

**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., Акиньшина 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, тромбоз флебит, 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 инфекция система гемостаз патология сини лаборатор таххислаш 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 инфекция система гемостаз патология сини лаборатор таххислаш 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.

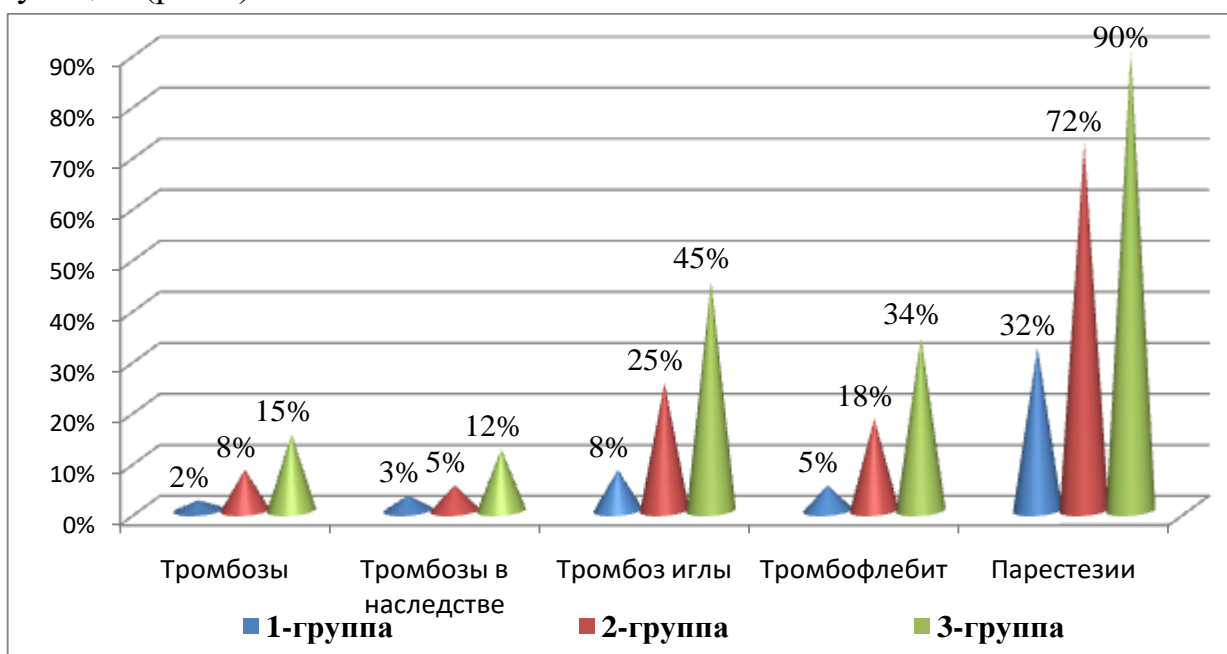
При установлении степени тяжести КИ учитывались клинические признаки (повышение температуры, количество дыхания, количество сердечных сокращений), сатурация крови кислородом, лабораторные показатели, данные компьютерной томографии грудной клетки. Также изучались жалобы пациента (кашель, повышение температуры, 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

