

**ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**Komilova M. O., Zufarova Sh. A.**

**HOMILADOR AYOLLARDA COVID-19 ETIOLOGIYALI  
PNEVMONIYANING ERTA TASHXISLASH USULLARINI  
TAKOMILLASHTIRISH  
(monografiya)**

**Андижан - 2025 йил**

**UO‘K: 616.24-002(618.2-06) 578.834**

**Mualliflar.**

**Komilova** Andijon davlat tibbiyot tibbiyot instituti

**Mexrinoz** 2-akusherlik va ginekologiya kafedrası

**Oybekjon qizi** фалсафа доктори (PhD), ассистент

**Zufarova** Toshkent davlat tibbiyot universiteti

**Shaxnoza** Akusherlik va ginekologiya, bolalar ginekologiyasi

**Alimdjanovna** kafedrası professori, t.f.d

**Taqrizchilar:**

**Yuldasheva D.S** Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya, bolalar ginekologiyasi kafedrası dotsenti, t.f.n

**Yuldasheva A.S.** 2-akusherlik va ginekologiya kafedrası dotsenti, t.f.n., dotsent

Monografiya Sog’liqni saqlash vaziri huzurida tashkil etilgan ilmiy texnik kengash tomonidan 2025 yil \_ da \_ -son bayon bilan tasdiqlangan va nashrga tavsiya etilgan.

**Ilmiy texnik kengash kotibi:**

**Aliyeva N.R.**

### **Annotatsiya**

Monografiyada homilador ayollarda COVID-19 infeksiyasining kechishi, uning homiladorlik holatiga va homilaga ta'sir ko'rsatish xususiyatlari har tomonlama o'rganilgan. Tadqiqot davomida homiladorlikning turli trimestrlarida COVID-19 infeksiyasi bilan kasallangan ayollarda klinik belgilarning og'irlik darajasi, immunologik o'zgarishlar va genetik predispozitsiya omillari chuqur tahlil qilingan. Olingan natijalar asosida amaliy tavsiyalar ishlab chiqilgan va xulosalar bayon etilgan.

### **Аннотация**

В монографии всесторонне изучены особенности течения COVID-19 у беременных женщин, а также влияние инфекции на течение беременности и состояние плода. В ходе исследования проанализированы степень тяжести клинических проявлений, иммунологические изменения и генетическая предрасположенность у женщин, перенёсших COVID-19 в разные trimestры беременности. На основе полученных результатов разработаны практические рекомендации и сделаны соответствующие выводы.

### **Annotation**

The monograph provides a comprehensive study of the course of COVID-19 infection in pregnant women and its specific impact on pregnancy and fetal health. The research analyzes the severity of clinical symptoms, immunological changes, and genetic predisposition in women infected with COVID-19 during different trimesters of pregnancy. Based on the obtained results, practical recommendations are proposed and conclusions are drawn.

## MUNDARIJA

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Annotatsiya.....                                                                                                                             | 3   |
| Kirish.....                                                                                                                                  | 5   |
| I-bob. Covid-19 infeksiyasining homiladorlik kechishiga salbiy ta'sirini baholash.....                                                       | 15  |
| II-bob. Homilador ayollarning klinik xususiyatlari va tadqiqot usullari.....                                                                 | 35  |
| III-bob. Homilador ayollarda covid-19 infeksiyasining trimesterlarga xos kechishi va uning homiladorlik hamda homilaga ta'siri.....          | 40  |
| IV-bob. Covid-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollarda genetik tekshiruvlar natijalarining tahlili .....                                 | 54  |
| V-bob. Homilador ayollarda covid-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta prognozlash va profilaktik choralarni takomillashtirish..... | 94  |
| Xotima.....                                                                                                                                  | 98  |
| Xulosa.....                                                                                                                                  | 102 |
| Amaliy tavsiyalar.....                                                                                                                       | 104 |
| Adabiyotlar ro'yxati.....                                                                                                                    | 105 |
| Qisqartmalar ro'yxati.....                                                                                                                   | 124 |

## KIRISH

COVID-19 – yuqumli nafas yo'llarining yallig'lanishi va boshqa ko'plab tizimlarning disfunksiyasiga olib kelishi mumkin bo'lgan kasallikdir. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti COVID-19ni salomatlikka tahdid sifatida hali tugatilmaganligini, SARS-CoV-2 virusi har bir mamlakatda rivojlanish va tarqalishda davom etayotganini va yangidan-yangi diagnostik va terapevtik vositalarning qo'llanishiga qaramay dunyoda minglab insonlar nobud bo'layotganini ta'kidlagan. Butunjahon COVID-19 ga oid doimiy tavsiyalar bo'yicha tekshirish qo'mitasining hisobotiga ko'ra «...ushbu kasallik endi sog'liqni saqlash bo'yicha o'rnatilgan va davom etuvchi muammo bo'lib qolmoqda...»<sup>1</sup>. Homilador ayollar COVID-19ning og'ir turlari bilan kasallanishga moyil bo'lib, ularda onalar o'limi ko'rsatkichi 20% dan yuqori bo'lsa, koronavirus kasalligida antenatal o'lim xavfi 2 martagacha va erta tug'ish 48% gacha oshgan. Ayniqsa, osiyolik etnik guruhga mansub homilador ayollarda reanimatsiya bo'limiga ko'chirish va o'lim xavfi yuqoriligi sababli, COVID-19 og'irlashuvini erta prognozlash va profilaktik choralarni takomillashtirish muhim hisoblanadi<sup>2</sup>.

Jahonda COVID-19 ga qarshi vaksinalarning ishlab chiqilganiga qaramasdan kasallikning avj olishi va davolashning kechikishi tez-tez kuzatilib turadi. Natijada pnevmoniyaning rivojlanishi, akusherlik asoratlarning kelib chiqishi va tug'ruqni kesar-kesish jarrohligi bilan yakunlanishi onalarning holatini og'irlashtirib, o'lim xavfini oshiradi. Shuning uchun xavfsiz prognostik usullarni ishlab chiqish asoratlarni oldini olishda muhim hisoblanadi. Genetik polimorfizmlarning COVID-19 infeksiyasini yuqtirib olish va uning og'irlashuvi bilan bog'liqligi isbotlangan bo'lib, ularni o'rganish kasallikni bashoratlashda zamonaviy va bezarar usul bo'lib hisoblanmoqda. Homilador ayollardagi kasallikning og'irlashuviga moyillik va ona hamda homila hayotining xavf ostida bo'lishi molekulyar-genetik usullarda izlanishlar olib borishga asos bo'ladi.

---

<sup>1</sup>Report of the Review Committee regarding standing recommendations for COVID-19. Geneva: WHO; 2023

<sup>2</sup>FIGO. "Safe Motherhood and COVID-19 – March 2021 Update | Figo." Figo, 21 Mar. 2021, [www.figo.org/safe-motherhood-and-covid-19-march-2021-update](http://www.figo.org/safe-motherhood-and-covid-19-march-2021-update). Accessed 26 Dec. 2024;

Mamlakatimizda koronavirus bilan kasallangan homilador ayollarni boshqa ayollardan ajratish, ularni tashxislash va davolash choralari bo'yicha klinik qo'llanma ishlab chiqilgan. Unda homilador ayollarga virusli infeksiya yuqishini oldini olish, COVID-19 tashxisi tasdiqlangan ayollarga xavfsiz yordam ko'rsatish usullari yoritib berilgan. Shuningdek, bu yo'nalishda, homilador ayollarni davolashning o'ziga xos xususiyatlari ishlab chiqilgan va ularga yordam ko'rsatish, reabilitatsiya sifatini yaxshilashga erishilgan. Ammo ma'lumotlar COVID-19 ning oldingi to'lqinlariga mos ravishda tuzilgan va bu infeksiyaning homiladorlik muddatlariga mos ravishda kechishi, virusli infeksiyaning pnevmoniya bilan asoratlanishini erta tashxislashda molekulyar-genetik usullarning ahamiyati mavhumligicha qolmoqda. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 - yil 26 - martidagi "O'zbekiston Respublikasida koronavirus infeksiyasi keng tarqalishining oldini olishga doir qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida"gi PQ 4649-son Qarorida «...koronavirus infeksiyasi tarqalishining oldini olish hamda uni davolashning zamonaviy va samarali usullarini qo'llash... »<sup>3</sup> kabi vazifalar belgilangan. Ushbu vazifalarga asosan, koronavirus infeksiyasiga chalingan homiladorlarda perinatal asoratlarni tahlil qilish va yangi texnologiyalarga asoslangan prognostik chora-tadbirlarni ishlab chiqish zarurati tug'ilmoqda.

Ushbu monografiya tadqiqotlari O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 - yil 25- iyundagi PF-6035-son «Koronavirus pandemiyasini yumshatish, aholining sanitariya-epidemiologik osoyishtaligi va salomatligini saqlash tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi Farmoni, 2022- yil 25 - apreldagi PQ-216-son «2022-2026 yillarda onalik va bolalikni muhofaza qilishni kuchaytirish to'g'risida»gi, 2021- yil 26- iyulidagi PQ 5198-son «Aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy yordam sifatini yanada yaxshilash chora-tadbirlari to'g'risida»gi Qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga xizmat qiladi.

---

<sup>3</sup>O'zbekiston Respublikasi Prezidentining «O'zbekiston Respublikasida koronavirus infeksiyasi keng tarqalishining oldini olishga doir qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida» gi PQ 4649-son Qarori. Qonun hujjatlari ma'lumotlari milliy bazasi, 26.03.2020-y., 07/20/4649/0363-son.

Ushbu monografiya Andijon davlat tibbiyot instituti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq 21071401-sonli (2020-2024) «Homilador ayollarda akusherlik asoratlarini erta aniqlash va oldini olish usullarini takomillashtirish» ilmiy-tadqiqot yoʻnalishi doirasida bajarilgan.

COVID-19 boʻyicha koʻplab izlanishlar olib borilganiga qaramasdan, kasallikning turli kontingentlarda turlicha ogʻirlik darajalarida kechish sabablari, koronavirusni erta tashxislash usullarini takomillashtirish va davolash usullarining oqibatlari boʻyicha muhokamalar va bir-biriga zid fikrlar mavjud (Chung YS, Lam CY, Tan PH., et al. 2024). Soʻngi maʼlumotlarga koʻra, COVID-19ning ogʻirlik darajalarining rivojlanishi va xatto oʻlim holatining sodir boʻlishi bevosita genetik polimorfizmlar bilan bogʻliq. Biroq, yalligʻlanish genlari va ularning kasallikni ogʻirligi bilan bogʻlanishiga qaratilgan tadqiqotlar cheklanganligicha qolmoqda (Yip JQ, Oo A, Ng YL, et al. 2024). COVID-19 ni tashxislashdagi turli usullarning ahamiyatliligi, axborotliligi, tezligi va ishonchliligi orasidagi taqqoslash natijalarida genetik tekshiruvlarning afzalliklari taʼkidlangan (Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. 2022). COVID-19da yuzaga keladigan kuchli yalligʻlanishga qarshi reaksiyalar va asosiy yalligʻlanishga qarshi sitokinlarning qoʻzgʻalishi oʻtkir respirator distress-sindromi (OʻRDS) va organlar disfunktsiyasining rivojlanishida muhim ahamiyatga ega (Verma S, Verma S, Khan FH, et al. 2023).

Koronavirus kasalligida instrumental tekshiruv usullari, profilaktik choralar va davolash taktikalarining keng qoʻllanilayotganligi va samarali natijalarga erishilayotganiga qaramay, homilador ayollarda mavjud tekshiruv vositalari, qoʻllanilgan dori-darmonlar va muolajalar keyingi salbiy oqibatlarning rivojlanishiga sabab boʻladi (Raffetti E, Bolton T, Nolan J, et al 2024). Baʼzi tadqiqotlarga koʻra, COVID-19 bilan kasallanib tuzalgan 34,2% homilador ayollar kasallikdan keyingi asoratlarni boshidan kechiradilar. Ayniqsa, ularda nevrologik buzilishlar, muddatiga yetmagan tugʻruqlar va homilani yoʻqotish holatlarining koʻpayishi COVID-19ning oqibati sifatida namoyon boʻladi (Muñoz-Chápuli Gutiérrez M, Prat AS, Vila AD, et al. 2024). Homilador ayollarda ogʻir koronavirus infeksiyasi va uning asoratlarini davolashda keng qoʻllaniladigan

immunomodulyatorlar, antikoagulyantlar va virusga qarshi preparatlarning homiladorlik davridagi xavfsizligini oydinlashtiruvchi tahlillar olib borilgan. Ammo kasallik avj olishini oldini olish uchun homilador ayollarning gestatsion muddatlarini inobatga olgan holda ixtisoslashtirilgan profilaktik usullar haqida ma'lumotlar mavjud emas.

So'ngi yillarda mamlakatimiz tadqiqotchilari tomonidan koronavirus bilan infeksiyalangan, surunkali kasalliklari mavjud homilador ayollarning holati va kasallik oqibatlari o'rganilgan. Koronavirus infeksiyasining homilador va tuqqan ayollarning psixo-emotsional holatiga salbiy ta'siri, bu holatning tug'ruqni olib borish jarayoni hamda chaqaloqlarni asfiksiya bilan tug'ilishiga olib kelishi mumkinligi aniqlangan (Nasriddinova ShI, Ikhtiyarova GA, Khaidarova DK, Dustova NKh. 2021). Shuningdek, COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollardan tug'ilgan chaqaloqlarda og'ir holatlar rivojlanishini erta bashorat qilishning sitokin usuli taklif etilgan (Navruzova Sh.I., Baratov S.S., Nabiyeva Z.T. 2023). Biroq, homiladorlikda COVID-19 etiologiyali pnevmoniyaning rivojlanish patogenezini o'rganish va koronavirus oqibatlarini erta prognozlashning molekulyar-genetik usullari va homiladorlikning muddatlariga moslashtirilgan profilaktik choralarni belgilash bo'yicha tadqiqotlar o'tkazilmagan.

Yuqorida keltirilgan ma'lumotlarga tayanib, COVID-19 patogeneziga aloqador asosiy genetik omillarni aniqlash tibbiyot sohasidagi muhim vazifalardan biri bo'lib, homilador ayollarda og'ir asoratlarni va o'lim xavfini erta tashxislash va yangi innovatsion terapevtik yondashuvlarning paydo bo'lish imkoniyatini yaratadi. Bu boradagi ma'lumotlarning yetarli emasligi va mavjud adabiyotlardagi munozarali natijalar tadqiqotning maqsad va vazifalarini yuzaga chiqardi.

**Tadqiqotning maqsadi** homilador ayollarda koronavirusli pnevmoniya rivojlanishining klinik va genetik xavf omillarini aniqlash hamda og'ir asoratlarning oldini olish uchun erta prognozlash strategiyalarini takomillashtirishdan iborat.

**Tadqiqotning vazifalari:**

homilador ayollarda COVID-19 infeksiyasining og'ir darajalari rivojlanishini va akusherlik asoratlari kelib chiqishini homiladorlik trimestrlariga mos ravishda o'rganish;

COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda molekulyar-genetik tekshiruvlar o'tkazib, immunitetni modulyatsiya qiluvchi – ACE, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  genlari polimorfizmlariga tegishli allel va genotiplarning tarqalish nisbatlarini aniqlash;

homilador ayollardagi mavjud irsiy axborot asosida COVID-19 rivojlanishi va pnevmoniya kelib chiqishi bilan bog'liq xavf omillarini aniqlash.

homilador ayollarda molekulyar-genetik usullardan foydalanib, koronavirus infeksiyasining og'ir formalari va pnevmoniya xavflarini aniqlashning prognostik algoritmini ishlab chiqish va profilaktika choralarini takomillashtirish.

**Tadqiqotning ob'ekti** sifatida 235 nafar homilador ayollar olingan bo'lib, ulardan 120 nafari Andijon viloyati Oltinko'l tumani tibbiyot birlashmasiga qarashli tug'ruq kompleksida tashkil qilingan koronavirus bilan kasallangan homilador bemorlarni davolash vaqtinchalik shifoxonasida 2021-2022 yillarda COVID-19 tashxisi bilan yotib davolangan homilador ayollar, 105 nafari esa COVID-19 bilan kasallanmagan shartli sog'lom homilador ayollardan iborat.

**Tadqiqotning predmeti** homilador ayollarning qon zardobidan tekshirilgan immun javob va yallig'lanish mediatorlarining genetik determinantlari hisoblanadi.

**Tadqiqotning usullari.** Tadqiqotda umumklinik, laborator, instrumental, molekulyar-genetik va statistik tahlil usullaridan foydalanilgan.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:**

COVID-19 etiologiyali pnevmoniyaning rivojlanishi va akusherlik asoratlarning homiladorlik trimestrlariga bog'liq intensivligi ochib berilgan bo'lib, I trimestrda kasallik nisbatan yengil darajada homila tushish xavfi bilan namoyon bo'lishi, II va III trimestrlarda virusli pnevmoniyaga moyillikning va akusherlik asoratlardan: preeklampsiya, homilaning o'sish va rivojlanishdan orqada qolishi, muddatiga yetmagan tug'ruq kabi holatlarning ortishi aniqlangan;

molekulyar-genetik tekshiruvlarda IL-1 $\beta$  genining C/C genotipi pnevmoniya rivojlanish ehtimolini 1,8 marta oshirishi ( $p<0,05$ ; OR=1,8), katta T/T genotipi esa himoya qiluvchi ta'sirga egaligi, shuningdek, IL-4 genining kichik T/T genotipi COVID-19ning og'ir darajalarining rivojlanish xavfini 2,4 marta, yengil darajasining rivojlanish ehtimolini esa 4,5 marta oshirishi ( $p<0,05$ ) aniqlangan;

homilador ayollarda COVID-19ning va u bilan bog'liq pnevmoniyaning rivojlanish xavfini belgilovchi immun himoyaning genetik asoslari o'rganilganda IL-1 $\beta$  va IL-4 genlarining retsessiv allel va genotiplari bilan immun javobning (IgG>0,08 IU/ml) yuqori ko'rsatkichlari xavf guruhlarini belgilovchi omil sifatida aniqlangan;

koronavirusning og'ir oqibatlarini oldini olish, homilador ayollarning xavf guruhlarini erta aniqlash va individual profilaktik choralarni rejalashtirish uchun homiladorlik muddatlariga va molekulyar-genetik xususiyatlariga asoslangan prognostik algoritmi ishlab chiqilgan.

#### **Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

Homiladorlikning turli muddatlarida COVID-19 bilan kasallangan ayollarda pnevmoniyaga moyillik yaratuvchi omillar ajratildi va asoratlari rivojlanishini oldini olishda foydalanish uchun tavsiya etilgan;

COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda kuzatilishi mumkin bo'lgan patologik o'zgarishlar va asoratlari o'rganildi, pnevmoniya rivojlanishini va kasallik og'irlashuvini erta tashxislash va uni oldini olish uchun yangi genetik tekshiruv usuli taklif qilingan;

homilador ayollarda COVID-19ning kelib chiqishi va og'irlashuvini ishonchli ravishda kamaytirish, nazorat qilish va asoratlarni oldini olish uchun prognostik algoritmi amaliyotda foydalanish uchun tavsiya qilingan.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi** ishda qo'llanilgan nazariy yondashuvlar, olib borilgan tadqiqotning uslubiy jihatdan to'g'riligi, materiallarning yetarli darajadaliigi, shuningdek, tekshirilgan bemorlar soni yetarliligi, qo'llanilgan usullarning zamonaviyligi, ularning biri ikkinchisini to'ldiradigan umumklinik, instrumental, molekulyar-genetik va statistik tadqiqot usullariga asoslanganligi,

tadqiqot natijalarining xalqaro va mahalliy tadqiqotlar bilan taqqoslanganligi, xulosa va olingan natijalarning vakolatli tuzilmalar tomonidan tasdiqlanganligi bilan asoslanadi.

### **Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.**

Tadqiqot homilador ayollarda COVID-19 infeksiyasining trimestrlarga bog'liq klinik kechishini va immunitetni modulyatsiya qiluvchi genlar polimorfizmlarining ushbu jarayondagi rolini aniqlash orqali virusning patogenetik mexanizmlariga yangi tushunchalarni olib kiradi. Bu, o'z navbatida, ilmiy tadqiqotlar sohasida homiladorlik davrida COVID-19ning genetik va klinik aspektlari bo'yicha zamonaviy yo'nalishlarni rivojlantirish uchun asos bo'ladi.

Tadqiqot homilador ayollarda COVID-19ning og'irlashuvi oqibatida rivojlangan pnevmoniyani erta aniqlash uchun samarali prognozlash usullarini takomillashtiradi. Shuningdek, klinik va genetik xavf omillarini belgilash asosida profilaktika va davolash choralari rivojlantirishga zamin yaratadi.

**Tadqiqot natijalarining amaliyotga joriy qilinishi.** COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarni erta prognozlash strategiyalarini takomillashtirish bo'yicha ilmiy tadqiqot natijalariga ko'ra:

birinchi ilmiy yangilik: COVID-19 etiologiyali pnevmoniyaning rivojlanishi va akusherlik asoratlarning homiladorlik trimestrlariga bog'liq intensivligi ochib berilgan bo'lib, I trimestrda kasallik nisbatan yengil darajada homila tushish xavfi bilan namoyon bo'lishi, II va III trimestrlarda virusli pnevmoniyaga moyillikning va akusherlik asoratlardan: preeklampsiya, homilaning o'sish va rivojlanishdan orqada qolishi, muddatiga yetmagan tug'ruq kabi holatlarning ortishi aniqlanganligi Andijon davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2023- yil 15 - oktabrda 6i-42/u-son bilan tasdiqlangan «Homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta prognozlashning molekulyar-genetik usullari»nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Ilmiy yangilikning amaliyotga joriy qilinishi: Mazkur taklif Toshkent viloyati perinatal markazining 2023-yil 3-dekabrda 34-son hamda RIO va BSIATM Farg'ona viloyati filialining 2024-yil 4-apreldagi 66-son buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog'liqni saqlash

vazirligi huzuridagi Ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktabrdagi 07/120-son xulosasi). Ilmiy yangilik natijalarining ijtimoiy samaradorligi: COVID-19ga chalangan homilador ayollarni olib borish taktikasini ishlab chiqish homiladorlik asoratlarining kamayishini ta'minlaydi. Ilmiy yangilik natijalarining iqtisodiy samaradorligi: COVID-19 bilan kasallangan 1 nafar homilador ayolning shifoxonada 1 kunlik davolanishi: dori-darmon, oziq-ovqat mahsulotlari va tibbiy ashyolar uchun jami 97 000 so'm miqdoridagi davlat byudjeti mablag'lari sarflanadi. Bir nafar homilador ayolning shifoxonada bo'lish muddatini o'rtacha 3 kunga qisqartirish 270 000 so'm davlat byudjeti mablag'lari iqtisod qilinishiga imkon beradi. Xulosa: homilador ayollarni shifoxonada bo'lish muddatini o'rtacha 3 kunga qisqartirish hisobiga tadqiqot ko'lami bo'yicha (n=120) 34 920 000 so'm davlat byudjeti mablag'lari tejaliishini ta'minlaydi;

ikkinchi ilmiy yangilik: molekulyar-genetik tekshiruvlarda IL-1 $\beta$  genining C/C genotipi pnevmoniya rivojlanish ehtimolini 1,8 marta oshirishi ( $p<0,05$ ; OR=1,8), katta T/T genotipi esa himoya qiluvchi ta'sirga egaligi, shuningdek, IL-4 genining kichik T/T genotipi COVID-19ning og'ir darajalarining rivojlanish xavfini 2,4 marta, yengil darajasining rivojlanish ehtimolini esa 4,5 marta oshirishi ( $p<0,05$ ) aniqlanganligi Andijon davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2023-yil 15-oktabrda 6i-42/u-son bilan tasdiqlangan «Homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta prognozlashning molekulyar-genetik usullari» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Ilmiy yangilikning amaliyotga joriy qilinishi: Mazkur taklif Toshkent viloyati perinatal markazining 2023-yil 3-dekabrdagi 34-son hamda RIO va BSIATM Farg'ona viloyati filialining 2024-yil 4-apreldagi 66-son buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktabrdagi 07/120-son xulosasi). Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi: genetik skrining kasallikni oldindan bilish orqali homilador ayollarda kasallikning og'ir darajalarining rivojlanish xavfini kamaytiradi. Bu esa davolash sifatini yaxshilashga tiklanish uchun zarur bo'lgan vaqtni qisqartirishga yordam beradi. Ilmiy yangilik natijalarining iqtisodiy samaradorligi: Mazkur usuldan foydalanish akusherlik

asoratlarini oldini olish imkonini beradi, qo'shimcha davolanishga bo'lgan ehtiyojni kamaytiradi. Statsionar davolanish uchun eng kam xarajat har bir kun uchun 95 000 so'mni tashkil qilgani holda, shifoxonada qolish muddatlari qisqarishi hisobiga 1 nafar bemorga 1 kunda 95 000 so'm byudjet mablag'lari iqtisod qilinadi. Xulosa: Tavsiya etilgan usul kelib chiqishi mumkin bo'lgan asoratlarni kamaytiradi va kasalxonada bo'lish vaqtini qisqartiradi hamda tadqiqot ko'lami bo'yicha ushbu usul qo'llanilgan 110 nafar homilador ayollar uchun 1 kunda 10 450 000 so'm byudjet mablag'lari tejaladi;

uchinchi ilmiy yangilik: homilador ayollarda COVID-19ning va u bilan bog'liq pnevmoniyaning rivojlanish xavfini belgilovchi immun himoyaning genetik asoslari o'rganilganda IL-1 $\beta$  va IL-4 genlarining retsessiv allel va genotiplari bilan immun javobning (IgG>0,08 IU/ml) yuqori ko'rsatkichlari xavf guruhlarini belgilovchi omil sifatida aniqlanganligi Andijon davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2023-yil 15-oktabrda 6i-42/u-son bilan tasdiqlangan «Homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta prognozlashning molekulyar-genetik usullari» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Ilmiy yangilikning amaliyotga joriy qilinishi: Mazkur taklif Toshkent viloyati perinatal markazining 2023-yil 3-dekabrdagi 34-son hamda RIO va BSIATM Farg'ona viloyati filialining 2024-yil 4-apreldagi 66-son buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktabrdagi 07/120-son xulosasi). Ilmiy yangilik natijalarining ijtimoiy samaradorligi: ushbu uslubiyatlardan foydalanish COVID-19 bilan kasallangan ayollarda pnevmoniyani erta prognozlash imkonini beradi va qo'shimcha standart tekshiruv usullarining ehtiyojini kamaytirib, homilador ayollarning va homilaning holatiga ta'sir etuvchi salbiy xavflar ko'rsatkichini minimallashtirishga imkon beradi. Ilmiy yangilik natijalarining iqtisodiy samaradorligi: 1 nafar bemorga pnevmoniya tashxisini qo'yish uchun 120 000 so'm mablag' sarflanadi. COVID-19 bilan kasallangan 1 nafar bemorda pnevmoniyani prognozlash uchun molekulyar-genetik tekshiruvlar uchun 38 000 so'm talab qilinib, 82 000 so'm mablag' iqtisod qilinadi. Xulosa: molekulyar-genetik tekshiruvlar orqali pnevmoniyani prognozlash

hisobiga tadqiqot ko'lamini bo'yicha ( $n=110$ ) 9 020 000 so'm mablag'lar iqtisod qilinishiga imkon beradi.

