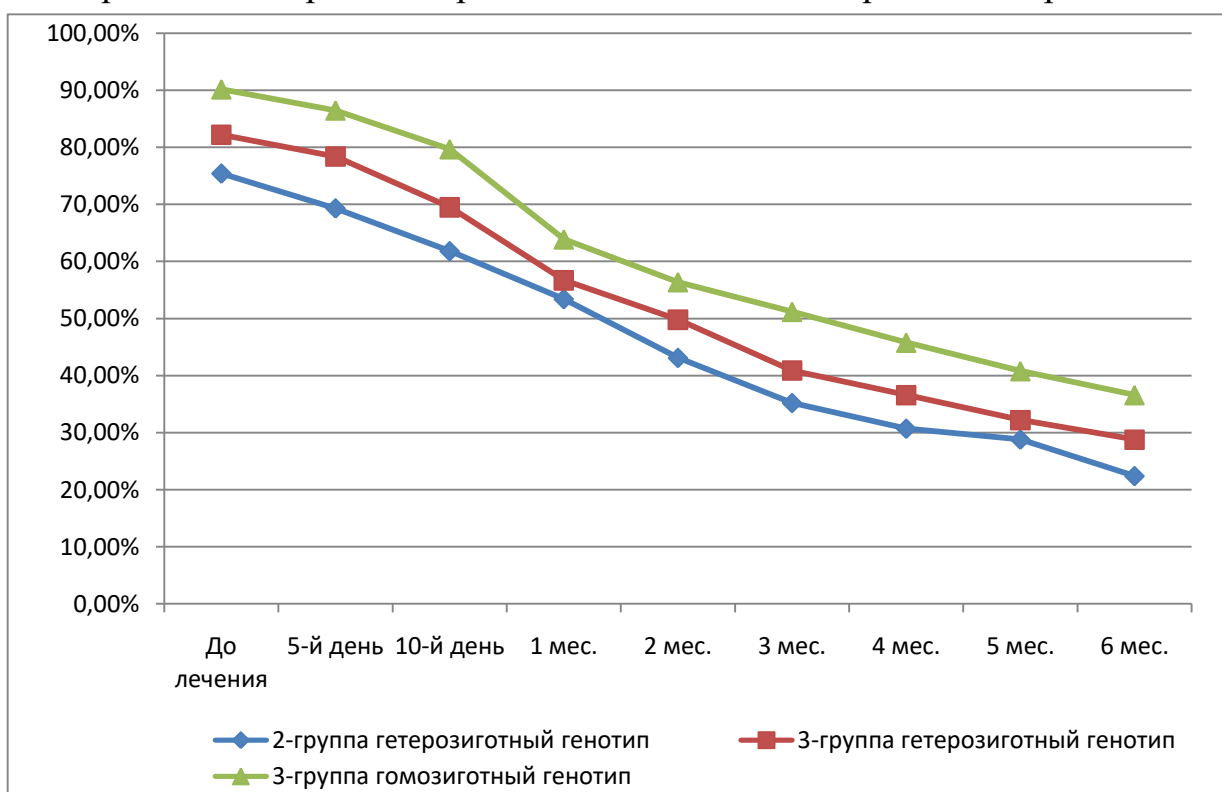
**Показатель агрегации тромбоцитов больных КИ, получавших Пигаспин**

Показатели агрегации тромбоцитов	Контрол. группа	До лечения	На фоне лечения	
			5-й день	10-й день
ССА, %	1,2 ± 0,1	3,2 ± 0,3***	2,4 ± 0,2***^	1,5 ± 0,2^^^
5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	44 ± 3,9	73 ± 6,6***	57 ± 4,0*^	46 ± 2,9^^^
2,5 мкг/мл АДФ -ИАД, %	26 ± 2,1	49 ± 4,0***	36±2,8***^	28 ± 1,9^^^
МСА, Ед	32 ± 2,8	50 ± 3,5***	41 ± 2,8*^	34 ± 2,1^^^

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\* - $P < 0,001$ ); ^- различия относительно данных до лечения значимы (^- $P < 0,05$ ; ^^ - $P < 0,01$ ; ^^ -  $P < 0,001$ )

Как видно из вышеприведенных таблиц, лечение Пигаспином намного эффективнее в отличие от лечения ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелем. При применении Пигаспина адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов нормализовались уже на 5-й день, в то время как лечение Ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелем привели к нормализации этих показателей только к 10-му дню.