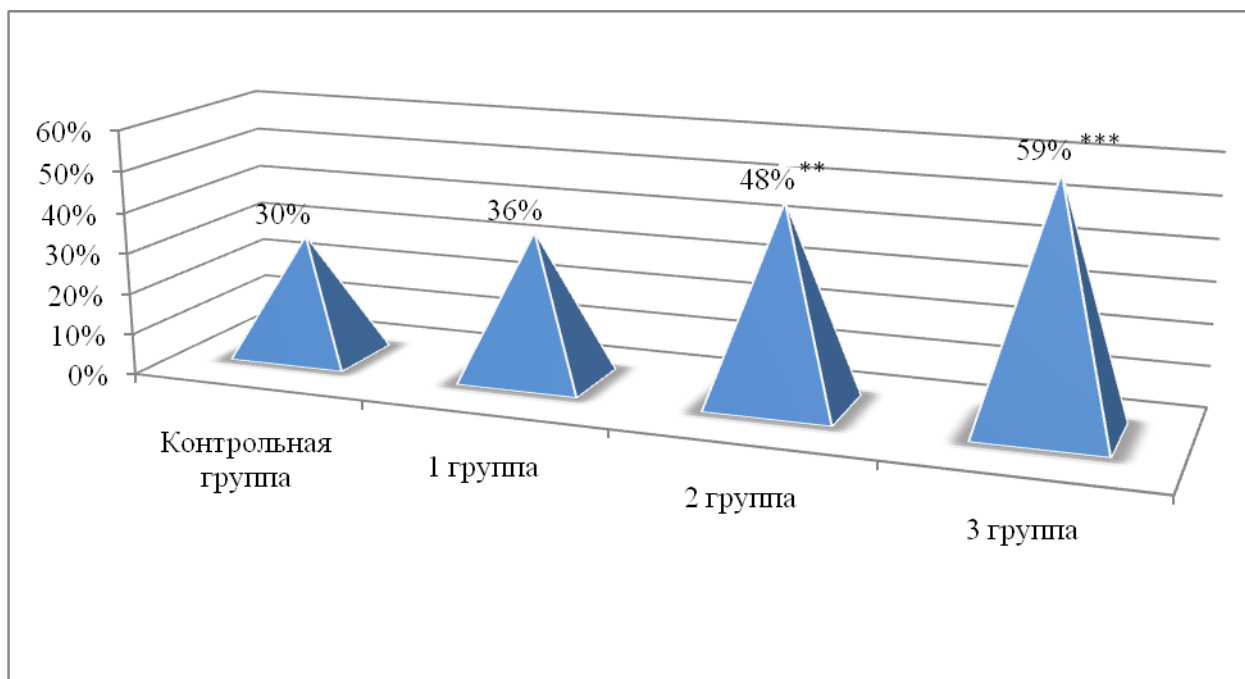
в анамнезе, у 5 (5%) был тромбоз иглы в месте венопункции и у 1 (1%) был тромбофлебит в месте пункции. Во 2-й группе у 8% пациентов была выявлена предрасположенность к тромбозу у близких родственников, у 5% пациентов был тромбоз в анамнезе, у 20% был тромбоз иглы в месте пункции и у 4% наблюдалось развитие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

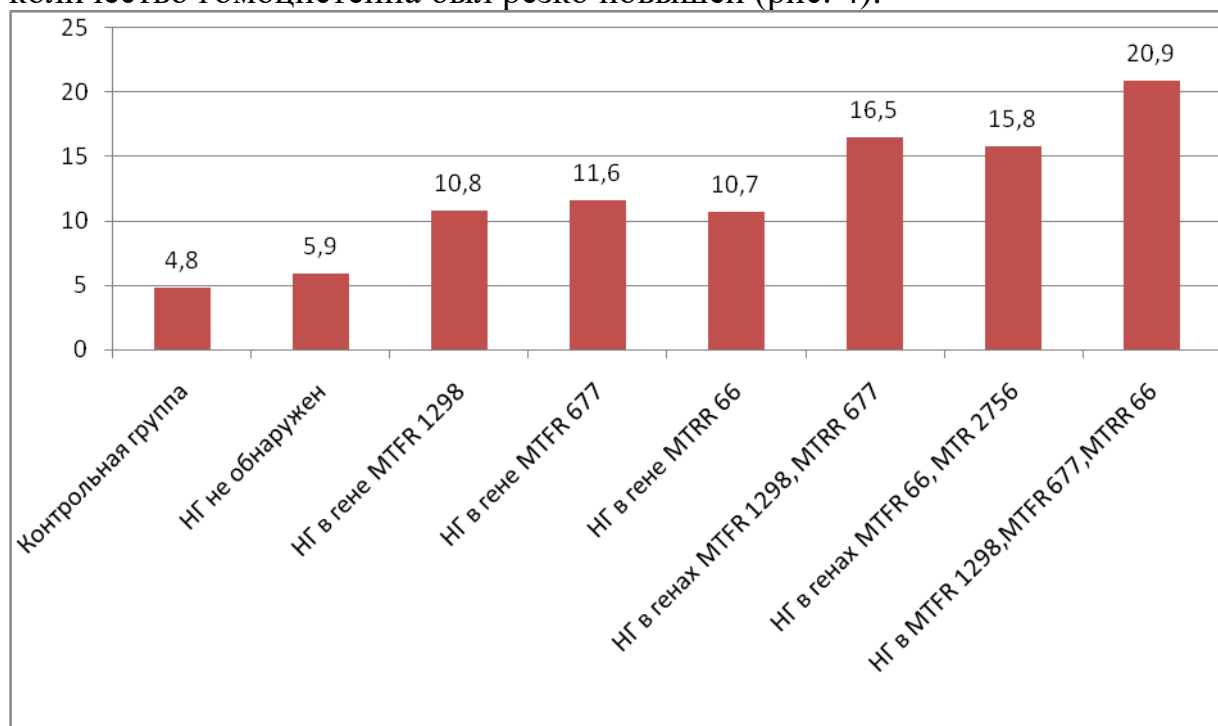
При тяжелой и крайне тяжелой степени коронавирусной инфекции гетерозиготный генотип А/С полиморфизма гена MTHFR 1p36.22 1298 A>S (rs1801131), гетерозиготный генотип С/Т полиморфизма гена MTHFR 677 S>Т (rs1801133), и гетерозиготный генотип А/Г полиморфизма гена MTR 5P15.31 66 a> G (rs1801394), гетерозиготный 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).