to'rtinchi ilmiy yangilik: koronavirusning og'ir oqibatlarini oldini olish, homilador ayollarning xavf guruhlarini erta aniqlash va individual profilaktik choralarni rejalashtirish uchun homiladorlik muddatlariga va molekulyar-genetik xususiyatlariga asoslangan prognostik algoritmi ishlab chiqilganligi Andijon davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan 2023-yil 15-oktabrda 6i-42/u-son bilan tasdiqlangan «Homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta prognozlashning molekulyar-genetik usullari» nomli uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Ilmiy yangilikning amaliyotga joriy qilinishi: Mazkur taklif Toshkent viloyati perinatal markazining 2023-yil 3- dekabrda 34-son hamda RIO va BSIATM Farg'ona viloyati filialining 2024-yil 4-aprelda 66-son buyruqlari bilan amaliyotga joriy etilgan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy-texnik kengashning 2024-yil 22-oktabrda 07/120-son xulosasi). Ilmiy yangilik natijalarining ijtimoiy samaradorligi: COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda pnevmoniya xavfini oldindan bilish va belgilangan profilaktik choralarni amalga oshirishni asoslash pnevmoniya xavfini kamaytirib bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilanishiga va rehabilitatsiya muddatlarini qisqartirishni ta'minlashga asos bo'ladi. Ilmiy yangilik natijalarining iqtisodiy samaradorligi: COVID-19 bilan kasallangan 1 nafar homilador ayolni shifoxonadan keyingi rehabilitatsiyasi uchun 1 kunda 72 000 so'm mablag' sarflanadi. Rehabilitatsiya muddatlarini 14 kungacha ( $20,8 \pm 3,2$  kundan  $6 \pm 0,42$  kungacha) qisqartirilsa 1 bemordan 1 008 000 so'm mablag' iqtisod qilindi. Xulosa: Rehabilitatsiya muddatlarini qisqartirish hisobiga tadqiqot ko'lamini bo'yicha ( $n=110$ ) 110 880 000 so'm mablag'lar iqtisod qilinishiga imkon beradi.

## **I BOB. COVID-19 VA HOMILADORLIK: XAVFLI ASORATLAR VA OG'IRLASHUV OMILLARI**

### **1.1. Koronavirus va pnevmoniyaning homiladorlik va homila holatiga ta'siri**

COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar orasida olib borilgan tadqiqotlarda patologik holatlar rivojlanishi yoki o'lim xavfi ularda yuqori bo'lishini ma'lum qilgan [96; 748-759-b,54; 503-b, 48,46; 100-b]. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti COVID-19 infeksiyasining tarqalishda davom etayotganligini, kasallik tufayli minglab o'lim holatlari va yangidan-yangi infeksiya holatlari qayd etilayotganini ta'kidlagan. Shuni inobatga olib, dunyo bo'ylab homilador ayollar orasida kasallikning og'ir formalariga duchor bo'lish holatlari yuqori bo'lsa-da, virusning vertikal yuqishi bilan bog'liq aniq va ishonchli ma'lumotlar hali mavjud emas. Shu bilan birga, hozirgi vaqtda olimlar koronavirusning asoratlarini oldini olish va tezkor diagnostikasi borasida izlanishlarni davom ettirmoqdalar [3;51-b,169; 8-b].

COVID-19ning og'ir darajalarida kasallanib pnevmoniya avj olgan homilador ayollarda akusherlikdagi patologik holatlar ko'proq kuzatiladi [79; 801-b,167; 64-b]. J.Villar va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda (2021) COVID-19ning yengil formasida kasallikni simptomli yoki simptomsiz o'tkazgan homilador ayollar koronavirus bilan kasallanmagan homiladorlarga nisbatan faqat preeklamsiya uchrash darajasi yuqoriligi bilan farqlangan [145; 817-b].

SARS-CoV-2virusi aniqlangan yoki shubha qilingan homilador ayollarning holatlarini dunyodagi 12 ta davlatda o'rganish natijalarida barcha oqibatlarni inobatga olganda erta neonatal o'lim darajasi 0,2 dan 0,3 foizgacha bo'lganini ko'rsatgan, ushbu natijalar pandemiyadan oldingi natijalar bilan farqlanishga ega emas [100; 573-b]. COVID-19ning paydo bo'lganiga hali uzoq yillar bo'lmaganini inobatga olsak, kasallikning keyingi asoratlari hali to'liq ma'lum emas [49].

Dominique Badrning (2021) ma'lumotlariga ko'ra homiladorlikning ikkinchi yarmidan boshlab ayollar virusli infeksiyalarga ko'proq chalinishadi, oqibatda homiladorlikdagi patologik holatlar rivojlanish xavfi ortadi. Natijada neonatal

yordamga muhtoj chaqaloqlarning tug‘ilish ko‘rsatkichlari ortadi. Homiladorlikning erta muddatlarida nisbatan bunday og‘ir holatlar kamroq kuzatiladi [20; 2535-b]. COVID-19 oqibatida rivojlangan O‘RDSni davolashga qaratilgan muolajalarning kechikishi muddatiga yetmagan tug‘ruqlar va kesar-kesish jarrohlik amaliyoti bilan tug‘ilishlar sonining ortishi bilan ularga aloqador o‘lim holatlarining ko‘payishiga sabab bo‘ladi [2; 15-b].

Homilador ayollar uchun pandemiya stress holati bo‘lganligi sababli u onaning ham bolaning ham holatiga salbiy ta‘sir ko‘rsatishi mumkin [7;94-b]. Xitoylik tadqiqotchilar ham koronavirus infeksiyasi homilaning muddatiga yetmay tug‘ilishi va oqibatda homilada distress sindromi rivojlanish xavfi yuqoriligi haqida ma‘lumotlarni taqdim etishgan [163; 51-b].

COVID-19ning homilador ayollardagi klinik kechishi va asoratlarning turlicha namoyon bo‘lishi homiladorlik muddatiga bog‘liqligi haqida turlicha fikrlar mavjud. Homiladorlikning dastlabki oylarida o‘tkazilgan tahlillarda koronavirusning oqibatlari haqida ahamiyatli natijalar aniqlanmagan, ammo ayrim mualliflar fikriga ko‘ra boshqa virusli infeksiyalar singari COVID-19ning simptomli kechishi homilaga ma‘lum darajada ziyon yetkazishi mumkin [154;1619-b]. Uchinchi trimestr esa eng xavfli davr bo‘lib, virusli infeksiya homila pufagini muddatidan oldin yorilishi, erta tug‘ilish va homila nomuayyan holatiga olib kelishi mumkin degan fikrlarni bir qancha mualliflar qo‘llab-quvvatlaydi [117;428-b,41;616-b,165; 91-b].

Koronavirus infeksiyasida neonatal intensiv terapiya bo‘limiga yotqizish (asfiksiya bilan tug‘ilish) va perinatal o‘lim - kasallikning eng muhim assotsiatsiyalaridan biridir [46; 100-b,166; 149-b]. Homilador ayollarda gipertenziya, qandli diabet va ortiqcha vazn kabi yondosh kasalliklarning mavjudligi og‘ir asoratlar rivojlanish ehtimolini oshiradi. Shuningdek, INTERCOVID tadqiqotlari natijalari, COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollarda o‘lim xavfi virusli infeksiya tashxisi tasdiqlanmagan homilador ayollarga qaraganda 22 baravar ko‘proq bo‘lganligini tasdiqlagan [128; 475-b].

Jonathon Hecht va boshqa bir qancha olimlar tadqiqotlarida SARS-CoV-2 virusining hujayraga kirishi yoʻldoshda ACE2 retseptorlari bilan serin proteaza TMPRSS2ning minimal darajada birgalikda bogʻlanishi bilan aloqadorligini oʻrganganlar [66; 2092-b, 112]. SARS-CoV-2 virusi yoʻldosh toʻqimasiga taʼsir oʻtkaza olmaydi, ammo koronavirus bilan infeksiyalangan homilador ayollarning yoʻldosh toʻqimasi tugʻruqdan keyin oʻrganilganda yalligʻlanishga xos belgilar, shu qatorda qon tomir va vorsinkalarda trombotik oʻzgarishlar kuzatilgan [114].

COVID-19ning asosiy nishoni nafas olish tizimi boʻlganligi sababli nafas olishning qiyinlashuvi homilador ayollarda keng tarqalgan simptomdir [157; 1641-b, 171]. Chunki homiladorlikdagi normal fiziologik oʻzgarishlar hisobiga zoʻriqish bilan ishlayotgan nafas olish tizimining ishi kasallik hisobiga yanada jadallashadi [87; 297-b, 36]. Bundan tashqari, oxirgi maʼlumotlarga koʻra, homilador ayollarda SARS-CoV-2 virusi kam uchraydigan jiddiy asoratlarni, masalan, tizimli yalligʻlanish sindromini keltirib chiqarishi mumkin [60; 418-b].

Shvetsiya olimlarining tadqiqotlarida COVID-19 tashxisi qoʻyilmagan homilador ayollarda homilani yoʻqotish, muddatidan oldin tugʻruqlar va reanimatsion yordam koʻrsatish holatlari, koronavirus bilan kasallangan homilador ayollar bilan taqqoslaganda, statistik jihatdan sezilarli darajada kamroq boʻlgani aniqlangan. [38; 819-b].

Pandemiyaning dastlabki muddatlarida COVID-19ning klinik kechishi tahlil qilinganda: 86% yengil, 9% ogʻir va 5% kritik holat qayd etilgan, bu homilador boʻlmagan populyatsiyada kuzatilgan natijalar taqsimotiga yaqin boʻlgan, ularda: 81% yengil, 14% ogʻir va 5% kritik holat aniqlangan [152; 1239-b, 27]. Mavjud qarama-qarshi maʼlumotlar homilador ayollarda koronavirus infeksiyasining klinik kechishini kengroq statistik guruhlar asosida chuqur tahlil qilish zaruratini koʻrsatadi.

COVID-19 homiladorlik vaqtida tizimli mikroemboliya hamda qon ivishi bilan bogʻliq akusherlikdan tashqari ogʻir patologik holatlarga sabab boʻluvchi oʻtkir respirator buzilishlarga olib keladi va oqibatda ona oʻlimi xavfi ortadi [167; 32-b].

Ma'lumki, bakterial pnevmoniyaga nisbatan virusli pnevmoniya homilador ayollarda og'ir asoratlarni rivojlanishiga sabab bo'ladi [12; 1-b]. Homiladorlik paytida fiziologik omillardan immun tizimning hujayra darajasidagi o'zgarishlari va o'pka disfunksiyalari pnevmoniya rivojlanishi xavfini sezilarli darajada oshiradi [70; 1638-b, 127; 317-b]. Ayrim eski manbalarda pnevmoniyaning homiladorlikdagi og'ir asoratlari, ayniqsa, homiladorlikning oxirgi muddatlaridagi salbiy ta'sirlari yuqoriligi ta'kidlangan [105; 12-b].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, homilador ayollarda pnevmoniyaning rivojlanishi bir qator gravidar asoratlarga: qog'onoq pardasining muddatidan oldin yorilishi, antenatal o'lim, homilaning o'sish va rivojlanishining kechikishi hamda erta tug'ruqlarga olib kelishi mumkin [105; 12-b].

Amerikalik olimlarning kuzatuvlariga ko'ra, og'ir darajali COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarni sun'iy nafas uskunalari o'tkazish, intubatsiya va mexanik ventilyatsiya kabi reanimatsion davo choralarini muddatiga yetmagan tug'ruqlar va kesar-kesish jarrohlik amaliyoti sonini ortishiga sabab bo'lgan. Homilador ayollarni kasalxonada davolanayotgan davrda olib borilgan tadqiqotlar ularning 72,7% ida kesar-kesish jarrohligi, 68,2% ida muddatidan erta tug'ruqlar (erta tug'ruqlarning uchdan bir qismi homiladorlikning 34 haftasidan oldin sodir bo'lgan) kuzatilganini ko'rsatgan [42].

Yuqumli kasalliklar shifoxonasi va profilaktika markazlarining hisobotlarida COVID-19 tashxisi bilan qabullar 31,5% holatlarda homilador ayollar, 5,8% holatlarda esa boshqa kontingent ayollarida kuzatilgani bayon qilingan. Bunday yuqori ko'rsatkichdagi farqlanishga homiladorlikdagi og'ir va jiddiy asoratlarni sabab qilib ko'rsatilgan [17; 291-b, 80; 273-b, 25; 595-b, 129]. Bir qancha ilmiy izlanishlardagi ma'lumotlarga ko'ra, homiladorlikdagi qo'rquv, depressiya, stress holatlari ham yuqumli kasalliklarga nisbatan zaiflikni oshirishi mumkin va qo'shimcha tarzda asoratlarni paydo bo'lishiga olib keladi [137; 179-b].

Pnevmoniya o'pkaning keng tarqalgan infeksiyasi bo'lib, ayniqsa, homiladorlikda o'tkir nafas olish buzilishiga sabab bo'lib, statsionar davoni talab qiladi va 1000 ta homiladordan 0,5-1,5 qismini statsionar davolanishga olib

keladi [156; 131-b, 75; 800-b, 131; 872-b]. Amerika Qo'shma Shtatlarida pnevmoniya onalar o'limiga sabab bo'luvchi akushelikdan tashqari asoratlarda orasida eng ko'p uchraydigan holat hisoblanadi [104; 1418-b]. Chunki pnevmoniya homiladorlik vaqtida ayoldagi fiziologik o'zgarishlar hisobiga nisbatan og'ir kechadi [131; 872-b, 71; 549-b]. Homilador ayollarda akusherlik bilan bog'liq bo'lmagan infeksiyalarning eng keng tarqalgani ham pnevmoniyadir [95; 598-b]. Tayvanda har 1000 homilador ayoldan 6-7 nafari pnevmoniya bilan kasallanadi [34]. Xitoyda bu ko'rsatkich yanada yuqori. Homiladorlik davrida og'ir pnevmoniya bilan kasallanishning aniq statistikasini olish murakkabdir, chunki bu sohada o'tkazilgan tadqiqotlar asosan kichik guruhlarda olib borilgan.

Uzoq vaqtlardan beri homiladorlik va pnevmoniya o'rtasidagi munosabatlar ko'plab olimlar orasida qiziqish uyg'otgan mavzu hisoblanadi. Muddatiga yetmagan tug'ruqlar sonining ortishi koronavirusning yengil, asoratsiz formasi bilan kasallangan ayollarga nisbatan pnevmoniya rivojlangan homilador ayollarda ko'proq kuzatilishi bir qancha izlanishlarda tasdiqlangan [99; 310-b, 28; 121-b, 122; 113-b, 21; 29-b]. Shu bilan bir qatorda, Shariatzadeh, Marrie va boshqalar (2006) homiladorlikda pnevmoniya holati homilaga hech qanday zararli ta'sir ko'rsatmasligini aniqlashgan [131; 872-b]. Shunday bir-biriga zid fikrlar sababli, pnevmoniya va homiladorlik natijalari o'rtasidagi munosabatlar bugungi kungacha noaniq bo'lib qolganligi uchun bu masalani mahalliy ko'lamda chuqurroq o'rganish talab etiladi.

Shuningdek, pnevmoniyani boshidan o'tkazgan homilador ayollarda yo'ldoshning barvaqt ko'chishi, homilaning o'sish va rivojlanishdan kechikishi, kesar-kesish, asfiksiya bilan tug'ilish va og'ir preeklampsianing kelib chiqishi sezilarli darajada ortishi kuzatilgan bir qancha tadqiqotlar mavjud [164, 122; 113-b].

Tayvanda pnevmoniya va uning oqibatlarini o'rganish ustida olib borilgan yirik tadqiqotlarda homiladorlikda pnevmoniya sababli kelib chiqishi mumkin bo'lgan salbiy oqibatlarning rivojlanish xavfi tahlil qilingan. Natijalar shuni ko'rsatganki, 14 haftagacha bo'lgan homilador ayollarning 93,6 foizida pnevmoniya aniqlangan.

Bundan tashqari, ushbu kichik muddatdagi homilador ayollarda akusherlik asoratlarining rivojlanish ko'rsatkichi ham sezilarli darajada ortgan [34]. Aksincha, Texas universiteti olimlarining fikriga ko'ra, birinchi trimestr homilador ayollarda pnevmoniya xavfi eng past darajadagi muddat hisoblanadi [156; 131-b].

Ba'zi olimlarning tadqiqotlari natijalarida erta tug'ruq va kam vaznli chaqaloqlar tug'ilishi pnevmoniya bilan og'rigan homilador ayollarda boshqa ayollardan yuqori bo'lmagan [99; 310-b]. Bu teskari xulosalar nisbatan kichik guruh (10-15) namunalaridan olingan bo'lib, natijalar homiladorlik davrida pnevmoniyaning yetarlicha chuqur o'rganilmaganligini va ma'lumotlarning ishonchsizligini ko'rsatadi [34].

Xulosa qilib aytish mumkinki, koronavirus infeksiyasining homilador ayollarda og'ir kechishi va pnevmoniyaning avj olishiga homiladorlikdagi fiziologik va immunologik moslashishlar va o'zgarishlar sabab bo'ladi. Shuning uchun homilador ayollar va homilaning salomatligini saqlash uchun yangi prognozlash usullarini ishlab chiqish va profilaktik yondashuvlarni rivojlantirish zarur.

## **1.2. Koronavirusning avj olishi va pnevmoniya rivojlanishining homiladorlikdagi fiziologik holatlar bilan bog'liqligi**

Homiladorlik aslida ayol organizmining turli tizimlarida o'ziga xos adaptiv o'zgarishlar yuzaga kelishi bilan kechadigan fiziologik jarayondir [78; 271-b, 167; 12-b, 1; 5-b]. Ushbu o'zgarishlar nafas yo'llari infeksiyalarining intensivlashishiga yordam beruvchi omillardan hisoblanib, kasalliklarning og'ir o'tish xavfini sezilarli darajada oshiradi [9; 8-b, 1; 6-b].

Homilaning rivojlanishida nafas tizimidagi va immun moslashuvlar, moddalar almashinuvining jadallashuvi muhim hisoblanadi. Homilador ayollar organizmining kislorodga bo'lgan umumiy ehtiyoji homilador bo'lmagan ayollar bilan solishtirganda taxminan 20% ga yuqori bo'lib, daqiqalik ventilyasiya sezilarli darajada oshadi va kompensatsiyalashgan nafas olish alkaloziga olib keladi [133; 2273-b]. Homiladorlardagi immunologik o'ziga xoslikning muhim jihatida, immunitetning funksional faolligining pasayishini misol qilish mumkin bo'lib, bu holat, ayniqsa, uchinchi trimestrda kuchliroq namoyon bo'ladi [145; 817-b].

N. Nadirxanova va G. Indaminovalar (2021) olib borgan tadqiqotlarida homiladorlik vaqtida yaqqol namoyon bo'luvchi immunitet tizimi, gormonal fon, nafas tizimi, qon aylanish va gemostaz tizimlaridagi fiziologik o'zgarishlar tufayli, koronavirus kasalligi yo ijobiy yoki salbiy tarafga rivojlanishi mumkinligini o'rgangan [5; 216-b, 8; 212-b]. Ammo, SARS-CoV-2ning homiladorlik bilan assotsiatsiyasi homilaning implantatsiya jarayoniga, uning o'sishi va rivojlanishiga, tug'ruq jarayoniga va neonatal asoratlarga ta'sirini o'rganish uchun katta guruhlarda olib borilgan tadqiqotlar va meta-tahlillar zarur [151; 240-b].

Oksford universiteti olimlari tomonidan o'tkazilgan izlanishlar natijalari homiladorlikda gormonlar darajasining dinamikada o'zgarishi, o'pka sig'imining kamayishi, bachadon hajmining ortishi va immunitet tizimidagi o'zgarishlar COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda klinik holatning tez og'irlashishiga olib kelishi mumkinligini, virus ona va homilaning sog'ligiga sezilarli darajada zarar yetkazish ehtimoli yuqoriligini ko'rsatgan [145; 817-b, 48].

Homiladorlikda alveolyar ventilyasiyaning keskin ortishi ayol organizmida kompensatsiyalangan respirator alkaloz rivojlanishiga olib keladi va ushbu fiziologik jarayon natijasida nafas qisilishi yuzaga keladi va nafas olish va kardiovaskulyar patologiyalarni tashxislashni murakkablashtiradi [133; 2273-b].

Amerikalik olimlarning fikriga ko'ra, homiladorlikda immun holatning fiziologik o'zgarishi, giperkoagulyasiya va ko'krak qafasi organlarining yuqoriga siljishi natijasida o'pka hajmining kamayishi va yuqumli kasalliklarga qarshi immun javobning zaiflashishi pnevmoniya rivojlanishiga moyillikni oshirib, kasallikning patogeneziga ijobiy ta'sir ko'rsatadi [56, 146].

Hozirgi vaqtgacha homilador ayollarda COVID-19 infeksiyasi bilan bog'liq asoratlarning ko'rsatkichlari homilador bo'lmagan ayollarga nisbatan yuqoriligini tasdiqlovchi dalillar yetarli emas. Aksincha, bir qator xorijiy tadqiqotlarda statistik natijalar homilador ayollarning 85%dan ortig'i koronavirus infeksiyasini yengil klinik holatda o'tkazishini ma'lum qilgan [6; 98-b, 115; 762-

b]. Bunday xulosaga kelishga homilador ayollardagi yosh omili sabab bo'lgan. Ma'lumotlarga ko'ra, 40 yoshdan kichik ayollarda kuzatiladigan gormonal fon infeksiyaning patogeneziga ijobiy ta'sir ko'rsatmaydi va uning yengil kechishini ta'minlashda muhim omil sifatida baholanadi. Ushbu holatga asoslangan taxminlar ko'plab ilmiy nashrlar tomonidan qo'llab-quvvatlanmoqda [170].

Ma'lumotlarga ko'ra, homilador ayollarda zarur instrumental tekshiruvlarning potensial zararli ta'sirlari haqidagi xavotirlar oqibatida ko'plab ayollar bu tekshiruvlardan voz kechishi yoki dorivor vositalarini qabul qilishni kechiktirishi holatlari yuzaga kelmoqda. Bu esa, pnevmoniyaning o'z vaqtida tashxislanmasligi va davolashning kech boshlanishiga olib keladi. Natijada, kasallik o'pkaning katta qismini zararlab olgandan keyingina aniqlanadi [156; 131-b].