Также проведена оценка эффективности антиагрегантной и антикоагулянтной терапии 54 больных КИ с неблагоприятными генотипами генов тромбофилии. Все больные принимали Пигаспин 75/75 мг 1 раз в день per os в течение 6 месяцев. Применение пигаспина по схеме лечения 23 больным 2 группы с гетерозиготным генотипом генов тромбофилии на 10-й день не привело к снижению адгезии тромбоцитов до нормальных показателей. У больных 2 и 3 групп средней и тяжелой степенью КИ, при обнаружении неблагоприятного генотипа генов тромбофилии эффективность антиагрегантной терапии с применением Пигаспина приведена в рис. 9.



**Рис. 9. Действие антиагрегантной терапии на адгезию тромбоцитов больных с неблагоприятным генотипом генов тромбофилии.**

Изменения гемостазиологических показателей больных 2 группы со средней степенью тяжести КИ, с гетерозиготным генотипом генов тромбофилии при лечении гиперфункции тромбоцитов Пигаспином приведены в таблице 8.

**Таблица 8**

**Показатели агрегации тромбоцитов при лечении Пигаспином больных 2 группы с гетерозиготным полиморфизмом генов тромбофилии**

Длительность лечения	СА, %	5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	МСА, Ед.
Контрольная группа	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
До лечения	11,1±0,9***	87 ± 7,5***	70 ± 5,1***	73±6,5***
5-й день	9,0 ± 0,8***	80 ± 6,2***	65 ± 5,0***	66±5,4***
10-й день	7,9 ± 0,6***^	74 ± 5,8***	61 ± 4,8***	59±5,0***
1 мес.	5,5±0,4***^^	62 ± 5,2**^	52 ± 4,2***^	48±3,9**^
2 мес.	4,0±0,3***^^	56 ± 4,3*^^	41 ± 3,6***^^	42±3,1*^^
3 мес.	2,5±0,2***^^	48 ± 4,1^^	30 ± 2,8^^	36 ± 2,8^^
4 мес.	1,8 ± 0,2*^^	41 ± 3,6^^	24 ± 2,2^^	30 ± 2,6^^
5 мес.	1,3 ± 0,1^^	32 ± 3,1^^	20 ± 1,8^^	26 ± 2,1^^
6 мес.	0,8 ± 0,1^^	28 ± 2,1^^	17 ± 1,1^^	20 ± 1,8^^

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных до лечения значимы (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^ - P<0,001)

Эффективность антиагрегантной терапии у больных с тяжелой степенью КИ, при выявлении гетерозиготного генотипа в 3 генах тромбофилии привело к нормализации показателей агрегации только к 4 месяцу (табл. 9).

**Таблица 9**

**Показатели агрегации тромбоцитов при лечении Пигаспином больных 3 группы с гетерозиготным полиморфизмом генов тромбофилии**

Длительность лечения	СА, %	5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	МСА, Ед.
Контрольная группа	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
До лечения	18,2 ± 1,5***	92 ± 8,8***	78 ± 6,7***	81 ± 7,3***
5-й день	16,0 ± 1,3***	86 ± 6,9***	72 ± 5,5***	75±6,6***
10-й день	14,5 ± 1,2***	80 ± 6,4***	66 ± 5,2***	70±5,9***
1 мес.	10,2±0,8***^^	69 ± 5,5**^	59 ± 4,5***^	62±3,9***^
2 мес.	5,9±0,4***^^	60 ± 5,1*^	50 ± 4,3***^	54±4,7**^
3 мес.	3,6±0,2***^^	54 ± 4,3^^	41 ± 3,6**^^	42±3,6*^^
4 мес.	2,2±0,2***^^	44 ± 3,8^^	30 ± 2,7^^	35 ± 3,3^^
5 мес.	1,4 ± 0,1^^	40 ± 3,8^^	24 ± 2,1^^	30 ± 2,8^^
6 мес.	1,1 ± 0,1^^	36 ± 2,9^^	20 ± 1,6^^	26 ± 1,9^^