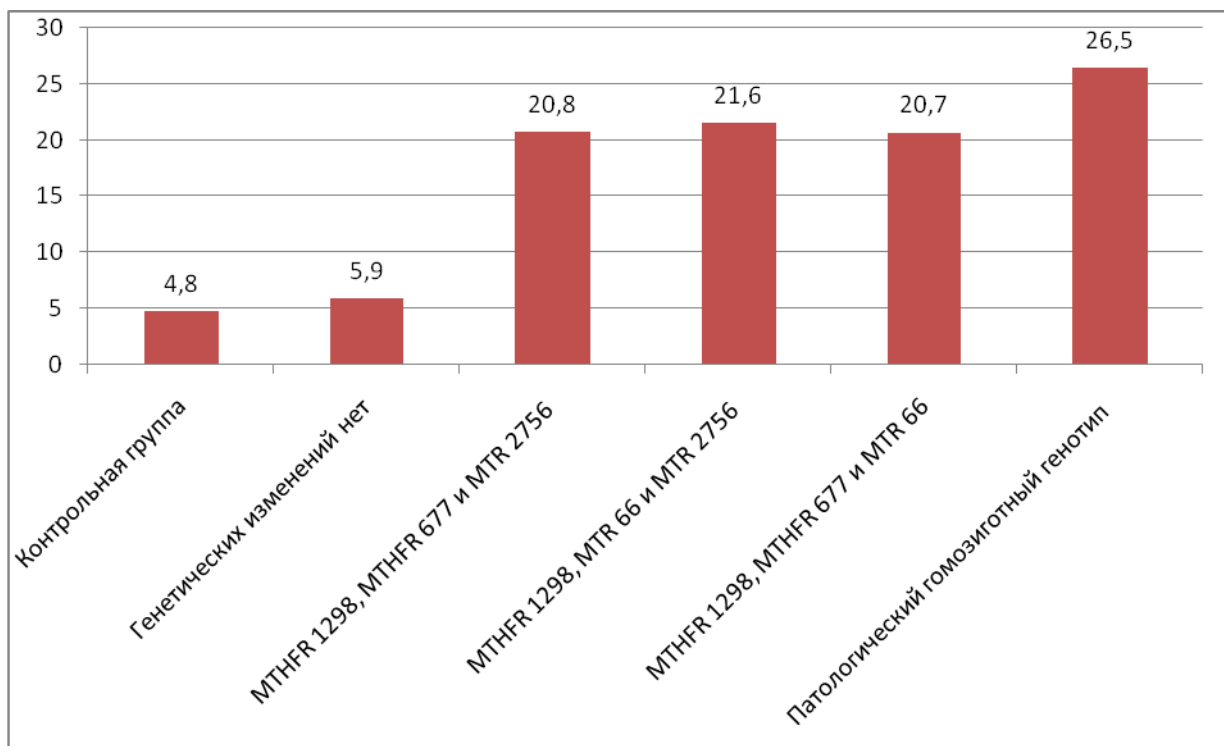
**Рис. 4. Гены тромбофилии и количество гомоцистеина во 2 группе, мкмоль/л.**

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.