Bir qator mualliflar COVID-19ning asoratli kechishida homiladorlikdagi quyidagi holatlarni tahlil qilishgan:

1) estrogen gormoni darajasining ortishi natijasida shilliq bezlarning giperplaziyasi va kapilyarlarning mikrosirkulyatsiyasida buzilish yuzaga keladi, bu esa yuqori nafas yo'llarining shilliq qavatida giperemiya, sekretiyaning ko'payishi va shilliq qavatning o'zgarishlariga olib kelib, bu jarayonlar yuqori nafas yo'llarining funksional holatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi va nafas olishni qiyinlashishiga sabab bo'lishi mumkin;

2) homiladorlik jarayonida bachadonning kattalashishi natijasida diafragma yuqoriga, taxminan 4 sm.gacha ko'tariladi, bu holat ko'krak qafasining kengligini 5-7 sm.ga kengayishiga olib keladi. Shu bilan birga, qovurg'alar orasidagi boylamlar asta-sekin bo'shashadi va kengayadi, natijada ko'krak qafasining subkostal burchagi  $68^{\circ}$  dan  $103^{\circ}$  gacha oshib, nafas olish tizimidagi morfologik va funksional o'zgarishlarga sabab bo'ladi [37; 607-b, 57; 668-b];

3) Bachadonning kattalashishi va ko'krak qafasidagi morfologik o'zgarishlar, o'z navbatida, funksional qoldiq sig'imining 10-25%ga pasayishiga va ekspirator zahira hajmining kamayishiga olib keladi. Ushbu moslashgan o'zgarishlar natijasida, funksional qoldiq sig'imining pasayishi kislorod

iste'molining sezilarli darajada oshishiga sabab bo'ladi va onaning kislorod zaxirasining kamayishiga olib kelib, virusli infeksiyalarning og'irlashuvini va ularning patologik oqibatlarini kuchaytiradi [138; 14-b, 90; 587-b, 73; 4735-b, 72; 76-b].

Homiladorlik gormoni bo'lgan progesteron darajasining ortishi nafas olish tizimining zo'riqib ishlashiga olib keladi. Bu o'zgarish esa kislorod iste'molining ortishiga sabab bo'ladi, chunki metabolik jarayonlar onada va homilada jadallashadi, hamda homilaning o'sib borayotgan talablarini qondirish uchun ko'proq kislorod sarflanadi. Birinchi trimestrdan boshlab, homiladorlikning oxirigacha bo'lgan vaqtda kislorod iste'moli 33% gacha oshishi kuzatiladi [73; 4735-b]. Shuningdek, aniqlanishicha homilador ayollarda pulsning tezlashishi, qon oqimiga qarshi to'siqlarning ortishi, osmotik bosimning kamligi sababli homiladorlikda o'pka shishi tezroq rivojlanadi [72; 76-b].

Aslida homiladorlikda fiziologik giperventiliyatsiya tufayli nafas olish alkalozini tez-tez uchraydi va arterial bikarbonat darajasi 18-21 IU/ml gacha kamayadi. Bu ta'sir progesteron darajasining oshishi bilan bog'liq bo'lib, ventilyatsiya va nafas olish hajmining ko'payishini rag'batlantiradi, natijada bikarbonatning ( $\text{PaCO}_2$ , 28-32 mmHg) kompensatsion ajralishi bilan yengil respirator alkalozga olib keladi [138; 14-b]. Homiladorlikning 6-8 haftaligidan boshlab, 28-30 haftagacha ishlab chiqarilgan estrogen gormoni angiotensinogen ishlab chiqarishni rag'batlantiradi, bu esa angiotenzin darajasining oshishiga olib keladi. Natijada, angiotenzin darajasining ortishi qon bosimini oshirish va organizmda tuz va suvni ushlab turish jarayonlarini yaxshilaydi va homiladorlik davrida organizmning fiziologik o'zgarishlarida muhim rol o'ynaydi [89; 91-b].

Stefen Lapinskiy (2012) tomonidan homilador va homilador bo'lmagan ayollar o'rtasida o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, homiladorlik davrida nafas olish tizimi bilan bog'liq og'ir buzilishlarning rivojlanishi gipoalbuminemiya, arterial qon bosimining oshishi va immunitetning pasayishi bilan bevosita bog'liq. Shuningdek, homiladorlik holati va tug'ruq jarayoni fiziologik jihatdan yallig'lanish jarayonlariga o'xshash o'zgarishlarni keltirib

chiqaradi va organizmning o'tkir respirator distress sindromi (O'RDS) rivojlanishiga moyilligini oshiradi [82; 1679-b].

COVID-19ning avj olishi va og'ir formalarning rivojlanishida interleykinlarning roli mavjudligi ko'plab adabiyotlarda keltirilgan [18; 567-b, 32]. Homiladorlik davridagi sitokinlar va immun hujayralar faoliyatidagi fiziologik o'zgarishlar onaning immunologik moslashuvini ta'minlaydi [101; 189-b]. Ayol organizmida paydo bo'lgan embrion rad etilmasligi uchun immun zaiflik kelib chiqadi, ammo ayni vaqtda organizmga kirgan antigenlarga qarshi kurashish ham zarur bo'ladi. Homiladorlik davridagi gumoral immunitet, yani antitela vositachiligidagi immunitet hujayradan tashqari patogenlarga qarshi eng samarali mexanizm bo'lib, mavjud antigenlarga qarshi B-limfositlarni faollashtiradi va ularning qarshi ta'sirini kuchaytiradi [138; 14-b].

Estradiol konsentrasiyasining organizmida pasayishi CD4+ tipidagi T-yordamchi hujayralarning (Th1) faollashuvi bilan birga hujayraviiy immunitetni sezilarli darajada kuchaytiradi. Aksincha, estradiol darajasining oshishi CD4+ tipidagi T-yordamchi hujayralarning (Th2) dominantligini ta'minlab, gumoral immunitet komponentlarini rag'batlantirishga olib keladi va immun javobning fenotipik yo'nalishini o'zgartiradi. Th2 hujayralari IL-4, IL-10 sitokinlarining sekretsiasini oshiradi, shuningdek, immunosupressiv ta'sir ko'rsatadigan monositlar koloniyasini rag'batlantiruvchi omillarni ishlab chiqarishni kuchaytiradi. IL-4 va IL-10 sitokinlari yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lib, Th1 hujayralari, makrofaglar, TNF-a va sikloksigenaza-2 faoliyatiga qarshilik qilib, yallig'lanish jarayonlarini cheklaydi [58; 319-b].

Homiladorlik davrida o'sma nekrozi omili (TNF), interleykin-10 (IL-10), va granulotsitlar koloniyasini qo'zg'atuvchi omillar darajasining oshishi kuzatilishi mumkin. Shu bilan birga, regulyator T hujayralar (Treg) soni ham ortib, ular qon hamda limfa tugunlarida aniqlanadi. Treg hujayralari immunosupressiv funksiyaga ega bo'lib, homilaga nisbatan immunologik tolerantlikni saqlashda asosiy ro'l o'ynaydi [58; 319-b].

1-jadvalda homiladorlik davridagi immunitet funksiyasini gormonlar asosida tartibga solish umumlashtirilgan [[https://doi.org/10.1007/978-981-16-7865-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-16-7865-3_2)].

Homilador ayollarda immun tizimning endokrin boshqarilishi.

1.1-jadval

| Gormonlar                         | Th1aloqasi                                             | Th2 aloqasi                                                  | Immunitetning hujayralariga ta'sir etishi                                                                                           |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estradiol                         | IL-1b va IL-6<br>TNF-a ni kamaytirish bilan to'xtatadi | IL-4 bilan IL-10 ni ko'tarilishi orqali stimulyatsiya qiladi | Treg proliferatsiyasi va suppressiv funksiyani oshiradi                                                                             |
| Progesteron                       | IL-6, IL-1b va TNF-a ning pasayishi orqali to'xtatadi  | IL-4 va IL-10 orqali stimulyatsiya qiladi                    | -IL-4 va IL-10 ni ko'tarilishi orqali stimulyatsiya qiladi<br>-T hujayralarining faollashuvini bostiradi                            |
| Odam xorionik gonadotropin (HGCH) | TNF-a ni pasaytirish orqali to'xtatadi                 | TGF-b, IL-8 va IL-10 orqali stimulyatsiya qiladi             | -tregni o'ziga tortadi<br>-UNK hujayralari ko'payishiga olib keladi<br>-monositlarning ko'payishi va funksiyasini rag'batlantiradi. |

Homiladorlikdagi anatomik, fiziologik va gormonal o'zgarishlar kasalliklarning patogeneza muhim rol o'ynaydi [138; 22-23-b]. N.S. Soliman (2021) ning tadqiqotlari natijasida, SARS bilan kasallangan homilador ayollarda klinik holatning yomonlashishi homilador bo'lmaganlarga qaraganda og'irroq bo'lgan, shuningdek, ular ko'proq reanimatsion yordamga muhtoj bo'lgan [105; 12-b].

Amerikalik olimlarning fikriga ko'ra, o'pkalarda qon oqimining ortishi, o'pka kapillyarlaridagi qon hajmining oshishi va onkotik bosimning pasayishi periferik shishlar va o'pka shishlarini kuchaytiradi. Bu mexanizmlar o'pka va boshqa organlarda suyuqlikning to'planishiga olib kelib, o'tkir respirator distress sindromi rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin [35; 609-b]. Homiladorlikdagi jismoniy va gormonal o'zgarishlar hisobga olinsa, nafas olish funksiyasida nisbatan kichik

ta'sirlar aniqlanadi. Shifokorlar homilador ayollarda nafas olish tizimi kasalliklarini tashxislashda, fiziologik o'zgarishlarni inobatga olish orqali, to'g'ri xulosaga kelishi zarur [55; 177-b, 150; 5-b]. Ko'plab tadqiqotlar xulosalarida fiziologik homiladorlik davrida respirator o'zgarishlar nafas yetishmovchiligiga olib boradi [150; 12-b, 107; 311-b, 37; 607-b, 57; 668-b].

H. Lyons progesteronning nafas olish stimulyatori ekanligini qo'llab-quvvatlovchi kuchli dalillarni taqdim etgan [89; 173-b]. H. Lyonsning tadqiqotlariga tayangan holda, bir qator olimlar homilador bo'lmagan shaxslarga progesteron yuborib, daqiqalik ventilyatsiya, karbonat angidrid ( $\text{CO}_2$ ) konsentratsiyasi, kimyosensitivlik va nafas tizimining qarshilik bosimida sezilarli oshishni aniqlaganlar. Ushbu natijalar asosida olimlar, progesteronning nafas olish tizimining fiziologik funksiyalariga ta'sirini va uning nafas olishni modulyasiya qilishdagi rolini qo'llab-quvvatlaydi [134; 645-b, 135; 939-b]. Demak, gipoksiyaga moyillikning oshishiga ham estrogen ham progesteron miqdorining ortishi sabab bo'ladi [63; 1909-b].

Xulosa qilib, homiladorlik murakkab fiziologik moslashuvlar bilan kechuvchi jarayonligi sababli undagi har bir o'ziga xos adaptatsion mexanizmlar COVID-19 singari har qanday nafas olish tizimi a'zolarini shikastlovchi ta'sirga ega infeksiyalarning intensivlashishiga ijobiy hissa qo'shadi deyish mumkin. Shuning uchun har bir homilador ayolga uning gestatsiya muddatidan kelib chiqib individual yondashuv va yangi profilaktik yechimlar zarur.

### **1.3 Pnevmoniya kelib chiqishi va COVID-19 og'irlashuvida genetik omillarning roli**

COVID-19 kasalligining patogenezi, asosan, yuqori darajada yallig'lanishga qarshi sitokinlarning intensiv ishlab chiqarilishi asosiy o'rinda bo'lib, bu endotelial disfunksiyaning rivojlanishiga sabab bo'ladi va natijada hayotiy organlarning strukturaviy va funksional shikastlanishini yuzaga keltiradi. Bir qancha o'rganilgan va tahlil qilingan genetik omillar koronavirusning klinik kechishini og'irlashtirishi va asoratlanish xavfini oshirishi bilan bog'liqdir [120]. Dunyo bo'ylab olib borilayotgan tadqiqotlar inson genlari va COVID-19 o'rtasidagi genetik bog'liqlikni

o'rganib, kasallikning og'irlik darajasiga ta'sir ko'rsatadigan omillarni aniqlamoqda [130; 1522-b]. Belgorod universitetida joylashgan Inson molekulyar genetikasi tadqiqot laboratoriyasining bosh rahbari Mixail Churnosov, COVID-19ga chalinish xavfi va uning og'ir kechishi insonlarning genetik o'ziga xosligi bilan chambarchas bog'liqligini bir necha bor ta'kidlagan.

COVID-19 infeksiyasi asosan asimptomatik yoki yengil alomatlar bilan kechadi, ammo ba'zi bemorlarda makrofaglar faollashishi, o'tkir respirator distress sindromi (O'RDS) va sitokinlar bo'ronining qo'zg'alishi kabi immunologik patologiyalar rivojlanishi, kasallikning og'ir kechishiga va klinik holatning yomonlashuviga olib kelishi mumkin [136; 2085-b]. COVID-19 bilan kasallangan bemorlardagi sitokin bo'roni SARS-CoV va MERS-CoV viruslari bilan kasallangan bemorlardagi holatlarga o'xshash, ammo COVID-19da sitokin bo'ronining o'ziga xos xususiyati - kasallikning og'ir holatlarida interleykin-10 (IL-10) darajasining sezilarli darajada oshishidir [127, 117]. Bunga qo'shimcha tarzda IL-10 darajasi ortgan vaqtda bemorlarda IL-6 miqdori ham ortadi. IL-10 darajasi IL-6 va C-reaktiv oqsil kabi yallig'lanish omillari bilan kuchli bog'liqlikka ega [160]. M. Sagrisning tadqiqotlarida COVID-19da yallig'lanish va sitokin bo'roni individual genetik moyillik bilan bog'liq ekanligi aniqlangan [125].

Hind olimlari ham o'z tadqiqotlarida COVID-19 va IL-10 geni rs1800896 va rs1800872 polimorfizmlarining assotsiatsiyasini o'rganishgan. Natijada ular IL-10 genining rs1800872 polimorfizmining COVID-19 og'irlashuvida muhim ahamiyatga ega ekanligini isbotlash bilan birga yosh va jinsga bog'liq tafovutlarni ham aniqlashdi. Ammo bunday xulosalarni tasdiqlash bo'yicha kattaroq va batafsilroq tadqiqotlar talab qilinadi [120].

Aniqlanishicha, COVID-19 patogenezida interleykinlarning faollashishi kuchli yallig'lanish reaksiyalarini keltirib chiqaradi. Xitoylik olimlarning fikriga ko'ra, IL-10 ning konsentratsiyasi COVID-19 bilan og'ir va kritik darajada kasallangan bemorlarda yuqori bo'ladi [51; 827-b]. Dunyodagi 18 ta klinik tadqiqotlar xulosalari IL-10 ni COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda kasallikning og'ir kechishini bashorat qiluvchi muhim ko'rsatkich ekanligini tasdiqlagan [45].

IL-10 genining (rs1800896) polimorfizmining 23 mamlakatda o'tkazilgan tadqiqotlar tahlillari uning genotiplar chastotasida katta tafovut mavjudligini ko'rsatgan. IL-10 genining ushbu polimorfizmi populyatsiyalarda xilma-xil bo'lgan: Xitoy, Meksika, Tunis va Yaponiya populyatsiyalarida ko'pincha A/A genotipi; Hindiston, Eron, Ispaniya, Gollandiya, Finlyandiya, Braziliya, Chexiya, Polsha, Germaniya populyatsiyalari, Norvegiya va Buyuk Britaniyada A/G genotipi tez-tez uchragan; G/G genotipining chastotasi faqat Italiya aholisi orasida eng yuqori bo'lgan [77; 5853-b]. Demak, ushbu genning virusli infeksiya og'irlashuvi patogenezidagi ahamiyati borligini va uning genotiplarining turli populyatsiyalarda xilma-xilligini inobatga olib, o'zbek populyatsiyasida o'rganish maqsadga muvofiqdir.

Hind olimlari Saliha Rizvi va boshqalar IL-10 geni polimorfizmlarini koronavirus kasalligidagi rolini o'rgangan va rs1800872 polimorfizmining COVID-19 bilan infeksiyalangan bemorlarda C/C genotipining kasallik avj olishidan muhim himoya hususiyati mavjudligini aniqlashgan ( $p=0,01$ ) [120]. Meksika aholisi bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotda ham shunga o'xshash xulosalar olingan: bunda C/C genotipining chastotasi og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarga nisbatan yengil darajada kasallanganlarda yuqori bo'lgan, ammo ularning natijalarida statistik jihatdan ahamiyatli ko'rsatkichlar olinmagan [18; 567-b].

Shuningdek, Meksika aholisida qayd etilgan nisbatlar IL-10 (rs1800872) polimorfizmining grippga moyillik bilan bog'liqligini tasdiqlaydi, ammo rs1800871 polimorfizmida bunday ta'sir aniqlanmagan [94; 108-b]. Rus tadqiqotchisi I. Goncharova (2019) ham IL-10 geni rs1800872 polimorfizmining virus va bakterial e'tiologiyali infeksiyon kasalliklardagi rolini o'rgangan va ushbu polimorfizmdan prognostik markyor sifatida foydalanishni taklif etgan.

Yaqinda xitoylik olimlar tomonidan o'tkazilgan tekshiruvlar shuni ko'rsatdiki, IL-10 genining (rs1800896) polimorfizmining A alleli o'pka bilan bog'liq infeksiyalarning rivojlanish xavfini oshiruvchi omil bo'lib, pnevmoniya va sepsis ehtimolini kuchaytiradi [50]. Olingan xilma-xil natijalardan ko'rinib turibdiki,

ushbu gen allellaridagi bunday tafovutga populyatsiyalardagi o'ziga xoslik va mintaqaviy sharoitlar sabab bo'lishi mumkin.

COVID-19 bilan genetik omillarning assotsiatsiyasini o'rganishga bag'ishlangan tadqiqotlardagi qarama-qarshi natijalar immunogenetika va populyatsiya genetikasi doirasida insonning viruslarga qarshi immun javobini hamda populyatsiyalarning genetik tuzilishini inobatga olgan holda izohlanishi mumkin.

Tadqiqotlarda erkaklar va ayollar o'rtasida COVID-19ning og'ir kechishidagi jinsga xos tafovutlar aniqlangan, erkaklarda infeksiyaning og'ir kechish xavfi yuqori bo'lgan [120]. Xitoyda o'tkazilgan tadqiqotlar erkaklar COVID-19 ta'siriga ayollarga qaraganda ko'proq moyil ekanligini ko'rsatdi [197, 4208-b]. Shuning uchun genetik tadqiqotlarni jinsiy alohidalangan holatda olib borish maqsadga muvofiq bo'ladi.

Izlanishlar jinsiy tafovutlar bilan birga, yondosh kasalliklar va patologik holatlarni ham hisobga olish zarurligini ko'rsatadi. Shu bilan birga ateroskleroz avj olgan mintaqalar, endotelit va COVID-19 bilan bog'liq koagulopatiyaning kombinatsiyasi, tromboz rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshirishi mumkin [123; 657-b]. Shuning uchun, homiladorlik holati bilan genetik omillarning ro'lini birga o'rganish, ona va homilaning sog'lig'i uchun ahamiyatli bo'lishi mumkin.

Turli og'irlik darajasida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda sitokin bo'roni va boshqa immunitet reaksiyalarining asosiy mexanizmlarini tushuntirish uchun, bemorlarning genetik o'zgarishlarini aniqlash uchun katta namunaviy va chuqur tadqiqotlar zarur [120]. COVID-19 infeksiyasi hozirgacha davom etib, odamlar sog'ligi bilan bog'liq muammolar yaratib turibdi, shuning uchun virusli infeksiyani profilaktik choralarini ko'rish va davolashning ijobiy natijalariga erishish maqsadida, kasallik rivojlanishi bilan asoratlar kelib chiqishini erta bashoratlashni yoki kasallikdan himoyalaniшни ta'minlaydigan genetik polimorfizmlarni oydinlashtirish dolzarbdir.

SARS-CoV-2 virusi ACE2 fermenti orqali o'pka to'qimasining qon tomirlari va yurak hujayralariga kiradi [26; 288-b, 23], natijada O'RDS rivojlanishiga

moyillik kelib chiqadi. COVID-19 patogenezini "sitokinlar bo'roni" va endotelial faollashuv bilan bog'liq bo'lib, bu miokardit, aritmiya va qon tomir kasalliklari kabi yurak-qon tomir kasalliklari asoratlariga olib kelishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, ACE2 genidagi o'zgarishlar COVID-19 bemorlarining klinik holatini og'irlashishida muhim rol o'ynashi mumkin [124].

Shunday qilib, yallig'lanishga qarshi immunitet reaksiyalarini boshqarish yuqori ilmiy qiziqish va klinik ahamiyatga ega. So'nggi tadqiqotlar, yurak-qon tomir kasalliklari va tizimli salbiy oqibatlarni kamaytirish maqsadida yallig'lanishga qarshi dorilar va immunomodulyatorlarni potensial terapiya sifatida o'rganishni boshladi [124].

M. Bansal (2020) ning fikriga ko'ra, COVID-19 o'pka markazli virusli infeksiya bo'lib, turli taxminiy yo'llar orqali hayotiy organlarga bevosita salbiy ta'sir ko'rsatadi. Uning aniqlashicha, SARS-CoV-2 virusi renin-angiotensin tizimi (RAS) bilan o'zaro aloqada bo'ladi, ma'lumki, bu tizim buyrak, yurak qon-tomir va immunologik funksiyalarni boshqarishda muhim ro'l o'ynaydi [22; 247-b]. SARS-CoV-2 virusi S glikoproteini orqali ACE2 bilan bog'lanib, renin-angiotensin tizimi (RAS) bilan aloqalarni mustahkamlaydi. ACE2 o'pka, buyrak, ichak, yurak qon-tomir hujayralari va immun tizimi hujayralarida joylashgan [155; 607-b]. Klinik tahlillar shuni ko'rsatdiki, SARS-CoV-2 ACE2 bilan bog'lanib, renin-angiotensin tizimi (RAS) orqali angiotensin II ajralishini ko'paytiradi, bu esa ahamiyatli vazokonstriksiyaga olib keladi [22; 247-b].

COVID-19 kasalligining patogenezida asosiy mexanizm sifatida qon oqimidagi yallig'lanish sitokinlarining sezilarli darajada ortishi muhim omil hisoblanadi. Shu bilan birga, O'RDS rivojlangan va kasalxonaga yotqizilgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda giper-yallig'lanish holatining boshqarilishi tibbiyot xodimlari uchun dolzarb muammolardan biriga aylangan [155; 607-b]. Og'ir COVID-19 kasalligi patogenezida perforin, NK hujayralari va CD8<sup>+</sup> T-hujayralarining yetishmovchiligi, shuningdek, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) darajasining ortishi makrofaglarning haddan tashqari faollashishi yotadi. Bu jarayon sitokinlar bo'roni va giper-yallig'lanish holatini keltirib chiqarib, o'pkadagi

shikastlanish va respirator yetishmovchilikni kuchaytiradi [16]. Kasallikning og'irlashuvi bilan sitokinlarning yuqori darajaga ko'tarilishi orasidagi bog'liqlik hali to'liq o'rganilmagan va bu sohada qo'shimcha ilmiy tadqiqotlar talab etiladi. Bir qator tadqiqotlarda IL-1b, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1a, G-CSF va TNF-a ning darajalari koronavirus bilan og'ir formada infeksiyalanganlarda yuqori darajada statistik ko'rsatkichlarga ega bo'lgan [83; 1057-b].

SARS-CoV-2 ga qarshi immun javoblarda I va III turdagi interferonlarning yetishmovchiligi oqibatida kechikkan immun javoblar va COVID-19ning og'ir holatlari kelib chiqadi. Tug'ma immunitet hujayralarida yallig'lanishga qarshi sitokinlarning yuqoriligi sitokinlar bo'ronini, koagulopatiya va O'RDS rivojlanishiga olib keladi [121; 23-b].

Yuqorida muhokama qilinganidek, SARS-CoV-2 virusining hujayra ichiga kirishi ACE2 va TMPRSS2 ga bog'liq. Shuning uchun, COVID-19ning og'ir kechishi ACE2 genidagi va angiotensinogen darajasidagi o'zgarishlar bilan bog'liq bo'lib, bu yurak-qon tomir va o'pka kasalliklarining rivojlanishiga ta'sir qiladi [67]. Shuningdek, tadqiqotda bir nechta ACE2 variantlari, jumladan: K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D358NY, D358NY va Q358NY SARS-CoV-2 og'irlashishida kamroq ahamiyatga ega ekanligi isbotlangan [139; 475-b]. ACE2 genining uchta asosiy polimorfizmi (Asn720Asp), (Lys26Arg), (Gly211Arg) va 2 ta kam uchraydigan (Leu351Val) va (Pro389His) variantlari koronavirus rivojlanishida himoya funksiyasiga ega [106; 29-b].