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных до лечения значимы (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^ - P<0,001)

Эффективность от антиагрегантной терапии больных 3 группы с тяжелой степенью КИ и гомозиготной мутацией генов тромбофилии наблюдался только к 5-му месяцу. При отмене препарата наблюдался повторное повышение агрегации тромбоцитов, поэтому этим больным было рекомендовано дальнейший прием антиагрегантов (табл. 10).

**Таблица 10**

**Показатели агрегации тромбоцитов при лечении Пигаспином больных 3 группы с гомозиготной мутацией генов тромбофилии**

Длительность лечения	ССА, %	5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	2,5 мкг/мл АДФ-ИАД, %	МСА, Ед.
<b>Контрольная группа</b>	1,2 ± 0,1	44 ± 3,9	26 ± 2,1	32 ± 2,8
<b>До лечения</b>	22,8 ± 1,8***	98 ± 8,6***	80 ± 7,1***	86 ± 7,8***
<b>5-й день</b>	20,0 ± 1,8***	90 ± 8,2***	75 ± 6,8***	81 ± 7,8***
<b>10-й день</b>	18,5 ± 1,7***	85 ± 7,3***	71 ± 5,9***	76 ± 6,6***
<b>1 мес.</b>	12,4 ± 1,1*** <sup>^^</sup>	73 ± 6,5*** <sup>^</sup>	60 ± 5,7*** <sup>^</sup>	69 ± 5,8***
<b>2 мес.</b>	7,5 ± 0,6*** <sup>^^</sup>	66 ± 5,9*** <sup>^</sup>	53 ± 4,5*** <sup>^</sup>	61 ± 5,5*** <sup>^</sup>
<b>3 мес.</b>	5,1 ± 0,4*** <sup>^^</sup>	59 ± 4,7*** <sup>^^</sup>	44 ± 4,2*** <sup>^^</sup>	54 ± 4,4*** <sup>^^</sup>
<b>4 мес.</b>	3,4 ± 0,3*** <sup>^^</sup>	50 ± 4,5 <sup>^^</sup>	35 ± 3,1*** <sup>^^</sup>	42 ± 3,9 <sup>^^</sup>
<b>5 мес.</b>	2,1 ± 0,2*** <sup>^^</sup>	44 ± 4,1 <sup>^^</sup>	26 ± 2,4 <sup>^^</sup>	34 ± 3,1 <sup>^^</sup>
<b>6 мес.</b>	1,2 ± 0,1 <sup>^^</sup>	39 ± 3,3 <sup>^^</sup>	22 ± 2,1 <sup>^^</sup>	29 ± 2,2 <sup>^^</sup>

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных до лечения значимы (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

Можно делать вывод, что при коронавирусной инфекции адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов повышена, а при обнаружении неблагоприятного генотипа генов тромбофилии эти показатели резко увеличиваются. При лечении Пигаспином больных средней степени тяжести КИ только к 2-3 месяцу наблюдается нормализация адгезии и агрегации тромбоцитов больных, а при тяжелой степени КИ эффективность от лечения наблюдается на 3-5 месяцы, но при отмене препарата наблюдается сдвиг гемостазиологических показателей обратно в сторону гиперкоагуляции. По этому поводу рекомендуется принимать препарат долго.

## ВЫВОДЫ

По проведенным научным исследованиям диссертации доктора медицинских наук (DSc) “Патология системы гемостаза у больных коронавирусной инфекцией, клиничко-лабораторная диагностика и совершенствование путей коррекции” были сделаны следующие выводы:

1. По мере нарастания степени тяжести КИ тромбозы, тромбофлебит, парестезии и другие признаки тромбозов встречаются чаще, 45% летальных исходов КИ бывают из-за тромботических осложнений. Из них 28%

составляет тромбоэмболия легочной артерии, 25% тромбоз глубоких вен, 22% инфаркт миокарда, 15% острые нарушения мозгового кровообращения и 10% другие тромботические осложнения.