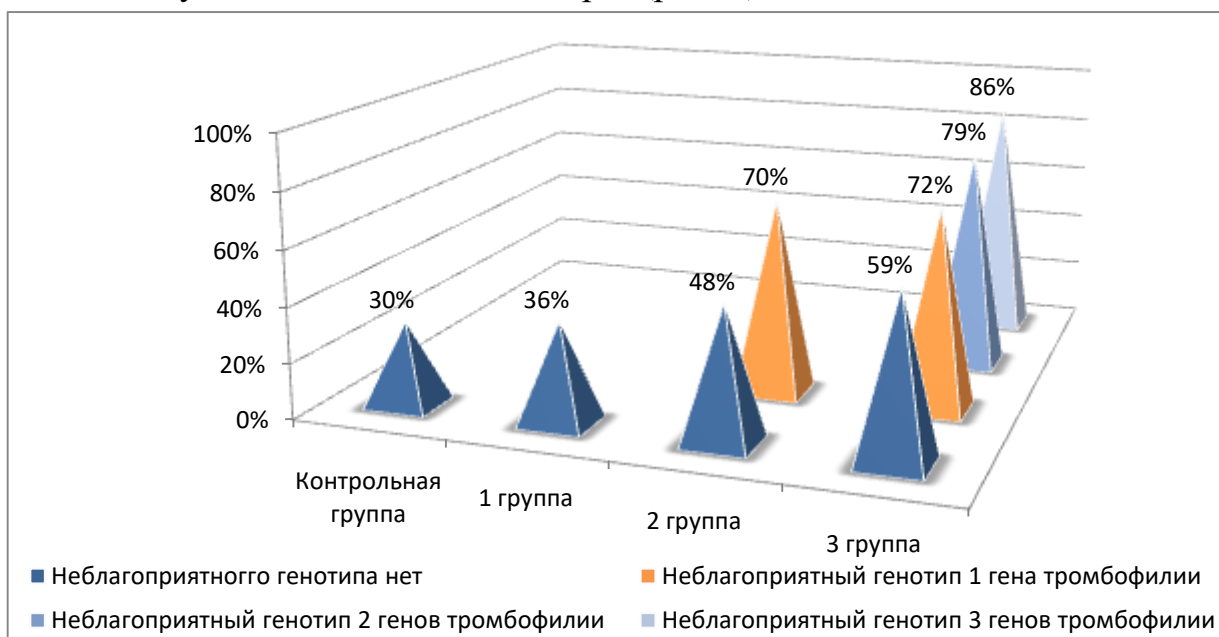
В 3 группе из 34 (42,5%) больных КИ тяжелой степени у 26 больных был выявлен неблагоприятный гомозиготный генотип, а у 8 больных неблагоприятный гетерозиготный генотип генов тромбофилии. Исследование количества гомоцистеина у данных больных показало, что имеется связь между количеством гомоцистеина и 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***