Haupl va hamkasblari (2015) tadqiqotlarida Yaqin Sharqdagi Osiyo populyatsiyasida ACE genining I/D polimorfizmi va bachadon-plasenta disfunktsiyasi o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli bog'liqlikni aniqlagan [65; 422-b]. Uma va boshqalar ACE geni I/D polimorfizmining D/D genotipi Kavkaz populyatsiyasida erta tug'ruqlar ko'payishi bilan bog'liqligini kuzatgan [141; 27-b]. Biroq, turk populyatsiyasida ko'pincha muddatiga yetmagan tug'ruq bilan asoratlanuvchi preeklampsiya holati bilan ACE geni I/D polimorfizmi orasida bog'liqlik kuzatilmagan [14; 49-b]. Shunga o'xshash natijalar Yaponiya aholisida

ham aniqlangan [81; 346-b]. Demak, dunyo bo'ylab Alu (qo'shish/o'chirish- I/D) polimorfizmlarining tarqalishi turli populyatsiyalar o'rtasida turlicha ekanligini ko'rsatadi [102].

Ma'lumki, tug'ma va adaptiv immunitet virusli infeksiyalarga qarshi himoya mexanizmlarining asosiy tarkibiy qismi hisoblanadi. Amin Hasanvandning tadqiqotlari immunologik omillarga bog'liq irsiy o'zgarishlarning COVID-19 patofiziologiyasidagi ahamiyatini o'rgangan. Unga ko'ra, yagona nukleotidli polimorfizmlar (SNP) orqali TNF, IL1, IL4, IL6, IL7, IL10 va IL17 kabi sitokinlarning genetik polimorfizmlari bemorlarda COVID-19ning og'ir kechishi yoki O'RDS rivojlanishiga moyillikni oshiradi [64; 789-b]. Bunday mutatsiyalar gen ekspressiyasini o'zgartirib, kuchaytirilgan immun javobni yuzaga keltiradi [33]. SNP sitokinlari va kimoklinlari COVID-19ning og'irlashuvi va klinik natijalariga ta'sir ko'rsatadi [98; 4088-b]. COVID-19 avj olishida genetik polimorfizmlarning ahamiyatini tahlil qilish kasallik patogenezini haqidagi bilimlarni kengaytiradi [106].

Monositlar, makrofaglar, dendritik hujayralar va limfositlar faollashuvi natijasida virusli infeksiyalar sitokinlar bo'ronini qo'zg'atadi [29; 269-b]. To'plangan dalillar SARS-CoV-2 virusli infeksiyalar patogenezida immun holatning boshqarilishining buzilishi ahamiyatli ro'l o'ynashini ko'rsatadi [162]. COVID-19 kasalligida, ayniqsa, og'ir holatlarda, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IFN kabi yallig'lanish sitokinlarini ishlab chiqarilishining kuchayishi kuzatilgan. Immun javoblarda sitokinlar neytrofillarni infeksiya tushgan joyga jalb qilib, yallig'lanishni keltirib chiqaradi. Biroq, ortiqcha faollashuv sog'lom to'qimalarga zarar yetkazishi mumkin, bu esa patologik yallig'lanishga va hujayra nekrozi yoki apoptoziga olib keladi [88; 1052-b].

I.S. Afoninaning (2015) ta'kidlashicha, IL-1 immunitet va yallig'lanishning asosiy vositachisi bo'lib, IL-1a va IL-1b neytrofillar, monositlar va makrofaglarni faollashtiradi, ammo ularning faollashish darajasi va vaqti o'rtasida farqlar mavjud. IL-1a va IL-1b sitokinlari yallig'lanishni kuchaytirish, isitma, qon tomirlar kengayishi, leykositlar to'planishi, T hujayralari differentsiatsiyasi va gematopoez kabi biologik ta'sirlarni amalga oshiradi [31].

Abbate va boshqalar tadqiqotlari IL-1 $\beta$  ekspressiyasi odatda past bo'lishini, ammo infeksiya o'choqlarida qon monositlarida sezilarli darajada oshishini ko'rsatgan [10; 1260-b]. IL-1 signalizatsiya yo'li kuchli antiviral ta'sirga ega bo'lib, virusli infeksiyaga qarshi kurashda immunitet tizimini sezilarli darajada qo'llab-quvvatlaydi [110; 825-b].

COVID-19ning klinik oqibatlari va asoratlaridagi mintaqaviy va etnik farqlarni aniqlash uchun genetik tadqiqotlar o'tkazish zarurati tadqiqotchilar tomonidan ilgari surilgan [15]. Koronavirusni davolash hozirda standartlarga asosan olib borilib, virusga qarshi vositalardan: Remdesivir, Tenofovir, Opinavir/ritonavir, Xlorokindan keng foydalanilmoqda. Lekin, ushbu farmakologik preparatlar ma'lum salbiy oqibatlar va nojo'ya ta'sirlardan holi emas. Shuning uchun, SARS-CoV-2 virusining patogenetik mexanizmlarini chuqurroq o'rganish infeksiyaga qarshi yangi profilaktik chora-tadbirlarni ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi [123; 657-b].

Shunday qilib, COVID-19 infeksiyasining og'irligi va klinik oqibatlari ko'p jihatdan genetik omillarga bog'liq bo'lib, ular organizmning immun javobini va infeksiyaga nisbatan sezgirligini belgilaydi. ACE retseptorining polimorfizmlari va sitokin ishlab chiqarilishiga ta'sir etuvchi boshqa genetik variantlar, SARS-CoV-2 virusining hujayraga kirish, uning organizmda tarqalishi va yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda muhim ro'l o'ynaydi. Shuning uchun COVID-19 va pnevmoniyaning erta tashxislashda genetik tekshiruvlarni olib borish mavjud muammolarga yangi yechimlarni topish imkonini yaratishi mumkin.

Koronavirus infeksiyasi bo'yicha ilmiy izlanishlar, meta-tahlillar va klinik tekshiruvlar davom etmoqda. Kasalliklarning patogenezi va himoya mexanizmlarini chuqur tahlil etish genetik omillarning muhim determinant ekanligini ko'rsatadi. Homiladorlik davrida organizmda anatomik va fiziologik o'zgarishlar bilan birga immun holat ham takomillashib boradi. Interleukinlar va renin-angiotenzin tizimi moslashuv va himoya mexanizmlarini tartibga soluvchi muhim omil bo'lib, ular homiladorlik jarayonida alohida ahamiyat kasb etadi. Virusli infeksiyalar asosan

immun hujayralarga ta'sir ko'rsatib, mavjud qarshilik mexanizmlarini izdan chiqarishga intiladi.

Homiladorlik davridagi anatomo-fiziologik o'zgarishlar turli trimestrlarga qarab o'rganilgan bo'lsa-da, COVID-19 infeksiyasining homiladorlikdagi gestatsiya muddatiga bog'liq holda klinik kechishi va asoratlanishiga doir mavjud ma'lumotlar hali yetarli emas. Bundan tashqari, homilador ayollar guruhida molekulyar-genetik sinovlar o'tkazilishi bo'yicha yetarlicha tadqiqotlar mavjud emas.

Shunday qilib, homiladorlikdagi xavflarni baholash, COVID-19ning patogenetik mexanizmlarini chuqur o'rganish natijalari individuallashtirilgan profilaktika usullari va yangi samarali davolash yo'nalishlarini aniqlashga olib kelishi mumkin. Bu, o'z navbatida, molekulyar-genetik tadqiqotlarni rivojlantirish orqali COVID-19ni erta prognozlash uchun yanada sezgir genetik asoslangan tekshiruv usullari va davolash usullarini ishlab chiqish uchun zarur bo'ladi.

Shuning uchun homiladorlikning turli trimestrlarida virusli infeksiyaning ta'sirini o'rganish maqsadga muvofiqdir. Organizmning immun holatini boshqaruvchi genetik tadqiqotlarni o'zbek ayollarida, aynan homilador ayollar kontingentida o'rganilmaganligi sabab, ushbu mavzuda izlanishlar olib borish muhim va dolzarbdir.

## **II BOB. COVID-19 BILAN INFEKSIYALANGAN HOMILADOR AYOLLARNING KLINIK XUSUSIYATLARI VA TADQIQOT USULLARI**

### **2.1. Tadqiqot uchun olingan ayollarning xususiyatlari.**

Tadqiqot 2 bosqichdan iborat edi. 1-bosqichda 120 nafar homilador ayol “case-control” usuli bilan tanlab olindi va ularda kasallik xususiyatlari, homiladorlikning kechishi, rivojlangan patologik holatlar nisbati homiladorlik trimestrlariga bog‘liq holda tahlil qilindi. 2-bosqichda 110 nafar biomateriallardan IL-1b, IL4, IL10, TNF-a va ACE ning allel va genotiplari tarqalish chastotalari tahlil qilindi.

Tadqiqotning birinchi bosqichida 120 nafar ayol to‘g‘risidagi ma’lumotlar o‘rganildi. Bemorlarning barchasida tomog‘idan olingan surtmada yoki qondan PCR tahlilida COVID-19 ga ijobiy natija aniqlangan, yani koronavirus infeksiyasi mavjudligi tasdiqlangan. Tadqiqotga olingan ayollarda yosh chegarasi 18 yoshdan 41 yoshgacha (o‘rtacha yoshi 27,05). Ularning orasidan homiladorlikning 14-haftasigacha bo‘lgan ayollar 24 nafar, 14-haftadan 28- haftagacha bo‘lganlar 38 nafar, 28 haftadan yuqorilar 58 nafarni tashkil etdi (o‘rtacha homiladorlik muddati  $25,3 \pm 0,3$  homiladorlik haftasi). Klinik holat “holat-nazorat” namunasida o‘rganildi. Kontrol guruhi sifatida 105 nafar o‘zbek millatiga mansub shartli sog‘lom anamnezida COVID-19 bilan infeksiyalanmagan va koronavirus simptomlari kuzatilmagan homilador ayollar tayinlandi.

Tadqiqot davomida homilador ayollarning klinik holatini tahlil qilishda ulardan yig‘ilgan anamnez, so‘rab-surishtirish, ob‘ektiv ko‘ruv, umumiy klinik-laborator, instrumental va molekulyar-genetik tekshiruv natijalaridan foydalandik.

COVID-19 ning og‘irlik darajalari quyidagi xususiyatlarga ko‘ra tasniflangan:

1. COVID-19ning yengil kechishi: yengil klinik belgilar bilan, pnevmoniyaga xos o‘zgarishlarsiz.

2. COVID-19ning o‘rta og‘ir kechishi: ko‘krak qafasi tekshiruvda pnevmoniyaga xos o‘zgarishlar bilan isitma, yo‘tal va boshqa simptomlar mavjudligi bilan.

3.COVID-19ning og‘ir darajasi quyidagi holatlarning mavjudligiga qarab belgilandi:

- taxipnoe;
- saturatsiya  $\leq 94\%$ .
- qondagi kislorod /FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mm Hg.

4. COVID-19ning kritik darajasida nafas olish yetishmovchiligi, sun‘iy ventilyatsiyaga ehtiyoj, shok holatining kelib chiqishi va organlar disfunktsiyasi sodir bo‘lishi bilan.

Tadqiqotning 2-bosqichida olingan homilador ayollarning 110 nafarida molekulyar-genetik tahlillar o‘tkazildi (10 nafari tekshiruvda ishtirok etishni rad etgan). Tadqiqot Respublika gematologiya ilmiy-amaliy markazining molekulyar tibbiyot va hujayralar texnologiyasi laboratoriyasida amalga oshirildi. Genetik tahlillarni qiyosiy solishtirish uchun Respublika gematologiya ilmiy-amaliy markazi, molekulyar tibbiyot va hujayralar texnologiyasi bo‘limidagi DNK bankidan sog‘lom reproduktiv yoshdagi 105 nafar ayollarning DNK ma’lumotlari nazorat guruhi sifatida olindi.

2022-yil iyun oyidan 2023-yil sentabr oyigacha bo‘lgan vaqt ichida tadqiqotning molekulyar-genetik qismi olib borildi. Ushbu bosqichda 110 nafar homiladorlikning turli muddatlarida koronavirus bilan kasallangan ayollar ishtirok etdi (ularning o‘rtacha yoshi -  $29.35 \pm 0.56$  yosh).

## **2.2. Bemorlardagi tekshiruv usullari**

Koronavirus bilan infeksiyalangan homilador ayollardagi klinik holat akusherlik sohasidagi standartlarga muvofiq so‘rov o‘tkazilib tahlil qilindi.Ulardan oilaviy, allergik, yondosh kasalliklari va akusherlik anamnezlari yig‘ildi, kuzatib borildi. Kuzatuv davomida har bir homilador ayol terapevt ko‘rigidan, zaruratga ko‘ra reanimotolog, urolog, gepatolog va boshqa mutaxassislar ko‘ruvidan o‘tkazildi. Barcha ayollar standartga asosan klinik, laborator va instrumental tekshiruvlardan o‘tkazilgan. Natijalar tahlil qilingan.

Tadqiqotimizda amalga oshilgan molekulyar-genetik tekshiruvlar Respublika gematologiya ilmiy-amaliy markazi bazasiga qarashli “Molekulyar tibbiyot va hujayra texnologiyalari kafedrası” laboratoriyasida o‘tkazildi.

Immun javobning asosiy determinantlari ACE, IL-1b, IL-4, IL-10 va TNF-a geni polimorfizmlari SPF "Litekh" ning SPNexpress test tizimlaridan foydalangan holda SNP usuli bilan o‘rganildi.

O‘rganilayotgan genlardagi genotiplanishini belgilash bir necha jarayonlardan tashkil topadi:

1. Vena tomirlaridan biologik qon materiallarini olish.
2. Tegishli DNK ni limfotsitlardan ajratish.
3. Gen polimorfizmlarini PCR tahlili orqali aniqlash;
4. Olingan natijalarni tahlil qilish.

ACE genining Alu elementi deletsiyasi/insertsiyasi, TNF genining G-308A, IL1b genining T-31C, IL4 ning C-589T, IL10ning G-1082A polimorfizmlarining qiyosiy tahlili turi bo‘yicha model “Holat-nazorat” yordamida amalga oshiriladi (ikki qiyosiy na`munani solishtirish). "Holat" na`munasi 110 nafar COVID-19 bilan kasallangan ayollardan iborat bo‘ldi. Nazorat guruhi jinsi va yoshi bo‘yicha asosiy guruhdagi koronavirus bilan og‘rigan bemorlar guruhidan farq qilmaydi.

Tekshiruv uchun venadan olingan qon na`munalari EDTA-K3 antikoagulyanti mavjud bo‘lgan standart vakuum naychalarga joylandi (Vacutainer Becton Dickinson International, AQSh). PCR tadqiqotlari uchun genomik DNK AmpliPrime RIBO-prep reaktiv to‘plami (NextBio, Rossiya) yordamida ajratilgan. Genomik DNK kontsentratsiyasi NanoDrop 2000 spektrofotometrida (NanoDrop Technologies, AQSh) A260/280 nm to‘lqin uzunligida o‘lchandi. Barcha DNK namunalarining tozaligi 1,7/1,8 ni tashkil etdi. Genetik lokuslarni aniqlash ACE geni TNFa va IL1b, IL4, IL10 genlari allellari PCR tahlili orqali amalga oshirildi.

PCR tahlili Rotor Gene Q (Guagen, Germaniya) va Applied Biosystems (model 2720, AQSh) asboblari yordamida va quyidagi kuchaytirish dasturlariga muvofiq amalga oshirildi:

ACE geni uchun dastlabki denaturatsiya – 94°C (3 min.1sikl), 40 amplifikatsiya sikli: 94°C (10 sek) - denaturatsiya, 80°C (2min)- yumshatish (termik ishlov), 60°C (40sek) – elongatsiya va yakuniy sintez 72 C° (1 min. 1sikl), 10 minut saqlanadi.

TNFa va IL1b, IL4, IL10 genlari uchun dastlabki denaturatsiya - 94°C ( 3 min.1sikl), 35 amplifikatsiya sikli: 94°C (10 sek) - denaturatsiya, 60°C (10min)-yumshatish (termik ishlov), 72°C (20sek) – elongatsiya va yakuniy sintez 72 C° (1 min. 1sikl), 10 minut saqlanadi.

Tahlil qilingan PCR mahsulotlarining (DNK) bo'laklari o'rnatilgan raqamli kamera bilan UV transilluminatorida (to'liq uzunligi 310 nm) tasvirlangan. Namunalarning har biri uchun lyuminescent signalni tahlil qilish natijalari har bir allelning getero yoki gomozigot shaklida mavjudligi yoki yo'qligi haqida javob berishga imkon beradi.

### **Tadqiqotning matematik usullari**

O'rganilgan ACE, TNFa va IL1b, IL4, IL10 genlari polimorfizmlarining genotipik taqsimoti - kanonik Hardy-Vaynberg muvozanatidan (HWD) chetlashishini aniqlash "GenePop" (Genetics of Population)- genetik axborotlarni tavsiflash maqsadidagi kompyuter dasturi yordamida olib borildi.

Quyidagi formula orqali o'rganilayotgan genlarning allellari uchrash chastotalari hisoblandi:

$$P = (2np + npq) / 2N$$

Bu yerda: N - tanlama hajmi;

np-p - gomozigotlar soni;

npq - geterozigotalarning soni.

Haqiqiy (kuzatilgan) geterozigotalik hisoblangan formulasi:

$$N_{obs} = N_0 / N$$

Bu yerda: N<sub>0</sub> - geterozigotalarning soni.

Nazariy (kutilayotgan) geterozigotalik:

$$H_{exp} = 1 - \sum p_i^2$$

Bu yerda: p<sub>i</sub> – i allelining chastotasi.

$$i=1$$

Haqiqiy geterozigotalikning nazariydan og‘ish ko‘effitsenti quyidagi formula bo‘yicha hisoblab chiqildi:

$$F=(H_{exp} - P_{litalar})/H_{exp}.$$

Har bir genetik markerning prognozli ishlashini baholash uchun quyidagilar hisoblandi: 1) sezuvchanlik (SE), 2) o‘ziga xoslik (SP), 3) AUC (egri chiziq ostidagi maydon).

Polimorfizmlarning kasallikni bashoratlashdagi ahamiyatliligi quyidagicha aniqlandi: masalan,  $AUC < 0,5$  bo‘lganda genetik marker tasodifiydir;  $0,5 < AUC < 0,6$  - yomon marker,  $0,6 < AUC < 0,7$  - o‘rtacha;  $0,7 < AUC < 0,8$  - yaxshi;  $AUC > 0,8$  aniqlanganda esa u ajoyib tasniflagich hisoblanadi [http://vigg.ru/fileadmin/user\_upload/Rubanovich/].

Allellik va genotipik variantlarning bog‘lanish darajasi OR va RR qiymatlari bo‘yicha 95% ishonch oralig‘ida (95% CI) baholandi.

Olingan ma'lumotlarni hisoblash uchun vosita sifatida "OpenEpi 2009, Version 2.3" dasturiy majmuasi ishlatildi.

### **2.3. Olingan tadqiqot natijalarini statistik qayta ishlash usullari.**

Tadqiqot natijasida jamlangan ma'lumotlar R Microsoft office, Epi info dasturlar jamlanmasining 2021 dasturidan foydalanib, statistik ahamiyati o‘rganildi.

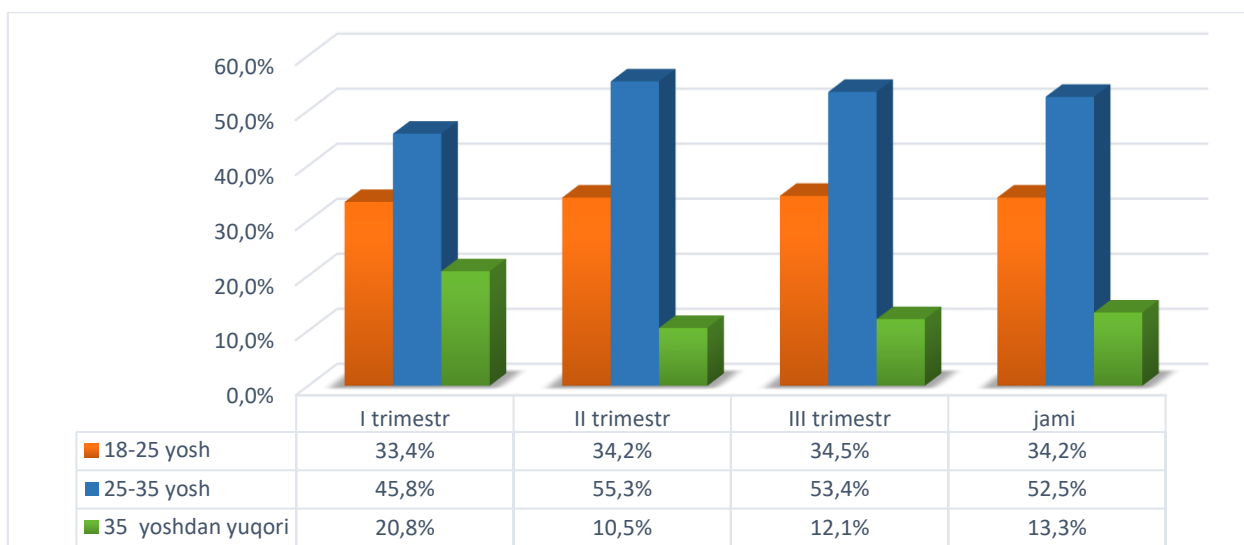
Klinik materialga statistik ishlov berishda matematik statistika usullaridan foydalanildi. Xususan, chastota tahlili (%), o‘zgaruvchanlik statistikasi usullari (o‘rtacha arifmetik (M), standart og‘ish (s), standart xato (m)) va boshqalar), dispersiya tahlili (t-test), korrelyatsiya tahlili (juftlik ko‘effitsienti). korrelyatsiyalar). O‘rganishda sifat va son ko‘rsatkichi ma'lumotlar guruhlariga ajratildi. Natija va xavf omillari o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholash uchun biostatistikaning xavf nisbatini eksploratsiyasi uchun 95% li ishonch intervali, olingan natijalarning statistik ahamiyatini aniqlash maqsadida, p va OR qiymatlari inobatga olindi. Pning qiymati  $\leq 0,05$  bo‘lgan ehtimolliklarda statistik jihatdan ishonarli deb tan olindi. Klinik materialga statistik ishlov berish "STATISTICA 10.0" amaliy dasturlarning statistik paketi yordamida amalga oshirildi.

### 3-BOB. HOMILADOR AYOLLARDA COVID-19 NING HOMILADORLIK TRIMESTRLARIGA MOS RAVISHDA KECHISHI, HOMILADORLIK HOLATIGA VA HOMILAGA TA'SIRINING O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI.

#### 3.1. Homiladorlikda COVID-19 ning klinik va patogenetik xususiyatlari.

Mavjud bo'lgan ma'lumotlar homilador ayollarda koronavirusning klinik kechishini to'liq ifodalay olmaydi va infeksiyaning asoratlariga asoslangan dalillar yetarli emas. Homilador ayollarda boshqa kontingentdagi ayollardan farqli klinik belgilar yoki jiddiy asoratlar xavfi yuqori ekanligi haqida esa yagona nazariya shakllanmagan. Shuningdek vaginal ajralmalar, amniotik suyuqlik, kindik qon tomirlaridagi qonda va ona sutidan olingan namunalarda virusning aniqlanish natijalari manfiy ekanligini inobatga olib, COVID-19ning onadan bolaga yuqishi haqida ham dalillar yo'q. Shuning uchun kasallikning homilador ayollarda trimestrlarga mos ravishda kechishini, koronavirusning homiladorlik jarayoniga va ayni vaqtda homila holatiga ta'sirini o'rganish zarur.