2. Было обнаружено, что при легкой степени КИ функция тромбоцитов была в норме, в то время как при КИ средней и тяжелой степени агрегация тромбоцитов была повышена на 39-54%, а адгезивная способность тромбоцитов была увеличена на 60-98%.

3. Енгил даража КИ билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ишончли ўзгармади, бироқ ўрта оғир ва оғир даражали КИда ФКТВ 26 - 40% га, га қисқариши, фибриноген 37,4 - 58,6% га ошганлиги аниқланди. Д-димер 1-гурухда меъёрда бўлса, 2-гурухда 1 баробар, 3-гурухда эса 2 баробардан кўп ошганлиги аниқланди. Д-димер в 1 группе был в норме, во 2 группе был повышен в 1,7 раза, в 3 группе более чем в 2 раза.

4. Лечение повышенной агрегационной и адгезивной способностей тромбоцитов комбинацией 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 75 мг клопидогрела при КИ, в отличие от стандартной терапии, привело к самой эффективной коррекции гемостазиологических изменений и нормализации функции тромбоцитов уже на 5-й день.

5. При развитии легкой степени КИ значение опасных генетических генотипов, вызывающих риск тромбофилии не обнаружено. При тяжелой и крайне тяжелой степени КИ встречаемость неблагоприятных генотипов полиморфизма генов КИда MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131), MTHFR 677 S>T (rs1801133), MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394), MTR 2756 A>G (rs1805087) было достоверно высокой.

6. Гомозиготная мутация генов тромбофилии встречался только у больных с тяжелой степенью КИ и основное превосходство имело гомозиготный G/G генотип гена тромбофилии MTR 5p15.31 66 A>G (rs1801394) у 23 (67,65%) больных.

7. У больных с коронавирусной инфекцией без генетической предрасположенности к тромбофилии уровень гомоцистеина был в норме, в то время как при обнаружении гетерозиготного генотипа генов тромбофилии уровень гомоцистеина был выше в 3,0-4,4 раза, а при обнаружении гомозиготной мутации выше в 5,6 раз.

8. При выявлении неблагоприятного генотипа генов тромбофилии у больных с КИ наблюдается увеличение адгезивной способности тромбоцитов в 2,3-2,6 раз, а индуцированной агрегационной способности тромбоцитов более чем в 1,9-2,5 раза, а спонтанной агрегации тромбоцитов в 6,3 – 19 раз.

9. Проведенные исследования показали, что если количество Д-димера в группе больных с легкой степенью КИ было в пределах нормы, то при обнаружении неблагоприятного генотипа полиморфизма генов тромбофилии у больных КИ этот показатель резко увеличивался в 2,73 – 4,44 раз.

10. Нарушение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов зависит от степени тяжести заболевания и от генетических изменений. При выявлении неблагоприятного гетерозиготного генотипа полиморфизма генов

тромбофилии лечение комбинацией 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 75 мг клопидогрела при КИ средней степени тяжести привело к улучшению показателей адгезии и агрегации тромбоцитов только к 2-3 месяцу, а при выявлении неблагоприятного гомозиготного генотипа полиморфизма генов тромбофилии у больных тяжелой и крайне тяжелой степени КИ эффект от лечения наблюдался к 3-4 месяцу.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC  
COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE  
OF DOCTOR OF SCIENCE AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**  

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KURBONOVA ZUMRAD CHUTBAEVNA**

**PATHOLOGY OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH  
CORONAVIRUS INFECTION, CLINICAL LABORATORY DIAGNOS-  
TICS AND IMPROVEMENT OF CORRECTION METHODS**

**14.00.29- Hematology and transfusiology  
14.00.25 – Clinic–laboratory va functional diagnostics**

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

**Tashkent-2023**



**This dissertation of DSc has been registered with the number B2022.2.DSc/Tib721 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan**

The dissertation has been prepared at Tashkent medical academy

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council and on the website of «Ziyonet» information and educational portal.