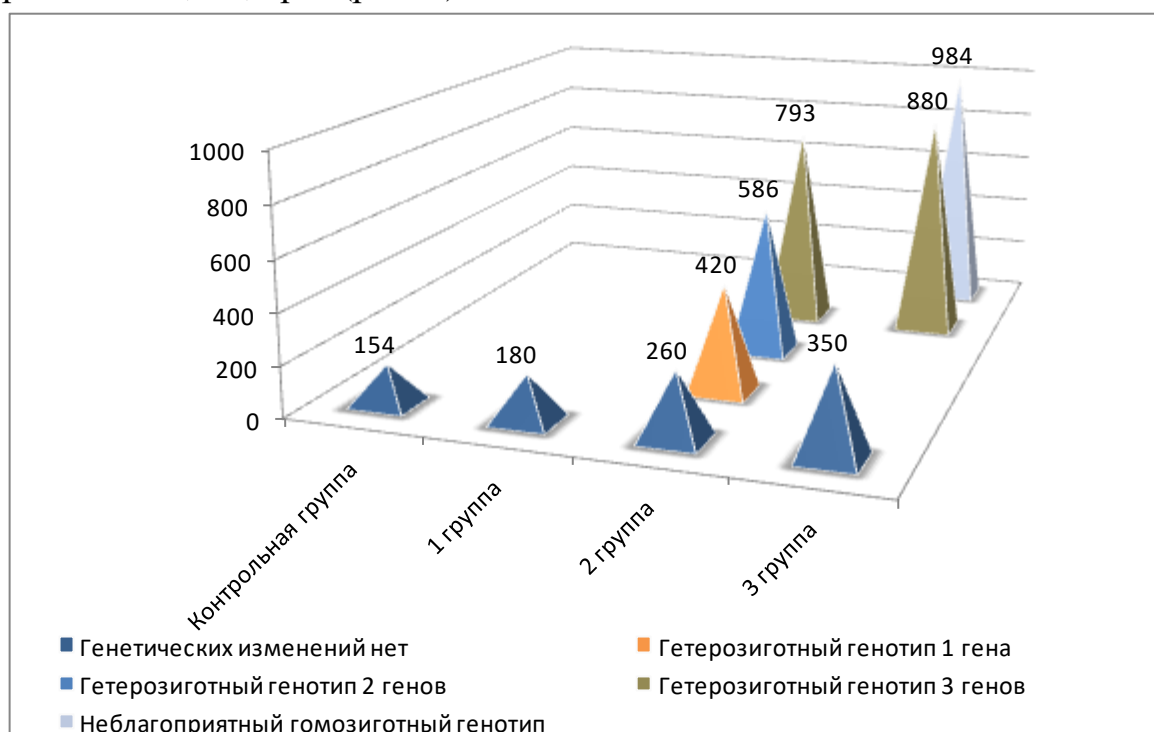
Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* -P<0,001); ^- различия относительно данных группы, не имеющих генетические отклонения значимы (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

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.

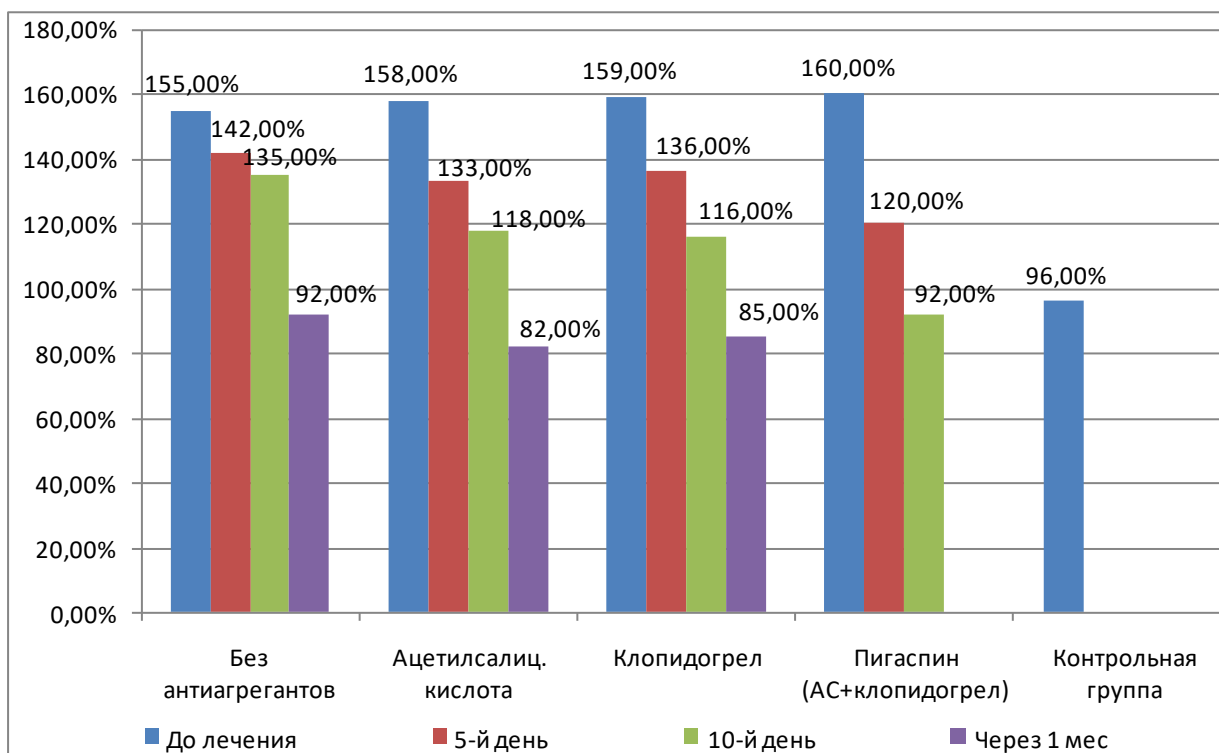
Д-димер является продуктом распада тромбов и был резко увеличен у больных с КИ, особенно у больных с неблагоприятным генотипом генов тромбофилии. Изучение количества Д димера показало, что в 1 группе количество Д димера было в норме, а у больных 2 и 3 групп без генетических сдвигов генов тромбофилии 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**