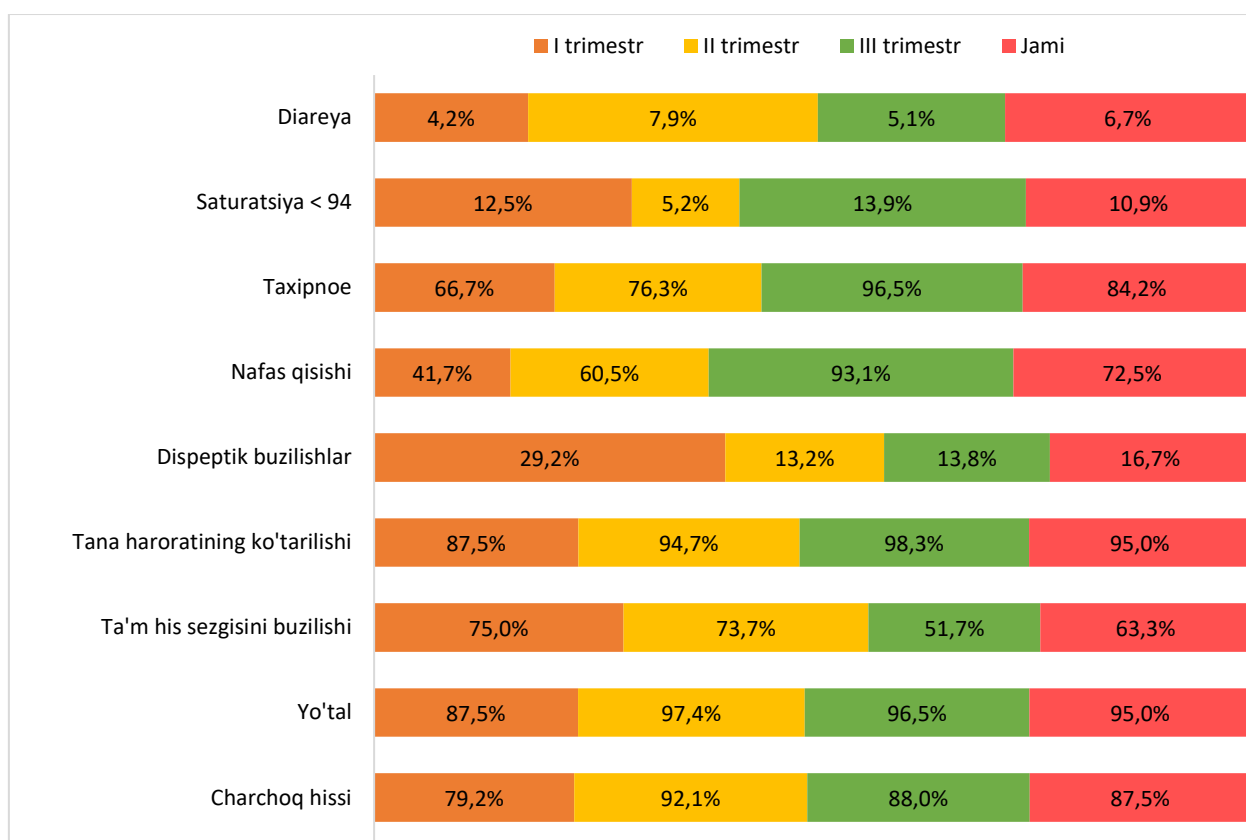
Tahlil qilingan 120 nafar homilador ayollarning yosh ko'rsatkichi 18 yoshdan 41 yoshgacha bo'lgan. Ulardan 18-25 yosh oralig'idagi homiladorlar 40 nafar (36,4%), 25-35 yosh oralig'idagi ayollar 54 nafar (49,1%) bo'lib eng yuqori darajada qayd etildi. 35 yoshdan 41 yoshgacha bo'lganlar atigi 14,5% ni (16 nafarni) tashkil etdi (3.1-rasm).



**3.1-rasm. COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollarning gestatsiya muddati va yosh xususiyatlari**

Koronavirus bilan homiladorlikning 3-trimestrida infeksiyalangan ayollar nisbatan yuqori foizlarda uchragan. Yosh bo'yicha qilingan tahlilda eng yaxshi reproduktiv yosh 20-35 yoshligini inobatga olib, 35 yoshdan yuqori bo'lgan koronavirus bilan infeksiyalangan homilador ayollar nisbatan kam 13,3% ni tashkil etdi.

Bemorlarda koronavirus infeksiyasi bir qancha fiziologik, ijtimoiy va individual holatlarga bog'liq holda turli simptomlar bilan namoyon bo'ladi. Quyidagi 3.2-rasmda turli homiladorlik muddatida bo'lgan ayollarda koronavirus kasalligi oqibatida kelib chiqqan alomatlar keltirilgan.



**3.2-rasm. COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollarda kasallikning belgi va xususiyatlari**

Yuqoridagi ma'lumotlarga ko'ra, homiladorlikning turli trimestrlarida kasallik simptomlarining avj olishi har xil darajada qayd etilgan. Homiladorlikning dastlabki oylarida ta'm va hid bilishning buzilishi va dispeptik buzilishlar nisbatan ko'proq kuzatilgan. Shundan tana haroratining ko'tarilishi 79,2% (19 nafar) holatlarda, ta'm va hid sezgisining buzilishi 75% holatlarda, dispeptik buzilishlar

(ko'ngil aynish, qayt qilish holatlari) 29,2% (7 nafar) holatlarda kuzatilgan. Havo yetishmaslik hissidan 41,7%(10 nafar), xansirashdan 66,7% (16 nafar) homiladorlikning kichik muddatidagi ayollar shikoyat qilgan. Saturatsiyasi ( $SpO_2$ ) 94 dan past bo'lganlar 3 nafar (12,5%) dan oshmadi

2-trimestrdagi 38 nafar ayollarni asosan yo'tal, xansirash va charchoq hissi bezovta qilgan. Ulardan 92,1% (35 nafar)ida tana haroratining ko'tarilishi, 97,4% (37 nafar) ida yo'tal, 94,7% (36 nafar) ida kuchli charchoq, holsizlik, 76,3% (29 nafar) ida xansirash va 60,5 % (23 nafar) ida nafas yetishmaslik hissi kuzatilgan, shu bilan birga ta'm va hid sezgisining buzilishidan 73,7% (28 nafar), dispeptik buzilishlardan 13,2% (5 nafar) ayollar shikoyat qilishgan. Diareya holati 7,9% ayollarda (3 nafar) kuzatildi.Ular orasida sun'iy ventilyatsiga muhtoj bo'lgan va  $SpO_2 > 94$  bo'lgan ayollar soni 2 nafarni (5,2%) ni tashkil etdi.

3-trimestrdagi ayollar COVID-19 infeksiyasini boshqa trimestrdagi ayollarga nisbatan birmuncha og'irroq o'tkazishdi, chunki homiladorlikdagi fiziologik o'zgarishlar kasallik simptomlari avj olishiga ko'maklashish xavfi yuqori bo'lgan. 58 nafar homiladorlikning oxirgi trimestridagi ayollardan 88% (51 nafari) ida tana haroratining ko'tarilishi anamnez yig'ish jarayonida aniqlandi. Ularning 96,5% (56 nafar) ini yo'tal, 51,7% (30 nafar) ini ta'm va hid sezgisining buzilishi, 98,3% (57 nafar) ini charchoq hissi, 93,1% (54 nafar) ini nafas yetishmaslik hissi, xansirash 96,5% (56 nafar) ini bezovta qilgan. Ushbu homilador ayollardan atigi 13,8% (8 nafar)i dispeptik buzilishlardan, 5,1% (3 nafar)i diareyadan shikoyat qilgan. Sun'iy ventilyatsiyaga olingan,  $SpO_2 > 94$  bo'lgan homilador ayollar 13,8% (8 nafar) ni tashkil qildi.

Demak barcha homilador ayollarda tana haroratining ko'tarilishi 87,5% ni, yo'tal 95% ni, ta'm hid sezgisining buzilishi 63,3% ni, charchash 95% ni, dispeptik holatlar 16,7%% ni, nafas yetishmasligi 72,5% ni, xansirash 84,2% ni tashkil qilgan. Ushbu 120 nafar homilador ayollar orasidan  $SpO_2 < 94$  bo'lganlar soni 13 nafarni (10,8%) tashkil qildi.

Homilador ayollarning 50 nafarida koronavirus kasalligining yengil darajasi aniqlangan va ulardan hech birida uzoq muddatli isitma, yo'tal va nafas

yetishmovchiligi kuzatilmadi. Belgilari subfebril isitma, hid-ta'm sezgisini buzilishi, kuchli charchoq, tomoq og'rig'i, ba'zan yo'tal bilan namoyon bo'lgan. Kasallik simptomlari davomiyligi 7-10 kunni tashkil qildi. Ulardan hech birida 2-3 kundan ortiq tana haroratini ko'tarilishi kuzatilmadi. Kasallikning nisbatan og'ir darajalari esa homilador ayollarning 70 nafarida kuzatilib, ularda infeksiya o'gir belgilar bilan kechgan va o'pkalar rentgenografiyasida pnevmoniyaning o'choqlari aniqlangan.

Kuzatuvlarga ko'ra, COVID-19 homiladorlik muddatlariga bog'liq holda turlicha kechgan (3.1-jadval).

### **Koronavirus kasallikgining og'irlik darajalariga ko'ra bemorlarning xususiyatlari**

**3.1-jadval.**

| COVID-19 og'irlik darajalari | 1-trimestr |      | 2-trimestr |      | 3-trimestr |      | Jami |      |
|------------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|------|------|
|                              | n          | %    | n          | %    | N          | %    | N    | %    |
| Yengil daraja                | 12         | 50   | 15         | 39,5 | 13         | 22,4 | 40   | 33,3 |
| O'rta og'ir daraja           | 11         | 45,8 | 18         | 47,4 | 35         | 60,3 | 64   | 53,4 |
| Og'ir daraja                 | 1          | 4,2  | 4          | 10,5 | 8          | 13,8 | 13   | 10,8 |
| Kritik holat                 | 0          | 0    | 1          | 2,6  | 2          | 3,5  | 3    | 2,5  |
| Jami                         | 24         | 100  | 38         | 100  | 58         | 100  | 120  | 100  |

Kuzatuvlarimizga ko'ra homiladorlik muddati ortgan sari COVID-19ning og'irlashish ko'rsatkichi ortib bordi, koronavirusning og'ir va kritik formalari ham asosan 2- va 3- trimestrdagi homilador ayollarda uchradi. COVID-19 ning yengil darajalari 1-trimestrda 50% holatda, 2-trimestrda 39,5% ayollarda va 3-trimestrda 22,4% holatlarda kuzatilgan. Umumiy olganda, kasallikning o'rta og'ir formada uchrashi homilador ayollarda ko'proq kuzatilgan (jami 53,4%). Bundan tashari, 2,5% bemorlarda COVID-19 kritik formada kechib, ushbu ayollar intensiv davoga muhtoj bo'lgan. Ulardan bir nafarida biologik o'lim qayd etildi. U intensiv davo bo'limida, O'SV da, reanimatsion chora tadbirlar o'tkazilishiga qaramay, asosiy kasallik (COVID-19) hisobiga, yurak qon-tomir nafas yetishmovchiligi hisobiga kuzatildi.

Shuningdek, tadqiqotimizda hamroh kasalliklar mavjudligiga ko'ra xususiyatlar o'rganildi va natijalar tahlil qilindi. Yotgan ayollarning aksariyatida anemik holatlar mavjud bo'lgan. Asosiy guruhdagi ayollarda gemoglobinning past ko'rsatkichlari o'rtacha 85,8% holatda, nazorat guruhida esa 47,6% holatda aniqlangan. Gipertenziv holatlar tahlilida ayollarda qon bosimi ortishi asosan 3-trimestrda bezovta qilgan va 4 nafar ayolda aniqlangan. Kuzatuvlarda aniqlandiki, siydik yo'llari infeksiyasi ham 3-trimestrda bo'lgan ayollar guruhida ko'proq uchrab, 41,4% ni tashkil etdi, 2-trimestrda esa 31,6% ayollarda, 1-trimestrda 25% ayollarda aniqlangan (3.2-jadval).

### **Tadqiqotda ayollarning qo'shimcha kasalliklari mavjudligiga ko'ra xususiyatlari.**

**3.2-jadval.**

| Qo'shimcha kasalliklar | 1-trimestr<br>n=24 |      | 2-trimestr<br>n=38 |      | 3-trimestr<br>n=58 |      | Nazorat guruhi<br>n=105 |      |
|------------------------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|-------------------------|------|
|                        | N                  | %    | N                  | %    | N                  | %    | N                       | %    |
| Gipertenziv holatlar   | 1                  | 4,2  | 1                  | 2,6  | 4                  | 6,9  | 0                       | 0    |
| Anemiya                | 21                 | 87,5 | 32                 | 84,2 | 50                 | 86,2 | 50                      | 47,6 |
| SSYI                   | 6                  | 25,0 | 12                 | 31,6 | 24                 | 41,4 | 5                       | 4,7  |
| Ortiqcha vazn          | 4                  | 17,0 | 5                  | 13,2 | 10                 | 17,2 | 4                       | 3,8  |
| Varikoz kasalligi      | 2                  | 8,3  | 2                  | 5,2  | 8                  | 13,8 | 3                       | 2,8  |

Ko'rinib turibdiki, varikoz kasalligi 2-trimestrda 5 nafar ayolda (13,2%), 1-trimestrda 2 nafar homilador ayolda (8,3%), 3-trimestrdagi ayollarni 13,8% ini bezovta qilgan. Ortiqcha vazn (IMT bo'yicha hisoblangan) homilador ayollarning 15,8 % ida aniqlandi. Semizlikning eng ko'p nisbati 3-trimestrdagi homilador ayollarda (17,2%) kuzatilgan.

### **3.2. Koronavirus bilan kasallangan homilador ayollarda akusherlik asoratlari kelib chiqishining xususiyatlari.**

COVID-19 virusining homiladorlik patologiyalarining rivojlanishiga ta'siri hali to'liq o'rganilmagan, ammo pandemiya vaqtida muddatiga yetmagan tug'ruqlar va kesar-kesish jarrohligini boshidan kechirgan homiladorlar sonining ortganligi ma'lum. Shu bilan birga biz tekshiruv uchun olingan ayollarda

akusherlikdagi bir qancha patologik holatlarni nazorat guruhiga nisbatan yuqori ekanligini kuzatdik.

Koronavirus bilan infeksiyalangan homiladorlikning 1-trimestrida bo'lgan ayollarning 66,7 % ida toksikoz holatlari aniqlangan, 45,8% ida homila tushish xavfi kuzatilgan. 1 nafar 11 haftalik homiladorlikda tabiiy (spontan) abort kuzatilgan va huddi shunday holat 2-trimestrda 5,2% ni tashkil etib, 1 nafar ayolda 15 haftalik kech homila tushish holati uchradi (3.3-jadval).

### COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda akusherlik asoratlari rivojlanishining qiyosiy xususiyatlari tahlili

3.3-jadval

| Akusherlik asoratlari                              | Asosiy guruh<br>(n=120) |      | Nazorat guruhi<br>(n=105) |       |
|----------------------------------------------------|-------------------------|------|---------------------------|-------|
|                                                    | n                       | %    | n                         | %     |
| I – trimestr                                       | n=24                    |      | n=22                      |       |
| Homiladorlarqusishi                                | 16                      | 66,7 | 8                         | 36,4* |
| Homilador ayollar dermatози                        | 3                       | 12,5 | 0                         | 0     |
| Homila tushish xavfi                               | 11                      | 45,8 | 3                         | 13,7* |
| Tabiiy abort                                       | 1                       | 3,6  | 0                         | 0     |
| II – trimestr                                      | n=38                    |      | n=31                      |       |
| Preeklampsiya                                      | 11                      | 28,9 | 2                         | 6,5*  |
| Kamqonlik                                          | 35                      | 92,1 | 15                        | 48,4* |
| Qonketish                                          | 2                       | 5,3  | 0                         | 0     |
| Kech homila tushish                                | 1                       | 5,2  | 0                         | 0     |
| Muddatiga yetmagan homiladorlikda operativ tug'ruq | 1                       | 5,2  | 0                         | 0     |
| Muddatidan oldin qog'onoq suvlarining ketishi      | 5                       | 13,2 | 1                         | 3,2*  |
| III – trimestr                                     | n=58                    |      | n=52                      |       |
| Preeklampsiya                                      | 23                      | 39,6 | 3                         | 5,8*  |
| Kamqonlik                                          | 53                      | 91,4 | 21                        | 40,4* |
| Qonketish                                          | 6                       | 10,3 | 0                         | 0     |
| Muddatidan oldingi tug'ruq                         | 10                      | 17,2 | 3                         | 5,8*  |
| Muddatidan oldin qog'onoq suvlarining ketishi      | 13                      | 22,4 | 4                         | 7,7*  |
| Kesar-kesish jarrohlik amaliyoti                   | 14                      | 24,1 | 2                         | 3,8*  |

Izoh: \* -guruhlar orasidagi ma'lumotlar ishonchliligi  $p<0,05$

Preeklampsiya holatining kuzatilishi homiladorlikning oxirgi oylarida 39,6%ni tashkil etib, 2-trimestrga qaraganda 10,7%ga yuqori bo'ldi. NJYBK oqibatida qon ketish holati 3-trimestrdagi ayollarning 10,3%ida (6 nafar), 2-trimestrda 5,3% da (2 nafar) kuzatildi. Bu holatga sabab yuqoridagi homilador ayollarda COVID-19ni yaqqol kuchli simptomlari (kuchli, yo'tal, ko'ngil aynish, qayt qilish, istima) bilan kechishi va unga akusherlik patologiyalarining qo'shilishi (preeklampsiyaning og'irlashishi) namoyon bo'lgan. 2-trimestrda koronavirus bilan kasallanib, o'tkir nafas yetishmovchiligi II darajasi rivojlangan va oqibatda homila distresi kelib chiqqan 1 nafar (5,2%) homilador ayolning holatini yaxshilash maqsadida muddatidan oldin kesar-kesish jarrohligi amalga oshirildi. Qog'onoq suvlarining barvaqt ketishi 2-trimestrdagi homilador ayollarda 3-trimestrdagilardan 9,2% ga kamroq bo'ldi (mos ravishda 13,2% ga nisbatan 22,4%),

Muddatiga yetmagan tug'ruqlarning uchrashi homiladorlikning 3-trimestrida bo'lgan ayollarning 17,2% ida kuzatildi (ularda homiladorlik muddati 29-37 hafta). Albatta, bundan tashqari erta tug'ish xavfi aniqlangan 12,1% (7 nafar) homilador ayollarga standartga muvofiq: tabiiy mikronlashtirilgan progesteron, magnezial terapiya, kalsiy kanallar blokatorlarini buyurish yordamida muddatiga yetmagan tug'ruqlar sonining yanada ortishi oldi olindi.

Shuningdek, kesar-kesish jarrohligi 3-trimestrdagi homilador ayollarda o'tkazilib 18,9%ni tashkil etdi. Bunga sabab qilib, turli omillar: akusherlik holatlari bilan birga koronavirus kasalligida o'tkir nafas yetishmovchiligining og'ir darajalari rivojlanishi sabab bo'lgan.

COVID-19 bilan kasallangan 120 nafar homilador ayoldan 106 nafarida tug'ruq tabiiy tug'ruq yo'llari orqali olib borilgan. 1nafar ayolda kesar-kesish COVID-19 ga bog'liq bo'lmagan holatda homiladorlik muddatidan o'tayotganligi va tug'ruq faoliyatining sustligi sabab, 1 nafar homilador ayolda NJYBK ning jadallashishi va homila distressi rivojlanishi sababli, 1 nafarida homilaning ko'ndalang kelishi, 1 nafarida preeklampsiyaning og'irlashtiruvchi belgilar kuchayishi va eklampsiya xavfi, 1nafar homilador ayolda chandiqli

bachadon, 4 nafar homilador ayolda COVID-19 og'irlashuvi, respirator ko'rsatkichlarni progressiv tushib borishi, o'pka to'qimalarini yoziluvchanligining kamayishi, kritik holatga tushishni va shu bilan ulardan 2 nafarida qo'shimcha qog'onoq suvlarining barvaqt ketganligi sabab, xorioamnionitni oldini olish maqsadida kesar-kesish amaliyoti o'tkazildi.

COVID-19ning og'ir formasi bilan kasallangan, kesar-kesish amaliyoti o'tkazilgan bir nafar ayolda jarrohlik amaliyotidan keyin kritik holat yuzaga keldi, saturatsiya 94% dan kamaydi, ayolda tug'ruqdan keying 10-sutkasida ko'rsatilgan intensiv muolajalarga qaramay o'tkir yurak qon-tomir nafas yetishmovchiligi rivojlanishi oqibatida o'lim holati yuz berdi.

Kuzatuvlarga ko'ra, koronavirus infeksiyasini yuqtirgan homilador ayollarda homiladorlikning kesar kesish amaliyoti bilan yakunlanishi asosan asosiy kasallikning og'irlashuvi, o'pka-yurak yetishmovchiligining rivojlanishi va akusherlik asoratlarning qo'shilishi natijasida yuzaga kelgan.

Homiladorlik vaqtida homilaning holatini aniqlash maqsadida standartga muvofiq ayollarda UTT tekshiruvi o'tkazildi. Homilador ayollarda kuzatilgan o'zgarishlar belgilab borildi.

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, 1 nafar ayolda homila rivojlanishdan to'xtagan, homila tushish xavfi COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda 45,8% ni, nazorat guruhida esa 10,5% ni tashkil etgan. Bachadon tonusining ortishi 1-trimestrda eng ko'p nisbatda (66,7%) uchradi, 2- va 3-trimestrlarda mos ravishda 31,6 va 36,2% holatlarda kuzatildi. Yo'ldosh to'qimasidagi o'zgarishlar, unda kalsinatlarning aniqlanishi 2-trimestrdagi 2 nafar va 3-trimestrdagi ayollarning 4 nafarida kuzatildi.

Homila suvlarining miqdoridagi o'zgarishlardan kamsuvlilik holati 3-trimestrdagi ayollarning 24 nafarida (41,4%) kuzatildi. Ko'psuvlilik esa homilada 15 nafarida kuzatildi. Shuningdek, homila holati kuzatilganda homilada: bosh miya qorinchalarining kengayishi, qorinchalarida suv yig'ilishi, homila buyraklarining kengayishi holarlari 2-trimestrdagi homiladorlikda 7,9%

holatda 3- trimestrda 13,8% holatlarda aniqlandi. Homila nuqsonlaridan, 1 nafar ayolning chaqalog'i "quyonlab" nuqsoni bilan tug'ilgani qayd etildi (3.4-jadval).

#### Homilador ayollarda ultratovush tekshiruvi natijalari

3.4-jadval

| Ultratovush tekshiruvi xulosalari                | Asosiy guruh |      | Nazorat guruhi |       |
|--------------------------------------------------|--------------|------|----------------|-------|
|                                                  | n=120        | %    | n=105          | %     |
| I-trimestr n=24                                  |              |      | n=22           |       |
| Bachadon tonusining ortishi                      | 16           | 66,7 | 19             | 18,1* |
| Homila tushish xavfi                             | 11           | 45,8 | 11             | 10,5* |
| Homila rivojlanishdan to'xtashi                  | 1            | 4,2  | 0              | 0     |
| Subxorial gemotoma                               | 4            | 16,7 | 2              | 1,9*  |
| II – trimestr n=38                               |              |      | n=31           |       |
| Bachadon tonusining ortishi                      | 12           | 31,6 | 19             | 18,1* |
| Yo'ldosh to'qimasida o'zgarishlar                | 2            | 5,3  | 0              | 0     |
| Erta tug'ruq xavfi                               | 11           | 28,9 | 8              | 7,6*  |
| Fetoplasentar yetishmovchilik                    | 8            | 10,5 | 2              | 1,9   |
| Xomila rivojlanishidan orqada qolishi            |              |      |                |       |
| III – trimestr n=58                              |              |      | n=52           |       |
| Bachadon tonusining ortishi                      | 21           | 36,2 | 19             | 18,1* |
| Erta tug'ish xavfi                               | 19           | 32,7 | 8              | 7,6   |
| Yo'ldosh to'qimasida o'zgarishlar                | 4            | 6,9  | 0              | 0     |
| Fetoplasentar yetishmovchilik                    | 12           | 8,6  | 2              | 1,9*  |
| NJYBK                                            | 4            | 6,9  | 0              | 0     |
| Kamsuvlilik                                      | 24           | 41,4 | 9              | 8,6*  |
| Ko'psuvlilik                                     | 15           | 25,8 | 0              | 0     |
| Xomila rivojlanishidan orqada qolishi            | 7            | 12,1 | 0              | 0     |
| Xomilada morfologik o'zgarishlar                 | 8            | 13,8 | 0              | 0     |
| Xomilaning teskari kelishi                       | 3            | 5,2  | 2              | 1,9   |
| Kindik tizimchasining homila bo'ynidan o'ralishi | 18           | 31,0 | 7              | 6,7*  |

Izoh: \*-guruhlar orasidagi ma'lumotlar ishonchliligi  $p < 0,05$

COVID-19 infeksiyasining qon ivish va qon aylanish tizimlariga yuqori ta'siri isbotlangan. Shuning uchun kasallikning har qanday darajasi homilador ayollarda yo'ldosh va homila orasida qon aylanishiga ta'sir etishi mumkinligini

inkor etib bo'lmaydi. Shu sababli fetoplasentar tizimdagi buzilishlar, homila o'sishi chegaralanish sindromining rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi. Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, fetoplasentar yetishmovchilik jami bemor ayollarning 16.7% da aniqlangan. Bundan tashqari, homiladorlikning 3-trimestrida bo'lgan ayollarning 12.1% da HO'RCHS aniqlandi.

COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda o'tkazilgan laboratoriya tahlillari yallig'lanish va gemostaz tizimidagi o'zgarishlarni aks ettirdi. Xususan, C-reaktiv oqsil va gemostaz ko'rsatkichlarining sezilarli darajada oshgani qayd etildi, 38 nafar ayollarda ushbu ko'rsatkichlar normaning yuqori chegarasidan ortiq ekani aniqlandi, bu esa yallig'lanish jarayonining faollashganligini va koagulyatsiya tizimining buzilganligini ko'rsatdi. Shu bilan birga, klinik ahamiyatli darajadagi leykopeniya va limfopeniya kuzatilmadi. Gemostaz tizimini baholash jarayonida COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda qon ivish jarayonining disregulyatsiyasi, shu jumladan, giperkoagulyatsiya va potensial trombotik xavf belgilari aniqlandi (3.5-jadval).

COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarning laborator tekshiruv natijalari.

3.5-jadval

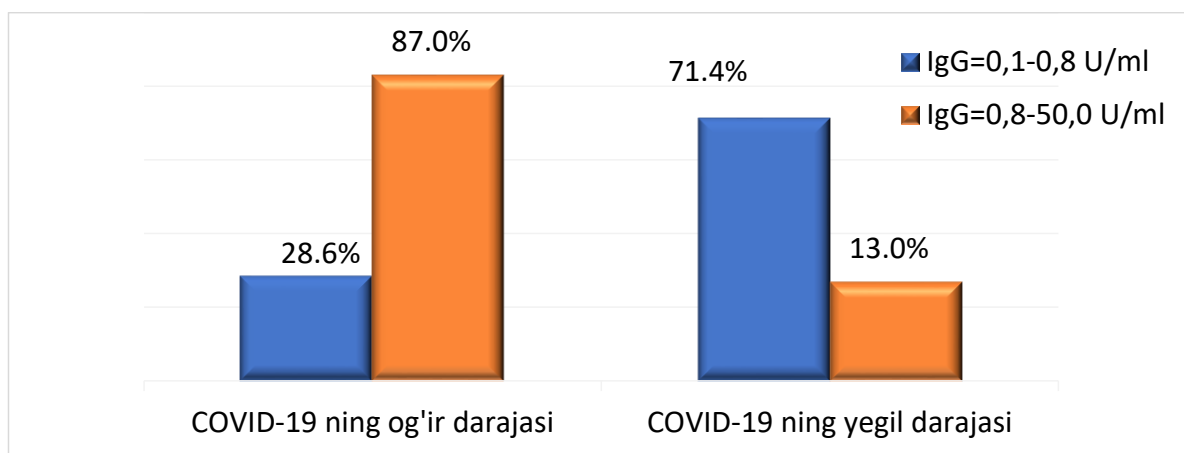
| Indikatorlar                                  | Asosiy guruh (n=120) | Nazorat guruhi (n=105) |
|-----------------------------------------------|----------------------|------------------------|
| Gemoglobin, g/l                               | 78,2±1,5             | 80,2±1,6               |
| Eritrositlar, 10 <sup>12</sup> /l             | 3,6±0,2              | 3,4±0,1                |
| Leykositlar, 10 <sup>9</sup> /l               | 9,2±0,4              | 8,5±1,2                |
| Trombositlar, 10 <sup>9</sup> /l              | 285,4±9,3            | 186,5±0,7*             |
| EChT, mm/s                                    | 32,4±1,6             | 20,8±0,8*              |
| PTI, %                                        | 59,4±1,2             | 86,6±1,1*              |
| Fibrinogen, g/l                               | 7,1±1,5              | 4,8±0,6*               |
| Qisman faollashgan tromboplastin vaqti (QFTV) | 35,1±1,1             | 24,8±0,5*              |
| D-dimer, ng/ml vyj                            | 1450,5±4,0           | 756,5±15,6*            |
| Qon ivish vaqti                               | 4,5±0,6              | 6±1,3*                 |

COVID-19ning homilador ayollarda turlicha og'irlikda kechgani sababli gemostaz tizimida sezilarli darajadagi o'zgarishlar kuzatildi ( $p<0,05$ ), bu esa klinik

jihatdan ahamiyatli hisoblanadi. Fibrinogen darajasi homiladorlikdagi fiziologik holat hisobiga ham oshishi mumkin, o'z navbatida, kasallikning ta'sirini ham ko'rsatadi. Og'ir holatlarda, D-dimer darajasi sezilarli darajada ortib, trombotik xavf va salbiy bashoratga asos bo'lib xizmat qildi. Antikoagulyant terapiya olgan bemorlarda, koagulyatsiya tizimi ko'rsatkichlari, jumladan, qisman faollashgan tromboplastin vaqti (QFTV), D-dimer tizimli ravishda kuzatilib, davolovchi preparatlar shu ko'rsatkichlar asosida buyurildi. Antikoagulyant terapiyasini to'xtatish yoki davom ettirish masalasi, gemostaz ko'rsatkichlarining va D-dimerning dinamikasiga asoslanib hal qilindi.

Tadqiqot davomida ayollarning qonida IgG miqdori o'rganilgan, undagi natijalar quyida keltirildi. Homilador ayollar qonidagi bu ko'rsatkich virusli infeksiyaning og'irlik darajasiga qarab tahlil qilindi.

Ma'lumki, virus etiologiyali kasalliklarni tashxislashda immunofermet tahlili (IFA) eng keng tarqalgan usullardan biri hisoblanadi. Aniqlanishicha virusli infeksiyalarning rivojlanishida IgG ning ko'rsatkichi ahamiytli bo'lib, u - 0-0,8 U / ml bo'lganda =salbiy javob virusga qarshi javob yo'q; 0,81-1,0 U /ml bo'lganda = kuchsiz ijobiy javob, 1,1-50,0 U / ml bo'lganda =ijobiy javob va virusga qarshi ta'siri 50% hollarda samarali bo'ladi,>50,0 U/ml bo'lganda = virusni zararsizlantirish faolligi ancha yuqori hisoblanadi. Tadqiqotimizda ushbu laborator natijani ijobiy va salbiy miqdorlar (chegara 0,8 U/ml) nisbatiga ko'ra tahlil qilindi (3.3-rasm).



**3.3-rasm. COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda qondagi IgG ko'rsatkichi tekshiruvi ma'lumotlari**

Ko‘rinib turibdiki, qonda IgG ning miqdori COVID-19ni og‘irroq formada o‘tkazgan bemorlarda kasallikni yengil formasi bilan kasallangan bemorlarga nisbatan yuqoriroq bo‘lgan. Yani IgG>0,8 U/ml (ijobiy) bo‘lgan ayollarning 87% ida COVID-19 og‘irroq darajada kechgan, IgG<0,8 U / ml(manfiy) ko‘rchatkichida natijalar olingan homilador ayollarning 71,4%i ayni vaqtda kasallikni yengil formasi bilan davolangan ( tekshirilgan ayollarda IgG ning eng yuqori aniqlangan ko‘rsatkichi 24,3 U/ml edi). Ko‘rinib turibdiki, IgG ning miqdori kasallikning turli og‘irlik darajalarida farqli ko‘rsatkichlarda aniqlandi.

**Muhokama.** Rus olimlarining fikricha, COVID-19 infeksiyasi homiladorlikda tug‘ruq uchun bevosita ko‘rsatma emas. Ammo kislorod yetishmovchiligi kabi og‘ir asoratlar yuzaga kelganda, tug‘ruqni kechiktirmaslik tavsiya etiladi [150;12-b]. Bunga bir qancha tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda tug‘ruqdan keyin arterial qon kislorod saturatsiyasining sezilarli pasayishi kuzatilgani dalil bo‘la oladi[168;85-b].

Tadqiqotimizda kesar kesish operatsiyalari klinik va akusherlik ko‘rsatmalariga asoslangan holda bajarildi. COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda ushbu kesar-kesishlar sonining oshishi, asosan, onada progressiv nafas yetishmovchiligi hamda homilada distres sindromi kabi og‘ir patologik holatlar bilan bog‘liq edi.

Homilador ayollarni kuzatish va davolash standart meyorlarda belgilangan usullardan foydalangan holatda olib borildi. Tadqiqotimiz davomida, ya‘ni, homiladorlarni kuzatish, tekshiruvlarni olib borish, qon namunalarini yig‘ish kabi jarayonlarda barcha profilaktik choralarga amal qilindi.

Homiladorlikning III trimestrida COVID-19 infeksiyasidan aziyat chekkan ayollardan tug‘ilgan chaqaloqlarning postnatal holati chuqur tahlil qilindi. Ushbu chaqaloqlarning 8 nafarida og‘ir asfiksiya aniqlanib, ularga darhol reanimatsion yordam ko‘rsatildi. Shunga qaramay, 28 haftalik homiladorlikda kesar kesish yo‘li bilan tug‘ilgan bir chaqaloqda og‘ir asfiksiya va perinatal asoratlar kuzatilgani sababli, tug‘ilishdan 8 soat o‘tib o‘lim holati qayd etildi.

Tadqiqot davomida tugʻilgan chaqaloqlar ayollarda koronavirusning oʻtkir davri oʻtib ketgungacha yoki simptomlari yengillashgunga qadar onadan alohidalandi. Yangi tugʻilgan chaqaloqlar holati Apgar shkalasi bilan baholanganda 1-daqiqada oʻrtacha 5-6 ballni, 5-daqiqada 6-7 ballni tashkil etdi . Ushbu chaqaloqlar ijobiy oʻsish va rivojlanish dinamikasini namoyon etib, tugʻruqxonadan chiqarildi.

Tadqiqot natijalari asosida shunday xulosa qilish mumkin: homilador ayollarda akusherlik asoratlarning koʻpayishi (erta tugʻruqlar soni, spontan abortlar, past Apgar shkalalari bilan tugʻilish kabi holatlarning kelib chiqish xavfining ortishi), COVID-19 infeksiyasining ogʻirlik darajasi va klinik belgilarning uchrash chastotasining yuqoriligi bilan bevosita bogʻliqdir. Homilador ayollarni davolashda esa ularning holati va qoʻshimcha omillar mavjudligiga eʼtibor qilish kerak. Kuzatishlarimiz natijalariga koʻra COVID-19 homiladorlik vaqtida ona holatining ogʻirlashishi va ogʻir akusherlik asoratlari rivojlanish xavfi bilan kechadi, shuningdek, homiladagi oʻzgarishlar boshqa barcha virusli infeksiyalarda boʻlgani kabi: homila suvlarining miqdori va sifatidagi oʻzgarishlar, homilani oʻsish va rivojlanishdan orqada qolishi, kam holatlarda homila nuqsonlarining rivojlanishi bilan namoyon boʻladi.

### **3-bob xulosalari**

Homilador ayollarda COVID-19 infeksiyasi bilan kasallanishning klinik holatlari, akusherlik asoratlari va homiladagi oʻzgarishlar tahlil qilinganda, koronavirus kasalligi homiladorlikning fiziologik jarayonlariga salbiy taʼsir koʻrsatib, homilaning rivojlanishini orqada qolishiga sabab boʻlishi mumkinligi aniqlandi. Tadqiqotimizda tekshiruv uchun olingan homiladorlarda homiladorlik patologiyalaridan preeklampsiya, muddatiga yetmagan tugʻruq, qogʻonoq suvlarining muddatidan oldin ketishi, homila tushish xavfi kabi holatlarning nazorat guruhiga nisbatan yuqori nisbatlarda kuzatilishi aniqlandi.

Tadqiqotimiz natijasida COVID-19 infeksiyasining ogʻir holatlari homiladorlik davrida yuqori xavf tugʻdirishi aniqlandi. Ogʻir akusherlik asoratlari,

jumladan, homilaning tushishi, ona o'limi va muddatidan oldin tug'ruqlar sonining ortishi, homilador ayollarda infeksiyaning salbiy ta'sirlarini kuchaytiradi. Bu esa homiladorlarni COVID-19dan himoya qilish maqsadida samarali profilaktik yondashuvlar va kasallikning og'irlashish ehtimolini prognozlashga qaratilgan ilg'or usullar zarurligini ko'rsatadi. Ushbu yondoshuvlar, ayniqsa, homiladorlik davrida virusning patogenezini chuqur o'rganish, infeksiyaning ta'sirini minimal darajaga keltirish va onalar va chaqaloqlar uchun xavfsiz tug'ruqni ta'minlashga qaratilgan ilmiy asoslangan strategiyalarni ishlab chiqishni talab qiladi.

#### **IV. KORONAVIRUS BILAN INFEKSIYALANGAN HOMILADOR AYOLLARDA GENETIK TEKSHIRUVLAR.**

Tadqiqotimizning molekulyar-genetik usullarida angiotenzinga aylantiruvchi ferment geni ACEning Alu-elementi, IL-1b genining rs1143627, IL-4 genining rs2243250, IL-10 genining rs1800896 va TNF-a genining rs1800629 lokuslarining allel va genotiplari tekshirildi. Asosiy guruh sifatida COVID-19 bilan infeksiyalangan 110 nafar homilador ayollar olindi. Ular infeksiyaning og'irlik formasining kuzatilishiga ko'ra 2 ta kichik guruhlarga ajratilgan:

1. COVID-19 bilan yengil darajada kasallangan homilador ayollar (n=40);
2. Pnevmoniya bilan asoratlangan COVID-19 bilan (og'ir darajada) kasallangan bemorlar (n=70).

Nazorat namunasi 105 nafar shartli sog'lom reproduktiv yoshdagi ayol donorlarning ma'lumotlaridan iborat edi.

##### **4.1. Bemorlar va nazorat namunasida ACE genining allel va genotiplarining tarqalish ko'rsatkichlari.**

ACE geni 17q 23.3 xromasomasida joylashgan bo'lib, 26 ta ekzon va 25 ta intronga ega [69; 15377-b]. I/D polimorfizmi ACE lokusining Alu elementi mavjudligi yoki yo'qligi bilan farqlanib, I/I, I/D va D/D genotiplarini hosil qiladi. ACE zardobdagi darajasi esa  $D/D > I/D > I/I$  genotipi bo'yicha o'zgaradi, bu esa genotipning ferment darajasiga ta'sirini ko'rsatadi [161; 2268-b].

ACE lokusining kiritish/deletsiya (I/D) polimorfizmi, ko'plab genetik va fenotipik tadqiqotlarda muhim biomarker sifatida ishlatilgan [147]. ACE tizimli qon bosimi va buyrak elektrolitlari gomeostazini tartibga solishda muhim ro'l o'ynaydi. U angiotenzin I ni angiotenzin II ga aylantirib, vazokonstriksiyani kuchaytiradi va aldosteron ishlab chiqarishni stimulyatsiya qiladi, shuningdek, bradikininni inaktivatsiya qilib, uning vazodilatator ta'sirini kamaytiradi [102].

ACE genining I/D polimorfizmi allellari va genotiplarining ko'rsatkichlari Hardy-Weinberg muvozanatiga to'g'ri kelishi COVID-19 infeksiyasi aniqlangan homiladorlar guruhida tekshirildi.

Homilador ayollar va nazorat guruhidagi sogʻlom donorlar namunalarida allellar va genotiplarning nazariy va dolzarb (mos ravishda Hexp va Hobs) chastotalari hamda gen xilma-xilligi koʻrsatkichlari 4.1.1 va 4.1.2-jadvallarda keltirilgan. Tekshiruv uchun olingan ayollar va nazorat guruhlarida I va D allellarining paydo boʻlish chastotasi mos ravishda 0,74 / 0,26 va 0,71 / 0,29 edi.

Asosiy va sogʻlom ayollar guruhida ACE geni Alu elementining genotiplarning empirik tekshirilgan (Hobs) uchrashi Hardy-Vaynberg muvozanatidagi nazariy jihatdan kutilgan (Hexp) ga toʻgʻri keladi, RCM ( $p > 0,05$ ).

**COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar guruhlarida ACE geni Alu elementi (I/D) lokusi genotiplarini Hardy-Vaynberg muvozanatiga mos ravishda taqsimlanishining kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.**

**4.1.1-jadval**

| Allellar   | Allellar taqsimlanishi   |          |          |       |    |
|------------|--------------------------|----------|----------|-------|----|
| I          | 0,74                     |          |          |       |    |
| D          | 0,26                     |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar taqsimlanishi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan               | Kutilgan |          |       |    |
| I/I        | 0,54                     | 0,54     | 0,01     |       |    |
| I/D        | 0,4                      | 0,39     | 0,04     |       |    |
| D/D        | 0,06                     | 0,07     | 0,05     |       |    |
| Jami       | 1                        | 1        | 0,1      | 0,719 | 1  |

4.1.1-jadvaldan koʻrinib turibdiki, infeksiyalangan homilador ayollar guruhida gomozigot I/I genotipining kuzatilgan taqsimoti nazariy bilan bir xil edi (mos ravishda 0,54 ga nisbatan 0,54;  $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,7$ ). Geterozigot I/D genotipining kuzatilgan chastotasi kutilganidan statistik jihatdan ahamiyatsiz darajada yuqori (mos ravishda 0,4 ga nisbatan 0,39;  $\chi^2=0,04$ ;  $p=0,7$ ). Mutant D/D genotipida ham shunga oʻxshash natija kuzatildi (0,06 ga nisbatan 0,07;  $\chi^2=0,05$ ;  $p=0,7$ ). Hobs va Hexpning nisbiy ogʻishi musbat boʻlib chiqdi:  $D=+0,3$  (4.1.3-jadval).

Nazorat namunasida gomozigot I/I genotipining chastotasi oʻrganilganda kutilgan natijalar olindi: Hobs=0,51 va Hexp=0,51 ( $\chi^2=0,0$  va  $p=0,8$ ), geterozigot

genotip I/D- Hobs=0,4 va Hexp=0,41 ga to'g'ri keldi( $\chi^2=0,02$  va  $p=0,8$ ). Kichik D/D genotipi darajasi Hobs=0,09 va Hexp=0,08 bo'lib:  $\chi^2=0,02$  va  $p=0,8$ , kuzatilgan Hobs va Hexp orasidagi fiksatsiya indeksining nisbiy og'ishi manfiy  $D=-0,02$  bo'lib chiqdi(4.1.2 va 4.1.3-jadvallar).

Nazorat namunasida Hardy-Vaynberg tenglamasi bo'yicha ACE geni Alu elementi (I/D) lokusining genotiplarini taqsimlashning kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.1.2-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| I          | 0,71                  |          |          |       |    |
| D          | 0,29                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| I/I        | 0,51                  | 0,51     | 0        |       |    |
| I/D        | 0,4                   | 0,41     | 0,02     |       |    |
| D/D        | 0,09                  | 0,08     | 0,02     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 0,04     | 0,804 | 1  |

Guruhlarda geterozigotalik darajasining ko'rsatkichlari.

4.1.3-jadval

| Guruhlar       | Ho  | He   | D*    |
|----------------|-----|------|-------|
| Asosiy guruh   | 0,4 | 0,39 | 0,03  |
| Nazorat guruhi | 0,4 | 0,41 | -0,02 |

Eslatma:  $D = (H_o - H_e)/H_e$

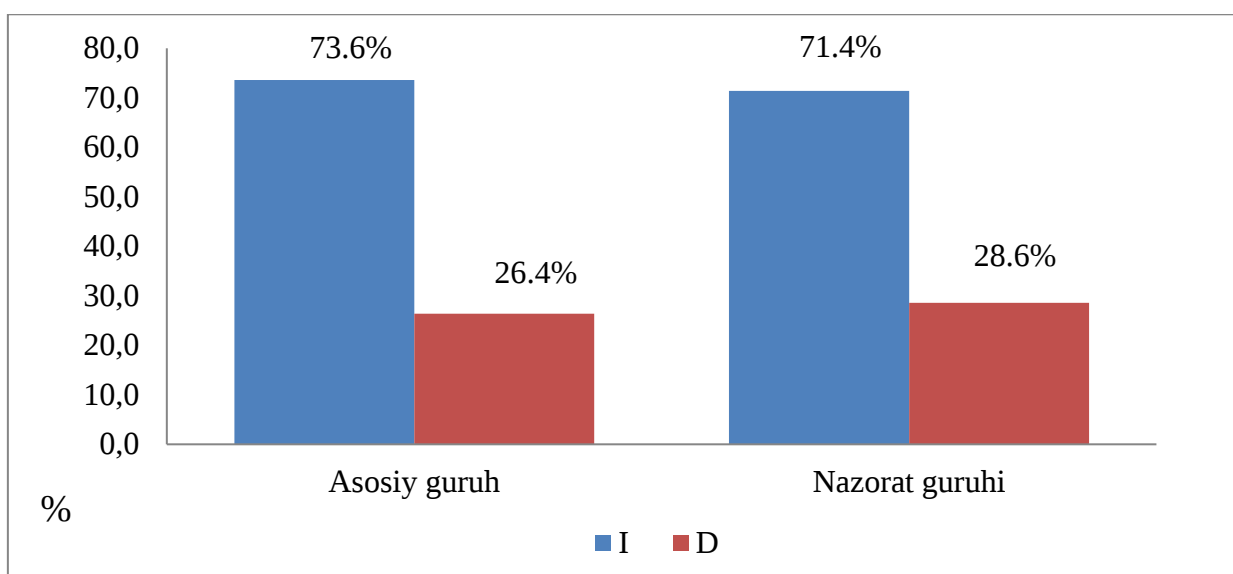
Asosiy guruh uchun  $D=(0,4-0,39)/0,39 =+0,03$

Nazorat guruhi uchun  $D=(0,4-0,41)/0,41 =-0,02$

Shunday qilib, ACE geni Alu elementi (I/D) polimorfizmi bo'yicha olingan genetik ma'lumotlarga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat namunasi guruhlarida genotiplarning amalda kuzatilgan va nazariy jihatdan qiymatlari kutilganga tog'ri keldi. O'rganilgan namunalarda bu lokusning ajdodlari I/I va noqulay I/D genotiplarining tarqalishi kutilganiga to'g'ri keldi, ya'ni ikkala holatda ham Hardy-Vaynberg muvozanati bajarildi, bu o'rganilgan namunalarning bir xilligini va genotiplashni sifatli bajarilganini ko'rsatadi.

ACE geni (I/D) polimorfizmi infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida allel va genotiplar assotsiatsiyasi tahlili ham vaziyatni nazorat qilish dizayni yordamida amalga oshirildi. Ushbu tekshiruv natijalari quyida keltirilgan va pnevmoniya rivojlanishida mutant D allelining va tegishli genotiplarning roli mavjud emasligini ko'rsatgan.

Natijalarga ko'ra, koronavirus bilan kasallangan ayollarning asosiy guruhida I allelining ulushi 73.6% va nazorat guruhida 71.4% ni tashkil etdi va statistik tahlilda ahamiyatli natijalar olinmadi ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ )(4.1.1-Rasm).



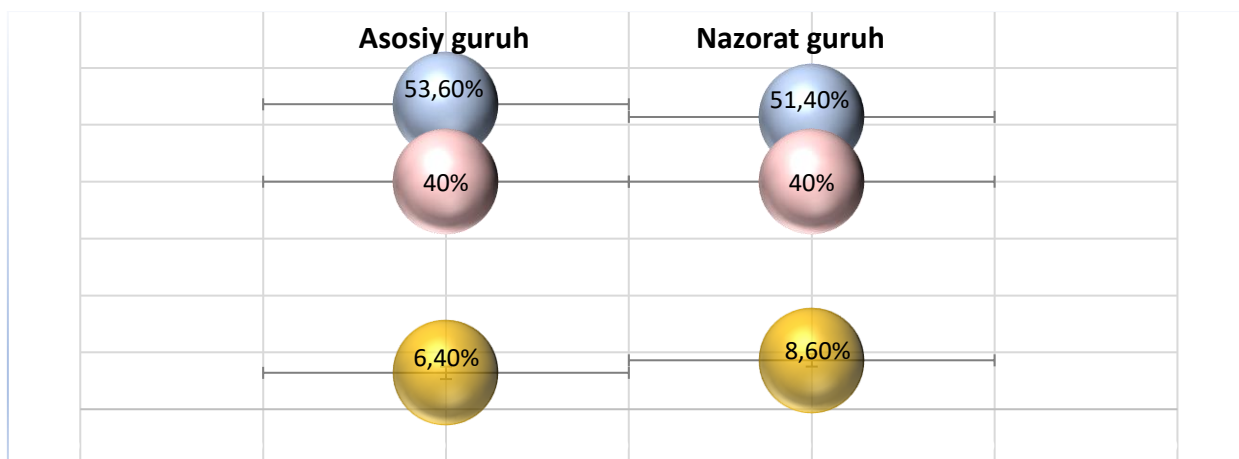
**4.1.1-Rasm. Asosiy guruh va nazorat guruhida ACE geni (I/D) polimorfizmi uchrash chastotasi.**

110 nafar homilador ayollardan iborat asosiy guruhda D allelining ulushi 26,4% ni tashkil etdi, nazorat guruhidagi shartli sog'lom odamlarda 28,6% ni tashkil etdi, bu natija ACE genining D allelining kasallikning rivojlanishi bilan statistik korrelyatsiyasi yo'qligini ko'rsatdi ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ ).

Asosiy guruh va nazorat guruhlarida ACE genining genotiplarining uchrash ko'rsatkichlari tahlil qilinganda asosiy guruhdagi homilador ayollarda genotiplar nisbati mos ravishda: 53,6%, 40,0% va 6,4%, nazorat namunasida esa 51,4%, 40,0% va 8,6% ni tashkil etdi.