**Scientific supervisor:**

**Babadjanova Shoirra Agzamovna**  
doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Maxmudova Aziza Djumanovna**  
doctor of medical sciences, professor

**Aripov Orifjon Abdumalikovich**  
doctor of medical sciences, professor

**Tadjiev Botir Mirxashimovich**  
doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:**

**Bukhara state medical institute**

The defence of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 on award of scientific degrees at Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, street Farabiy 2. tel/fax: (+99878) 150-78-25).

Dissertation is available in Information and Resource center of Tashkent medical academy (registered № \_\_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Farobi street, 2. Tashkent medical academy, 2-training building «B» wing, 1-floor, 7-cabinet. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year.  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2023 year).

**A.G.Gadaev**

Chairman one-time scientific council  
based on the scientific council on award of  
scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**D.A.Nabieva**

Scientific secretary one-time scientific  
council based on of scientific council on award of  
scientific degree of doctor of sciences, MD, dotsent

**A.N.Aripov**

Chairman scientific seminar under one-time  
scientific council based on scientific council on award  
of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The purpose of research:** to study changes of coagulation, vascular–thrombocytic hemostasis and genetic markers of hypercoagulability in patients with coronavirus infection, to improve the ways of correction.

**The object of research:** 400 patients with mild, moderately and severe degree of coronavirus infection, treated in Zangiota infectious Diseases Hospital No. 2 in 2021.

**The subject of the study** was venous blood samples.

**The scientific novelty** of research is following:

it was found that thrombosis, needle thrombosis during venipuncture, thrombophlebitis, paresthesia and other clinical signs characteristic of thrombosis are observed more as the severity of the disease of coronavirus infection increases, are more pronounced and 45% of cases of mortality are associated with thrombotic complications, including pulmonary embolism in 28% of cases, deep vein thrombosis in 25% of cases, myocardial infarction in 22% of cases, acute cerebral circulatory disorders in 15% of cases and other thrombotic complications in 10% of cases;

it has been proved that platelet activity has not significantly changed in patients with mild coronavirus infection, while with moderate and severe coronavirus infection, platelet aggregation function increases by 39-54%, and adhesion function increases by 60-98%;

it was shown that the indicators of coagulation hemostasis in patients with mild coronavirus infection did not significantly change, but a shortening of the active partial thromboplastin time by 26-40%, prothrombin time by 21-30%, thrombin time by 22.3-45.2%, an increase in fibrinogen by 37.4-58.6%, D-dimer by 1.6-2.2 times;

it is proved that treatment with a combination of acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg and clopidogrel at a dose of 75 mg with an increase in platelet aggregation activity, unlike standard therapy, leads to the most effective correction of hemostasiological changes and normalization of adhesion and aggregation properties of platelets within the first 5 days;

it was established for the first time that the protective-protective or inductive role of alleles and genotypes of polymorphism of the genes MTHFR A1298C (rs 1801-131), MTHFR C677T (rs 1801-133), MTRR a66g (rs1801-394) and MTR a2756g (rs 18050-87) were not confirmed in mild coronavirus infection. In moderate to severe coronavirus infection, the unfavorable genotype of polymorphism of the genes MTHFR 677 S>T (rs1801133), MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131) and MTR 5P15.31 66 a> G (rs1801394) was significantly higher, which proved the presence of the inducing effect of thrombophilia of these genes;

for the first time, it was found that in patients with coronavirus infection, in the absence of a genetic predisposition to thrombophilia, the level of homocysteine was within the normal range, while when a heterozygous genotype of thrombophilia genes was detected, the level of homocysteine was 3.0-4.4 times

higher, and when a homozygous mutation was detected, 5.6 times higher, resulting in platelet adhesion it increased 2.3-2.6 times, and aggregation - 1.9 times.- 2.5 times;

it is proved for the first time that violations of platelet adhesion and aggregation depend on the severity of the disease and genetic predisposition to thrombosis. When prescribing a combination of 75 mg of acetylsalicylic acid and 75 mg of clopidogrel for coronavirus infection of moderate and severe degree and a heterozygous genotype of thrombophilia genes, antiplatelet therapy was effective after 2-3 months, and in the presence of a homozygous mutation, the effectiveness was manifested after 3-4 months.