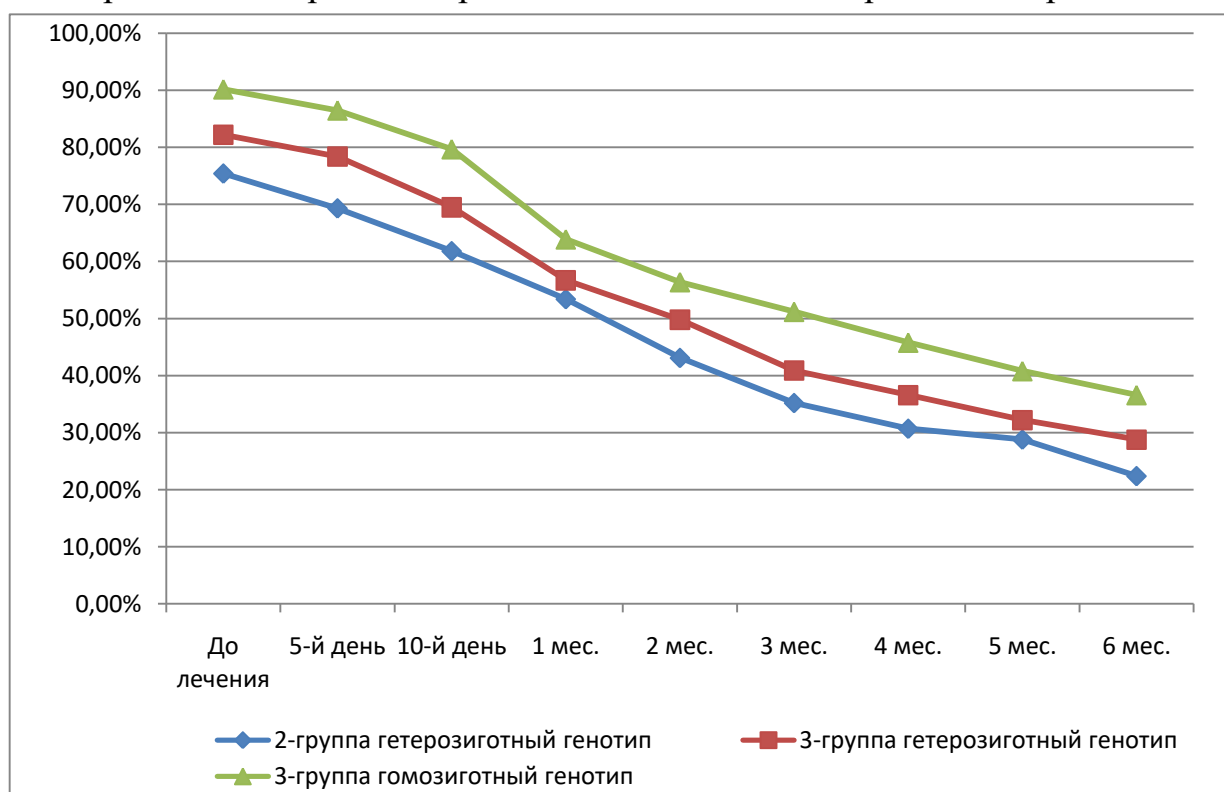
**Показатель агрегации тромбоцитов больных КИ, получавших Пигаспин**

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 ФҚТВ 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 Shoira 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 полиморфизмининг 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 самарадорлигини 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 аҳамияти. – 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.