**The implementation of the research results:**

The results of comprehensive study of features of hemostasis system disorder in coronavirus infection, changes in hemostasis in patients diagnosed with an unpleasant genotype of thrombophilia genes and scientific results obtained to increase the effectiveness of their treatment were applied to the clinical practice of Zangiota infectious Diseases Hospital No.1 and Kashkadarya regional infectious diseases hospital (act of the implementation № 8H-3/5/3 from 03.10.2022).

**The structure and volume of the thesis.** The dissertation consists of introduction, six chapters, conclusion and a list of used literature. The volume of the thesis is 183 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Inoyatova F.Kh., Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. Relationship between MTHFR gene rs1801133 and rs1801131 polymorphisms with disease severity of COVID-19 and homocystein levels in uzbek patients // Journal of Pharmaceutical Negative Results, 2022, Vol.13, Special Issue 1, P.1879-1988. DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S01.225 (SCOPUS).

2. Inoyatova F.Kh., Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. Relationship of polymorphisms of MTR gene rs1805087, MTRR gene rs1801394 to homocystein concentration and COVID-19 severity in uzbek patients //Neuroquantology, 2022, Vol. 20, Issue 12, P. 2061-2075. DOI: 10.14704/NQ.2022.20.12.NQ77180 (SCOPUS).

3. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Muminov O.A. Лабораторный мониторинг патологии коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 //Nazariy va klinik tibbiyot, 2021, - №5 – В. 149-151 (14.00.00. №3).

4. Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch., Muminov O.A. Частота тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией //Nazariy va klinik tibbiyot, 2021, - №5 – В. 146-149 (14.00.00. №3).

5. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Mirazimov D.B., Muminov O.A. Характеристика функции тромбоцитов при COVID-19 //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2021. - №1 - В. 34-36 (14.00.00. №13).

6. Babadjanov A.S., Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch., Mirazimov D.B. Анализ частоты и структуры тромбоэмболических осложнений и состояния гемокоагуляции у больных COVID-19 //Infeksiya, immunitet, farmakologiya, 2021. - №1 - В. 31-34 (14.00.00. №15).

7. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Characteristics of Coagulation hemostasis in Corona Virus Infection // Jungapur Journal of Microbiology, 2022, Vol.15, No.2, P 453-460 (SCOPUS).

8. Kurbonova Z.Ch., Xo'shboqova G.O', Alimova U.O. COVID-19 bo'lgan bemorlarda qon ko'rsatkichlari //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2021. - №1 - В. 31-33 (14.00.00. №13).

9. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A. Коронавирус инфекциясида гемостаз ўзгаришларини даволаш усуллари //Tibbiyotda yangi kun, 2022. – №2 (40). – В. 70-75 (14.00.00. №22).

10. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A. Гиперкоагуляцион синдромда тромбофилия генлари полиморфизмининг ахамияти //Tibbiyotda yangi kun, 2022. – №1 (39). – В. 96-100 (14.00.00. №22).

11. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Коронавирус инфекциясида гиперкоагуляцион синдромда тромбофилия генлари полиморфизмининг прогностик ахамияти //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2022. – Махсус сон. - В. 140-144 (14.00.00. №13).

12. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A. Коронавирус инфекциясида томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз патологияси (адабиётлар шарҳи) //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2022. – Махсус сон. - В. 145-147 (14.00.00. №13).

13. Kurbonova Z.Ch., Muminov O.A. COVID-19 этиологияси ва патогенези тўғрисидаги замонавий талқин (адабиётлар шарҳи) //Nazariy va klinik tibbiyot, 2022, - №5 – В. 84-86 (14.00.00. №3).

14. Kurbonova Z.Ch., Muminov O.A. Коронавирус инфекцияси клиник хусусиятлари (адабиётлар шарҳи) //Nazariy va klinik tibbiyot, 2022. - №5 – В. 87-89 (14.00.00. №3).

15. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Коронавирус инфекциясида антиагрегант терапия самарадорлигини баҳолаш // O‘zbekiston farmatsevtik xabarnomasi, 2022. - №4. –В. 48-53 (14.00.00. №6).

16. Kurbonova Z.Ch. Коронавирус инфекциясида томир-тромбоцитар гемостаз патологияси // Pediatriya, 2022. - №4. – В. 121-124 (14.00.00. №16).

17. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A. Коронавирус инфекцияси клиник хусусиятларини баҳолаш //O‘zbekiston vrachlar assotsiatsiyasining byulleteni, 2022. - №4 (109). – В. 65-69 (14.00.00. №17).

18. Inoyatova F.X., Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида, касалликнинг оғирлик даражаси ва гомоцистеин концентрациясига MTR гени rs1805087, MTRR гени rs1801394 полиморфизмларининг боғлиқлиги // O‘zbekistonda fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali, 2022. - № 13. – В. 208-227 (23. Scientific Journal Impact Factor Sjifactor <http://sjifactor.com/passport.php?id=22361>).

19. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Serdal Korkmaz, Muminov O.A., Khushbokova G.U. Blood measures in patients with COVID-19 //Spectrum journal of innovation, reforms and development, 2023. – Vol. 13. – P. 118-124 (23. Scientific Journal Impact Factor Sjifactor <http://sjird.journalspark.org/index.php/sjird/index>).

20. Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. Pathology Of Vascular-Platelet And Coagulation Hemostasis In Coronavirus Infection (Literature Review) // Eurasian Medical Research Periodical, 2022. – Vol.14. – P. 149-156 (12. Index Copernicus. 14. ResearchBib. 23. Scientific Journal Impact Factor).

21. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A. Prognostic significance of Thrombophilia Gene Polimorfizm in COVID-19 // Eurasian Medical Research periodical, 2023. – Vol. 17. – P. 61-68 (12. Index Copernicus. 14. ResearchBib. 23. Scientific Journal Impact Factor <https://geniusjournals.org/index.php/emrp>).

22. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A., Inoyatova F.Kh., Filiz Erdogan, Sayfutdinova Z.A., Tojiboyeva D.A. Assosiation between Polymorphisms of Mtr Gene Rs1805087 and Coronavirus Infection // Global Scientific review, 2023. – Vol. 14. – P. 96-103 68 (12. Index Copernicus. 14. ResearchBib. 23. Scientific Journal Impact Factor <http://scientificreview.com/index.php/gsr>).

23. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh. A. Koronavirus infeksiyasida trombofiliya genlari o‘zgarishlarining gemostaz tizimiga ta’siri // Amaliy va tib-

biyot fanlar iilmiy jurnali, 2023. - №2. – В. 246-253 (12. Index Copernicus. 14. ResearchBib. 23. Scientific Journal Impact Factor).

## II бўлим (II часть; II part)

24. Иноятова Ф.Х., Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида, гемостази бузилиш даражаси ва MTHFR гени rs1801133 ва rs1801131 полиморфизмлари ўртасида боғлиқлик. // Педагог. -2021. -№3. –Б. 564-579.

25. Иноятова Ф.Х., Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида, касалликнинг оғирлик даражаси ва гомоцистеин концентрациясига MTR гени rs1805087, MTRR гени rs1801394 полиморфизмларининг боғлиқлиги // Ўзбекистонда фанлараро инновациялар ва илмий тадқиқотлар журналы. –2022. -№13. –В. 208-227.

26. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А., Тожибоева Д.А. Ретроспективный анализ показателей крови у больных коронавирусной инфекцией // Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины, материалы международной научно-практической конференции. – Самарканд, 2021. - С.30-31.

27. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Патология коагуляционного гемостаза при циррозе печени и COVID-19 // “Ёш олимлар кунлари конференция маълумотлари”, Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент, 2021. - Б. 15-16.

28. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Лабораторная диагностика патологии гемостаза у больных коронавирусной инфекцией // V Международная научно-практическая конференция «Научно-исследовательская лаборатория: итоги и перспективы», Россия, Курск, 2022 г. – С. 76-77.

29. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида гемостаз патологиясини лаборатор таъхислаш ва даволаш: услубий тавсиянома. – Toshkent. 2022. – “Тошкент тиббиёт академияси” нашриёти. 20 б.

30. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида тромбофилия генлари полиморфизмини лаборатор таъхислаш: услубий тавсиянома. – Toshkent. 2022. – “Тошкент тиббиёт академияси” нашриёти. 19 б.

31. Курбонова З. Ч, Бабаджанова Ш.А Коронавирус инфекциясида тромбоцитар гемостаз бузилишининг лаборатор диагностикаси // Замонавий клиник лаборатор таъхиси долзарб муаммолари. 2022. – В.127-129.

32. Курбонова З. Ч, Бабаджанова Ш.А. COVID – 19 да антиагрегант терапия самардорлигини баҳолаш // Замонавий клиник лаборатор таъхиси долзарб муаммолари. – 2022. – В.129-131.

33. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Оценка эффективности антиагрегантной терапии при коронавирусной инфекции // Pedagogical sciences and teaching methods. -2022. - №17. –С. 120-122.

34. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида коагуляцион гемостаз бузилишининг лаборатор диагностикаси // Замоновий тиббиётда клиник лаборатор инновацияларнинг ахамияти. – 2022. - №1. – Б. 125-127.

35. Курбонова З.Ч. Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А., Тожибоева Д.А., Ходжаниязова Д.М., Хушбокова Г.У Ретроспективный анализ показателей крови у больных коронавирусной инфекцией // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. - №1. – С. 30.

36. Саидов А.Б., Курбонова З.Ч., Тургунова З.Т., Исомиддинова Н.К. Оценка коагуляционного гемостаза при COVID-19 // Ёш олимлар кунлари конференция маълумотлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент, 2021. - В. 53.

37. Саидов А.Б., Курбонова З.Ч., Тургунова З.Т. COVID-19 bilan kasallanganlarda tromboz kelib chiqishi ko'rsatkichlarini baholash // Polish Science Journal. – 2021. - № 4 (37). -P.137-139.

38. Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch., Khushbokova G.U. Retrospective analysis of blood indicators in patients with coronavirus infection //International conference on medicine and health sciences venice. Venice, Italy, 2021. – P. 22-23

39. Kurbonova Z.Ch., Alimova U. O., Akbarova O`A. Shoshilich holatlarda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda laborator ko'rsatkichlar dinamikasining retrospektiv tahlili //«Materials of International student's conference: Digitalization is the future of medicine»: to'plami, Toshkent, 2021. – В. 383-385.

40. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Koronavirus infeksiyasida trombofiliya genlari o'zgarishlarining gemostaz tizimiga ta'siri // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. 2023. №2. С. 246-253.

41. Saidov A.B., Kurbonova Z.Ch., Turgunova Z.T., Isomiddinova N.Q. COVID-19 da tromboz kelib chiqish omillari //“Инновационное развитие науки и образования” сборник научных трудов, Респ. Казахстан, Павлодар, 2021. – С. 11-12.

42. Saidov A.B., Kurbonova Z.Ch., Turgunova Z.T., Isomiddinova N.Q. COVID-19 da koagulyatsion gemostazni baholash // “Biofizika va biokimyo muammolari” ilmiy konferentsiya materiallari, Toshkent, 2021. – В. 24-25.

43. Saidov A.B., Kurbonova Z.Ch., Bobojonov A.M., Isomiddinova N.Q. COVID-19 da trombofiliya holati laborator diagnostikasi //“Biofizika va biokimyo muammolari” ilmiy konferentsiya materiallari, Toshkent, 2021. – В. 25.