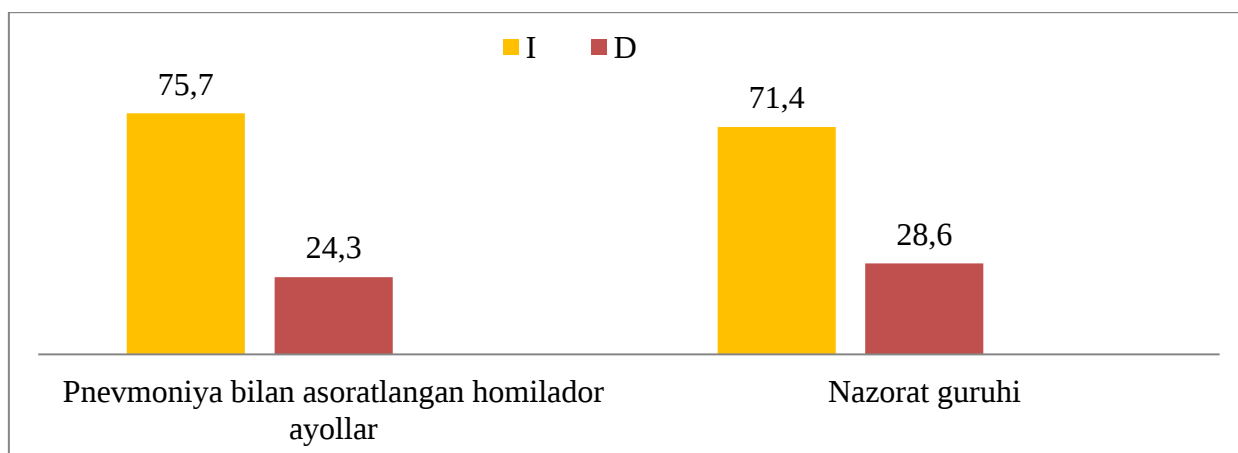
Asosiy guruhdagi COVID-19 bilan kasallangan ayollarda geterozigot I/D genotipining konsentratsiyasi 40,0% bo'lib, statistik ishlov berish natijasida ushbu

genotipning kasallik rivojlanishi bilan assotsiatsiyasi mavjud emasligi aniqlandi ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ ). Infeksiyalangan homilador ayollar orasida mutant D/D gomozigota genotipining ulushi 6,4%, shartli sogʻlom nazorat guruhida esa 8,6% ni tashkil etdi va mutant genotipining kasallik avj olishida statistik ahamiyatli maʼlumotlar olinmadi ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ ) (4.1.2-Rasm).



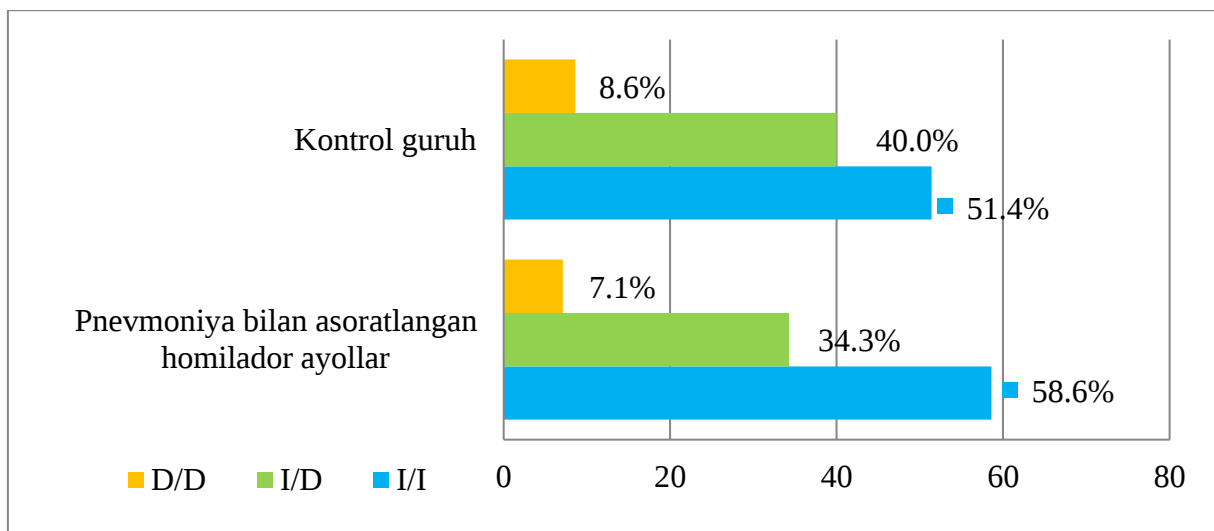
**4.1.2-Rasm. Bemorlarning asosiy guruhi va nazorat guruhida ACE geni Alu-elementi (I/D) polimorfizmi genotiplarning tarqalishi.**

Tadqiqot davomida, 70 nafar pnevmoniya rivojlangan homiladorlar guruhida ACE geni I-allellining ulushi 75,7% ni, nazorat namunasida u 71,4% ni tashkil etdi va bu gen pnevmoniya rivojlanishida ahamiyatsiz deb topildi ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ ). Ushbu guruh ayollarida D allellining ulushi 24,3%, nazorat namunasida 28,6% ni tashkil etdi ( $\chi^2 = 0,8$ ;  $p = 0,40$ ; OR=0,8) (4.1.3-Rasm).



**4.1.3-Rasm. ACE geni allellarining tarqalish koʻrsatkichlari**

Genotiplarning tarqalishi pnevmoniyali ayollarda quyidagicha: I/I– 58,6%, I/D- 34,3%,D/D-7,1%; nazorat guruhida esa: I/I –51,4%, I/D –40,0% va D/D –8,6%. Nazorat guruhida zaiflashgan D/D genotipining uchrash chastotasi 8,6% ni tashkil etdi ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,80$ ;  $OR=0,8$ ; 95%CI: 0,26-2,56). Bemorlar orasida gomozigotli I/I genotipi 58,6% holatlarda aniqlandi. Ammo statistik ma’lumotlarga ko’ra genotipning pnevmoniya rivojlanishi bilan bog‘liqligi isbotlanmadi:  $\chi^2=0,9$ ;  $p=0,40$ ;  $OR=1,3$ ; 95%CI:0,73-2,46 (4.1.4-Rasm, 4.1.4-jadval).



**4.1.4-Rasm. ACE geni genotiplarining uchrash nisbatlari.**

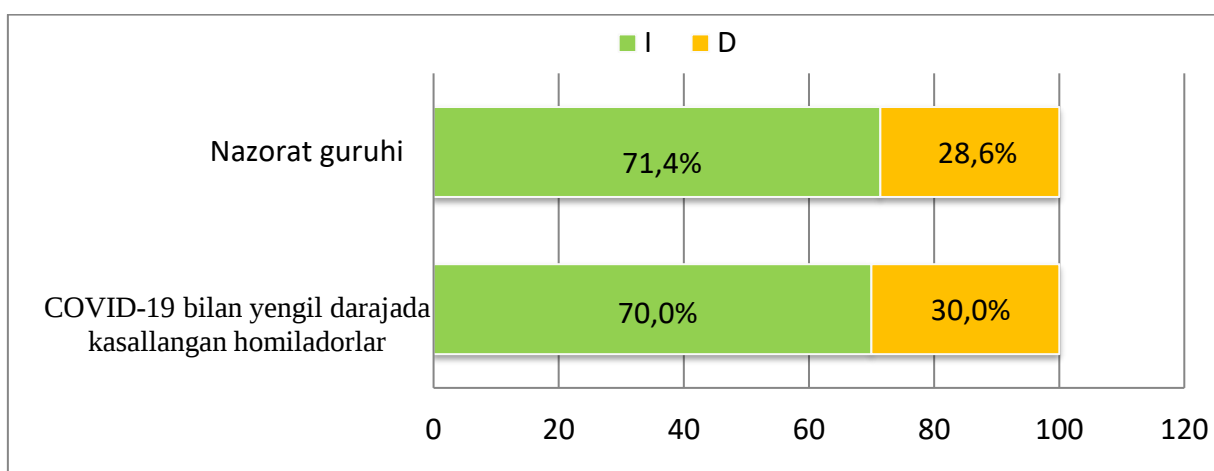
ACE geni (I/D) polimorfizmining pnevmoniya rivojlangan kichik guruh va nazorat guruhidan olingan ko‘rsatkichlari.

4.1.4-jadval.

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori  |      |               |      | $\chi^2$ | p      | R<br>R | 95%CI     | OR  | 95%CI     |
|---------------------|-----------------------------------------------|------|---------------|------|----------|--------|--------|-----------|-----|-----------|
|                     | Pnevmoniyali COVID-19 bilan homilador ayollar |      | Nazorat guruh |      |          |        |        |           |     |           |
|                     | N                                             | %    | n             | %    |          |        |        |           |     |           |
|                     |                                               |      |               |      |          |        |        |           |     |           |
| I                   | 106                                           | 75,7 | 150           | 71,4 | 0,8      | p=0,40 | 1,1    | 0,58-1,93 | 1,2 | 0,77-2,03 |
| D                   | 34                                            | 24,3 | 60            | 28,6 | 0,8      | p=0,40 | 0,9    | 0,66-1,35 | 0,8 | 0,49-1,31 |
| I/I                 | 41                                            | 58,6 | 54            | 51,4 | 0,9      | p=0,40 | 1,1    | 0,55-2,36 | 1,3 | 0,73-2,46 |
| I/D                 | 24                                            | 34,3 | 42            | 40,0 | 0,6      | p=0,50 | 0,9    | 0,4-1,83  | 0,8 | 0,42-1,47 |
| D/D                 | 5                                             | 7,1  | 9             | 8,6  | 0,1      | p=0,80 | 0,8    | 0,2-3,47  | 0,8 | 0,26-2,56 |

Homiladorlik davrida pnevmoniyali COVID-19 bilan kasallangan ayollar guruhida I/D genotipining ulushi 34,3%ni tashkil etdi ( $\chi^2<3,84$ ;  $p>0,05$ ; 95% CI:0,42-1,47), nazorat guruhidan natija 40,0% bo'ldi. Ko'rsatkichlarga qarab, I/D genotipining tarqalishi pnevmoniya rivojlangan va sog'lom ayollarda deyarli bir xil deyish mumkin ( $p>0,05$ ).

COVID-19 bilan nisbatan yengil darajada kasallangan homilador ayollar guruhi tahlil qilinganda, ularda I-allelning kontsentratsiyasi 70,0% ni tashkil etdi, bu nazorat guruhidan deyarli farq qilmadi (4.1.5-Rasm).



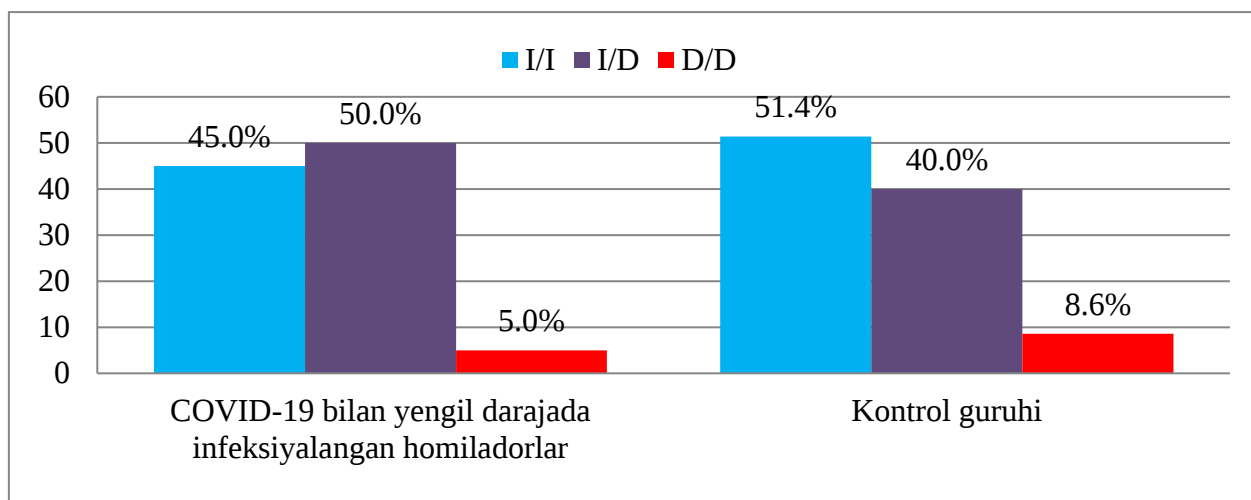
#### 4.1.5-Rasm.ACE geni allellarining COVID-19 bilan nisbatan yengil darajada infeksiyalangan homilador ayollarda va nazorat guruhidagi nisbati

Nazorat guruhida I-allelining ulushi 71,4% ni ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,90$ ; OR=0,9; 95% CI =0,53-1,64) tashkil etdi. D-allelining chastotasi guruhlarda 30,0% va 28,6% ni tashkil qildi. Statistik tahlillar allellarning koronavirusning yengil turi bilan assotsiatsiyasi mavjud emasligini ko'rsatdi ( $\chi^2<3,84$ ;  $p>0,05$ ).

ACE geni Alu-elementi(I/D) polimorfizmi I/I, I/D va D/D genotiplari yengil darajada COVID-19 bilan kasallangan ayollar guruhida quyidagi nisbatlarda taqsimlangan: 45,5%, 50,0% va 5,0%, va shartli sog'lom nazorat guruhida odamlarda tarqalish: 51,4%, 40,0% va 8,6%.

I/I genotipining uchrashi COVID-19ni yengil darajada o'tkazgan homiladorlarda 45,0% ga nazorat guruhida 51,4% ni tashkil etdi va statistik ahamiyatli nisbatlar olinmadi ( $\chi^2<3,84$ ;  $p>0,05$ ). Geterozigotli I/D genotipining ko'rsatkichlariga ko'ra, kasallikning yengil darajasi kelib chiqishini 1,5 marta

o'shish tendensiyasiga ega ekanligi aniqlandi ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ). Kichik D/D genotipi ham infeksiyaning yengil formalari kelib chiqishida ro'l o'ynamasligini ko'rsatdi:  $\chi^2 = 0.5$ ;  $p = 0.50$ ; OR=0.6; 95% CI: 0.12-2.67(4.1.5-jadval va 4.1.6-Rasm).



#### 4.1.6-Rasm. Koronavirusning yengil darajasi bilan kasallangan ayollar va nazorat guruhlarida genotiplarning tarqalishi

Koronavirusning yengil formasi kuzatilgan homilador ayollar va sog'lom nazorat guruhlarida ACE genining I/D allel va genotiplarining tarqalishi.

4.1.5-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |                |      | $\chi^2$ | P       | RR  | 95%CI      | OR  | 95%CI      |
|---------------------|----------------------------------------------|------|----------------|------|----------|---------|-----|------------|-----|------------|
|                     | Yengil COVID-19 bilan homiladorlar           |      | Nazorat guruhi |      |          |         |     |            |     |            |
|                     | N                                            | %    | n              | %    |          |         |     |            |     |            |
| I                   | 56                                           | 70,0 | 150            | 71,4 | 0,1      | p =0,90 | 1,0 | 0,44-2,17  | 0,9 | 0,53 -1,64 |
| D                   | 24                                           | 30,0 | 60             | 28,6 | 0,1      | p =0,90 | 1,0 | 0,75-1,39  | 1,1 | 0,61 -1,88 |
| I/I                 | 18                                           | 45,0 | 54             | 51,4 | 0,5      | p =0,50 | 0,9 | 0,31-2,48  | 0,8 | 0,37 -1,6  |
| I/D                 | 20                                           | 50,0 | 42             | 40,0 | 1,2      | p =0,30 | 1,3 | 0,45 - 3,5 | 1,5 | 0,72 -3,11 |
| D/D                 | 2                                            | 5,0  | 9              | 8,6  | 0,5      | p =0,50 | 0,6 | 0,05 - 7,2 | 0,6 | 0,12 -2,67 |

Bir qator tadqiqotlarda ACE geni (I/D) polimorfizmining pnevmoniya rivojlanishidagi ro'li o'rganilgan va muhim biomarker sifatida tan olingan. Biroq COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda bu genning ahamiyati

o'rganilmagan edi. Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, ACE geni va koronavirusning avj olishi orasida ahamiyatli statistik bog'liqlik mavjud emas ( $p>0,05$ ).

**Muhokama.** COVID-19 patogenezining va uning insonlardagi turli og'irlik darajalarida namoyon bo'lishining mexanizmlarini tushunishda, immun holat va genetik omillarning ro'li muhim ahamiyat kasb etadi. Kasallikning ko'p organlar va tizimlarga ta'sir ko'rsatishi va ko'p tizimli disfunksiyaning rivojlanishi, renin-angiotensin-aldosteron tizimining gomeostazni saqlashda hal qiluvchi ro'l o'ynovchi ACE geniga alohida e'tibor qaratishni talab qiladi. ACE genining faolligi, COVID-19 ning nafaqat o'pka, balki boshqa tizimlar va organlarga ham turli mexanizmlar orqali ta'sirini aniqlashda muhimdir [ 62; 1017-b,91; 517-b].

ACE (I/D) polimorfizmi COVID-19 infeksiyasining rivojlanishi, klinik ifodalari va asoratlanishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. D/D genotipiga ega bo'lgan shaxslar ACE2 ifodasining past bo'lishi sababli, infeksiyaga nisbatan kamroq moyil bo'lishi mumkin. Ushbu nazariya, epidemiologik tadqiqotlar asosida, COVID-19 tarqalishi va ACE D-allel chastotasi o'rtasidagi salbiy korrelyatsiya bilan tasdiqlanadi [43; 192-b]. Shuningdek, tadqiqotlar, ACE Alu-elementining D/D genotipi A grippi kabi respirator infeksiyalarda O'RDS rivojlanishiga yuqori predispozitsiyani ko'rsatgan [93; 646-b ]. ACE genining I/D polimorfizmini inson populyatsiyasi bo'yicha o'rganish, COVID-19ning klinik ifodalari va asoratlanishida irqiy va etnik farqlarning ahamiyatini ta'kidlaydi [149;1607-b].

Bizning tadqiqot natijalarimizga ko'ra, o'zbek populyatsiyasida ACE I/D polimorfizmi COVID-19ning og'irlashishi va pnevmoniya rivojlanishida muhim ro'l o'ynamaydi. Biroq, ayrim meta-tahlil tadqiqotlari, I/D polimorfizmining D/D genotipi O'RDS rivojlanishida yuqori xavf omili bo'lishi mumkinligini ko'rsatgan [44; 780-b].

Tadqiqotimiz natijalari bir qancha tadqiqotlar xulosalariga mos keladi [30; 55-b,76; 5947-b]

I/D polimorfizmidagi etnik farq, G'arbiy va Sharqiy Osiyo o'rtasidagi o'lim darajasidagi farqni tushuntirishi mumkin. D/D genotipi kasalliklar og'irlashishi va o'lim darajasini oshiradi [153]. Shuningdek, bir qancha tadqiqotlar bizning

natijalarimizga zid bo'lib, ACE (I/D) polimorfizmi genotiplari COVID-19ning og'irlashishi va o'pka asoratlari rivojlanishi va ulardan himoyalashda muhim o'rin tutadi degan xulosalarga tayanadi [144, 19, 61; 141-b, 119].

#### **4.2. COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida IL1- $\beta$ geni rs1143627 polimorfizmi allellari va genotiplarining uchrash chastotasi taqsimoti**

Koronavirus infeksiyasining og'irlashishi, simptomlar boshlanganidan bir hafta o'tgach, virus titrlari pasayganida yuzaga keladi. Bu yallig'lanish reaksiyalarining regulatsiyasizligi kasallikning kuchayishida muhim ro'l o'ynashini ko'rsatadi [68; 497-b]. IL-1b va IL-6 genlari og'ir COVID-19ning asosiy patologik omillari sifatida ko'rilgan va kasallikning og'irlashishi yuqori IL-1b va IL-6 darajalari bilan bog'liq [84; 842-b,115; 762-b,118]. Ushbu ma'lumotlarga tayanib, IL-1b genining patogenezdagi ro'li o'rganilishi, kasallikni prognozlashda yangi yondoshuvlar ochib berishi mumkin.

Guruhlarda IL1-b genining (rs1143627) Hardy-Weinberg tenglamasiga mosligi tekshirildi (4.2.1-jadval).

COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar guruhlarida IL1- $\beta$  geni rs1143627 lokusi genotiplarini Hardy-Vaynberg muvozanatiga mos ravishda taqsimlanishining kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.2.1-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| T          | 0,59                  |          |          |       |    |
| C          | 0,41                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| T/T        | 0,37                  | 0,34     | 0,27     |       |    |
| T/C        | 0,43                  | 0,49     | 0,76     |       |    |
| C/C        | 0,2                   | 0,17     | 0,54     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 1,56     | 0,203 | 1  |

4.2.1-jadvalga ko'ra, T/T genotipining tarqalishi o'rganilgan guruhlarda 0,37 va 0,34 ni;  $\chi^2=0,27$ ;  $p=0,2$  ni tashkil etdi. Geterozigot T/C genotipining kuzatilgan chastotasi kutilganidan statistik jihatdan ahamiyatsiz darajada yuqori (mos ravishda 0,43 ga nisbatan 0,49;  $\chi^2=0,76$ ;  $p=0,2$ ). Mutant C/C genotipida ham shunga o'xshash

natija kuzatildi (0,2 ga nisbatan 0,17;  $\chi^2=0,54$ ;  $p=0,2$ ). Hobs va Hexp ning nisbiy og'ishi manfiy bo'lib chiqdi:  $D=-0,12$ (4.2.3-jadval).

Nazorat na'munasida gomozigot T/T genotipining chastotasi o'rganilganda kutilgan natijalar olindi: Hobs=0,53 va Hexp=0,51 ( $\chi^2=0,11$  va  $p=0,2$ ), geterozigot genotip T/C- Hobs=0,36 va Hexp=0,41 ga to'g'ri keldi( $\chi^2=0,55$  va  $p=0,2$ ). Kichik C/C genotipi darajasi Hobs=0,1 va Hexp=0,08 bo'lib:  $\chi^2=0,69$  va  $p=0,2$ , kuzatilgan Hobs va Hexp orasidagi fiksatsiya indeksining nisbiy og'ishi manfiy  $D=-0,11$ bo'lib chiqdi(4.2.2- va 4.2.3-jadvallar).

Nazorat na'munasida Hardy-Vaynberg tenglamasi bo'yicha IL1- $\beta$  geni rs1143627 lokusining genotiplarini taqsimlashning kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.2.2-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| T          | 0,71                  |          |          |       |    |
| C          | 0,29                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| T/T        | 0,53                  | 0,51     | 0,11     |       |    |
| T/C        | 0,36                  | 0,41     | 0,55     |       |    |
| C/C        | 0,1                   | 0,08     | 0,69     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 1,35     | 0,239 | 1  |

Guruhlarda IL1- $\beta$  genining kutilgan va kuzatilgan geterozigotalik nisbatlari.

4.2.3-jadval

| Guruhlar      | Ho   | He   | D*    |
|---------------|------|------|-------|
| Asosiy guruh  | 0,43 | 0,49 | -0,12 |
| Nazorat guruh | 0,36 | 0,41 | -0,11 |

Eslatma:  $D = (H_o - H_e)/H_e$

Asosiy guruh uchun  $D=(0,43-0,49)/0,49 =-0,12$

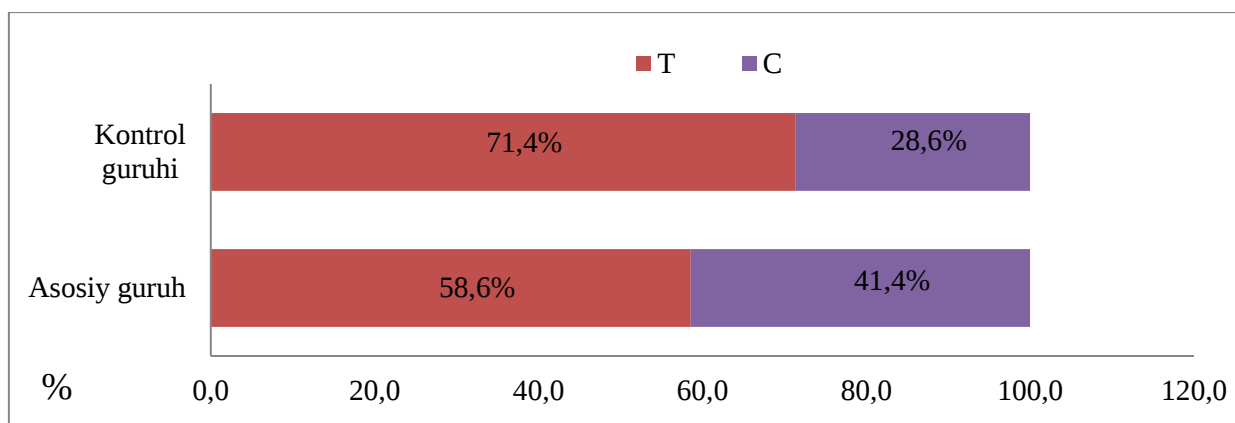
Nazorat guruhi uchun  $D=(0,36-0,41)/0,41 =-0,11$

IL1-b geni rs1143627 polimorfizmi uchun COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida genotiplarning empirik-kuzatilgan (Hobs) taqsimlanishi Hardy-Vaynberg muvozanatidagi nazariy jihatdan kutilgan (Hexp) ga to'g'ri keladi. RCM ( $p>0,05$ ).

COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida o'rtasida genotiplarning amalda kuzatilgan va nazariy jihatdan kutilgan qiymatlari o'rtasidagi geterogenlik kutilgan natijaga yaqin bo'ldi. O'rganilgan na'munalarda bu lokusning ajdodlari T/T va T/C genotiplarining tarqalishi kutilganiga to'g'ri keldi, ya'ni ikkala holatda ham Hardy-Vaynberg muvozanati bajarildi, bu o'rganilgan na'munalarning bir xilligini va genotiplashni sifatli bajarilganini ko'rsatadi.

Hardy-Vaynberg taqsimoti natijalaridan so'ng, Interleukin-1 $\beta$  genining tekshirilayotgan allel va genotiplarining uchrash ko'rsatkichlari asosiy va nazorat guruhlarida o'rganilib, ular orasidagi farqlar koronavirus kasalligining kelib chiqishi va klinik holatning og'irlashishi bilan bog'liqligini aniqlash uchun tahlil qilindi.

Solishtirma tekshiruv xulosalari, infeksiyalangan ayollar guruhida T alleli 58,6% nisbatda, sog'lom ayollar guruhida 71,4% nisbatda aniqlanganini, natijalar virusdan himoya qilishda T allelining statistik ahamiyatga ega ekanligini bildirdi ( $\chi^2=7.7$ ;  $p=0.01$ ; OR=0.6; 95%CI: 0.38-0.85) (4.2.4-jadval va 4.2.1-Rasm).

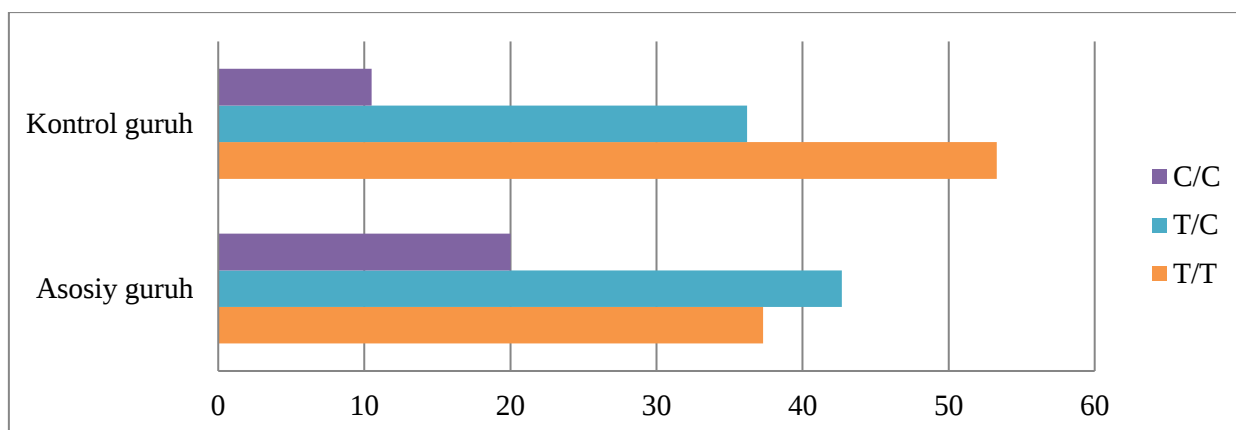


#### 4.2.1-Rasm. Asosiy guruh va nazorat guruhida IL-1 $\beta$ gen rs 1143627 polimorfizmi allellarining tarqalish chastotasi.

110 nafar homilador ayollardan iborat asosiy guruhda C allelining ulushi 41,4% ni tashkil etdi, bu nazorat guruhidagi shartli sog'lom odamlarga qaraganda sezilarli darajada yuqori bo'lib (28,6%), C allelining kasallikning rivojlanishi bilan yuqori statistik korrelyatsiyasini ko'rsatdi ( $\chi^2=7,7$ ;  $p=0,01$ ; OR=1,8; 95%CI: 1,18 – 2,63).

IL-1 $\beta$  genining genotiplari asosiy guruh va nazorat guruhida uchrash ko'rsatkichlari tekshirildi. Bunda asosiy guruhdagi homilador ayollarda genotiplar

nisbati mos ravishda:37,3%, 42,7% va 20,0%, nazorat na'munasida esa 53,3%, 36,2% va 10,5% ni tashkil etdi(4.2.2-Rasm va 4.2.4-jadval).



#### 4.2.2-Rasm . Bemorlarning asosiy guruhi va nazorat guruhida IL-1βgeni rs1143627 polimorfizm genotiplarining tarqalishi.

COVID-19 bilan kasallangan ayollarning asosiy guruhi va nazorat guruhidagi IL-1β genidagi rs 1143627 polimorfizmining allellari va genotiplari oʻrtasidagi assotsiatsiya.

4.2.4-jadval.

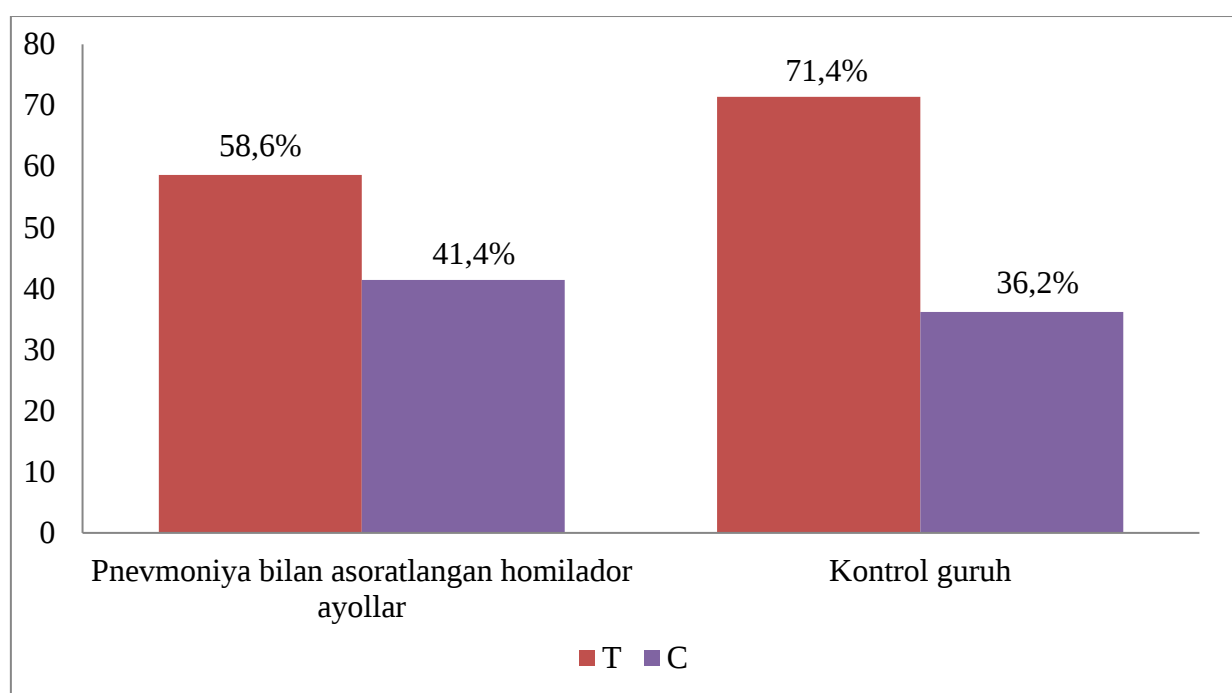
| Allel<br>va<br>genoti<br>p lar | Tekshirilayotgan allel<br>va genotiplar miqdori |      |                  |      | Statistik farqlar |             |             |                         |             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|------|------------------|------|-------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|
|                                | Asosiy<br>guruh                                 |      | Kontrol<br>guruh |      | $\chi^2$          | Nisbiy xavf |             | Imkoniyatlar<br>nisbati |             |
|                                | N                                               | %    | N                | %    |                   | RR          | 95%CI       | OR                      | 95%CI       |
| T                              | 129                                             | 58,6 | 150              | 71,4 | 7,7               | 0,8         | 0,58 - 1,17 | 0,6                     | 0,38 - 0,85 |
| C                              | 91                                              | 41,4 | 60               | 28,6 | 7,7               | 1,2         | 0,78 - 1,89 | 1,8                     | 1,18 - 2,63 |
| T/T                            | 41                                              | 37,3 | 56               | 53,3 | 5,6               | 0,7         | 0,41 - 1,2  | 0,5                     | 0,3 - 0,89  |
| T/C                            | 47                                              | 42,7 | 38               | 36,2 | 1,0               | 1,2         | 0,71 - 1,97 | 1,3                     | 0,76 - 2,28 |
| C/C                            | 22                                              | 20,0 | 11               | 10,5 | 3,8               | 1,9         | 1,09 - 3,33 | 2,1                     | 0,99 - 4,61 |

Asosiy guruhdagi ayollarda geterozigot T/C genotipining konsentratsiyasi 42,7%, sogʻlom odamlarda 36,2% ni tashkil etdi va statistik ishlov berish natijasida quyidagilar aniqlandi:  $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,40$ ; OR=1,3; 95%CI: 0,76 - 2,28.

Gomozigot T/T genotipining tarqalishi asosiy guruhda 37,3% va nazorat namunasida 53,3% ni tashkil etib, statistik koʻrsatkichlar ushbu genotipning yuqori himoya xususiyatiga ega ekanligini koʻrsatdi:  $p=0,03$ . Asosiy guruhda mutant C/C gomozigota genotipining hisssasi 20,0%, shartli sogʻlom nazorat guruhida esa 10,5%

ni tashkil etdi va bu natija shuni ko'rsatadiki, genotip koronavirus bilan kasallangan ayollarda 2,1 marta ko'proq uchraydi va kasallikning rivojlanishiga moyillik yaratadi ( $p=0,10$ ;  $OR=2,1$ ).

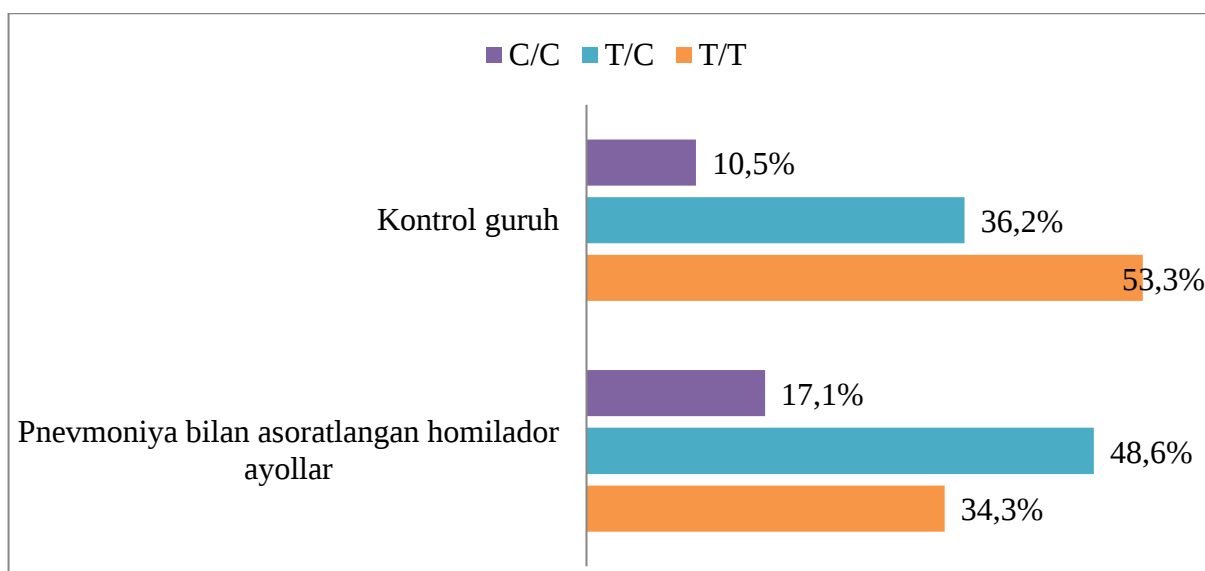
Tekshiruv davomida, 70 nafar pnevmoniya rivojlangan homilador ayollar guruhida IL-1 $\beta$  genirs1143627 polimorfizmi T-allelining ulushi 58,6% ni, nazorat na'munasida u 71,4% ni tashkil etdi, bu holatda yuqori statistik ishonch bilan T allelini koronavirus kasalligida pnevmoniya rivojlanishidan sezilarli himoya xususiyatiga ega deyish mumkin ( $\chi^2=6,2$ ;  $p=0,03$ ;  $OR=0,6$ ; 95%CI:0,36-0,89) (4.2.3-Rasm).



#### 4.2.3-Rasm. IL-1 $\beta$ geni allellarining pnevmoniya avj olgan kichik guruh va nazorat namunasida uchrash ko'rsatkichlari.

Ushbu ayollar guruhida C allelining ulushi nazorat na'munasidan 1,8 marta ko'proq uchradi: guruhlarda mos ravishda 41,4% va 28,6% ( $\chi^2=6,2$ ;  $p=0,03$ ;  $OR=1,8$ ; 95%CI: 1,13-2,77).

COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlangan homilador ayollar guruhida IL-1 $\beta$  genining T/Tgenotipi 34,3% holatda, nazorat guruhida 53,3% holatda aniqlandi va himoya xususiyatlariga ega ekanligini ko'rsatdi:  $\chi^2>3,84$ ;  $p<0,05$ ;  $RR=0,6$ ; 95%CI:0,3-1,39;  $OR=0,5$ ; 95%CI:0,25-0,85 (4.2.4-Rasm, 4.2.5-jadval).



#### 4.2.4-Rasm. Pnevmoniyali homilador ayollar guruhida va nazorat guruhida IL-1 $\beta$ geni rs1143627 polimorfizmi genotiplarining tarqalish chastotalari.

Og'ir COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat guruhidagi rs1143627 polimorfizmi IL-1 $\beta$  genining allellari va genotiplari o'rtasidagi bog'liqlik.

4.2.5-jadval.

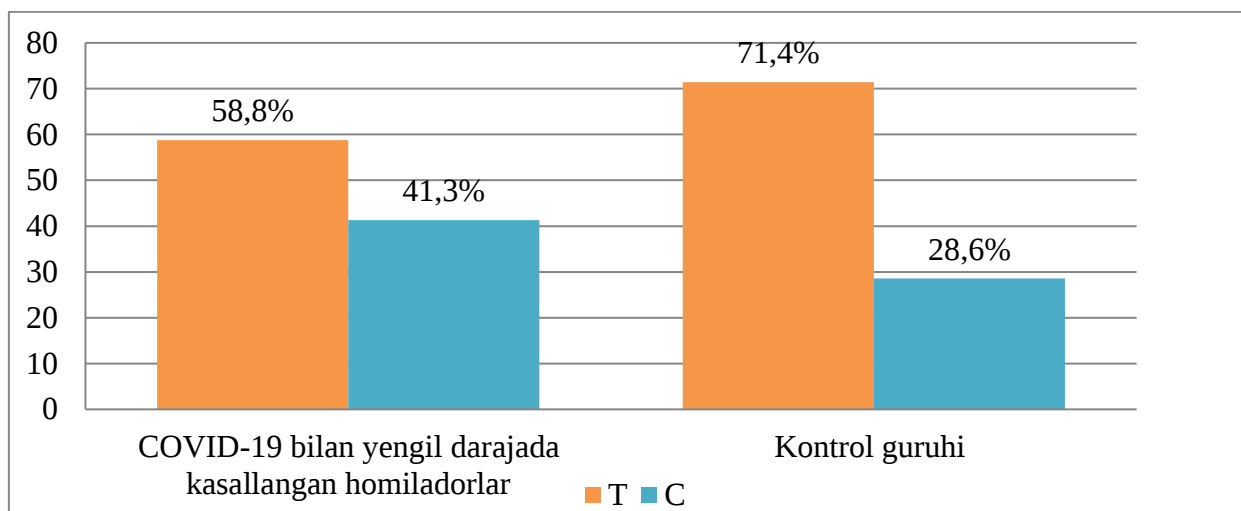
| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |               |      | Statistik farqlar |             |           |                      |           |
|---------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|-------------------|-------------|-----------|----------------------|-----------|
|                     | Og'ir COVID-19 bilan homiladorlar            |      | Nazorat guruh |      | $\chi^2$          | Nisbiy farq |           | Imkoniyatlar nisbati |           |
|                     | n                                            | %    | n             | %    |                   | RR          | 95%CI     | OR                   | 95%CI     |
| T                   | 82                                           | 58,6 | 150           | 71,4 | 6,2               | 0,8         | 0,5-1,35  | 0,6                  | 0,36-0,89 |
| C                   | 58                                           | 41,4 | 60            | 28,6 | 6,2               | 1,2         | 0,82-1,81 | 1,8                  | 1,13-2,77 |
| T/T                 | 24                                           | 34,3 | 56            | 53,3 | 6,1               | 0,6         | 0,3-1,39  | 0,5                  | 0,25-0,85 |
| T/C                 | 34                                           | 48,6 | 38            | 36,2 | 2,7               | 1,3         | 0,66-2,71 | 1,7                  | 0,9-3,07  |
| C/C                 | 12                                           | 17,1 | 11            | 10,5 | 1,6               | 1,6         | 0,69-3,88 | 1,8                  | 0,74-4,23 |

Pnevmoniyali homilador ayollar guruhida T/C genotipining ulushi 48,6% ni tashkil etdi ( $\chi^2=2,7$ ;  $p=0,20$ ;  $OR=1,7$ ;  $95\%CI:0,9-3,07$ ), bu kontsentratsiyasi 36,2% bo'lgan nazorat guruhidan ancha yuqori bo'lib, natijalarga ko'ra IL-1 $\beta$  geni T/C

genotipi COVID-19da pnevmoniya rivojlanish xavfini nazorat guruhidagi shartli sogʻlom odamlarga nisbatan 1,7 baravar oshirish tendensiyasiga ega (4.2.5-jadval).

Ogʻir COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarning ushbu guruhida gomozigot C/C genotipining ulushi 17,1% ni tashkil etdi, nazorat naʼmunasida nisbatan pastroq koʻrsatkich - 10,2% holatda aniqlandi, bunda C/C genotipi COVID-19 infeksiyasida pnevmoniya kelib chiqishini 1,8 barobarga oshirish tendensiyasini bildiradi ( $\chi^2=1,6$ ;  $p=0,30$ ;  $OR=1,8$ ; 95%CI:0,74-4,23).

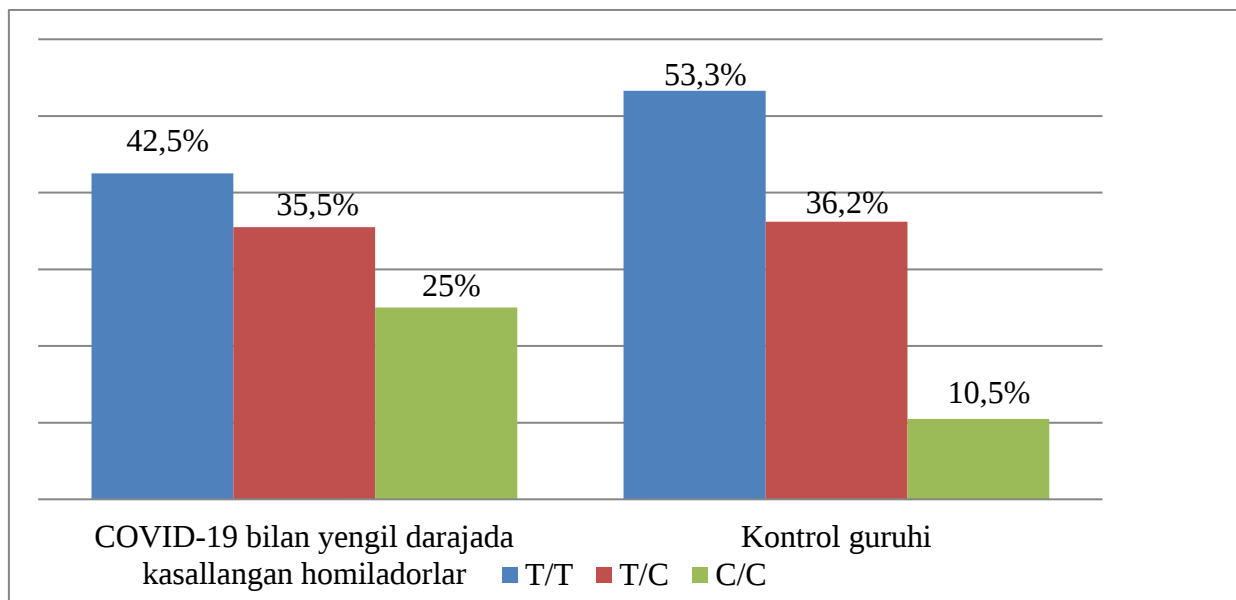
Bundan tashqari, IL-1 $\beta$  geni rs1143627 polimorf lokus allellari va genotiplarining COVID-19 bilan yengil infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida tarqalishini oʻrganib chiqildi va natijalari tahlil qilindi. Ushbu guruhlarda T-allelning konsentratsiyasi mos ravishda 58,0% va 71,4%ni ( $\chi^2>3,84$ ;  $p<0,05$ ;  $OR=0,6$ ; 95%CI:0,33-0,97) tashkil etib yuqori statistik ishonch bilan himoya funksiyasi mavjudligini koʻrsatdi (4.2.6-jadval va 4.2.5-Rasm).



**4.2.5-Rasm. IL-1 $\beta$  geni rs 1143627 polimorfizmi allellarining COVID-19 bilan nisbatan yengil darajada infeksiyalangan homilador ayollarda va nazorat guruhidagi nisbati.**

Koronavirusning yengil kechishi kuzatilgan ayollarda C alleli 41,3 % nisbatda uchradi, nazorat naʼmunasining esa 28,6% ida aniqlandi. Foiz nisbatlar shuni koʻrsatadiki, C alleli koronavirusning yengil formasi kelib chiqishini 1,8 martaga oshirish ehtimoli boʻlib hisoblanadi ( $p<0,05$ ).

Genotiplar tahliliga ko'ra, T/T genotipining ulushi guruhlarda 42,5% ni tashkil etdi, bu shartli sog'lom guruhga nisbatan statistik jihatdan past bo'ldi (53,5%) va statistik ahamiyatli nisbatlar olinmadi ( $p=0,30$ ;  $OR=0,6$ ), (4.2.6-jadval va 4.2.6-Rasm).



#### 4.2.6-Rasm. Koronavirusning yengil darajasida kasallangan ayollar va nazorat guruhida IL-1β genining genotiplarining tarqalishi.

IL-1β genining yengil COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlari o'rtasidagi bog'liqlik.

4.2.6-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |               |      | Statistik farqlar |             |           |                      |           |
|---------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|-------------------|-------------|-----------|----------------------|-----------|
|                     | Yengil COVID-19 bilan homiladorlar           |      | Kontrol guruh |      | $\chi^2$          | Nisbiy farq |           | Imkoniyatlar nisbati |           |
|                     | N                                            | %    | N             | %    |                   | RR          | 95%CI     | OR                   | 95%CI     |
| T                   | 47                                           | 58,8 | 150           | 71,4 | 4,3               | 0,8         | 0,4-1,7   | 0,6                  | 0,33-0,97 |
| C                   | 33                                           | 41,2 | 60            | 28,6 | 4,3               | 1,2         | 0,87-1,7  | 1,8                  | 1,03-2,99 |
| T/T                 | 17                                           | 42,5 | 56            | 53,3 | 1,4               | 0,8         | 0,28-2,28 | 0,6                  | 0,31-1,35 |
| T/C                 | 13                                           | 32,5 | 38            | 36,2 | 0,2               | 0,9         | 0,3-2,73  | 0,8                  | 0,39-1,84 |
| C/C                 | 10                                           | 25,0 | 11            | 10,5 | 4,9               | 2,4         | 0,82-6,96 | 2,8                  | 1,13-7,17 |

Geterozigotli T/C genotipini aniqlanish nisbati yengil koronavirusli homilador ayollar guruhi va nazorat guruhlarida mos ravishda 32,5% va 36,2% ni tashkil etdi ( $p=0,7$ ;  $OR=0,8$ , 95% CI: 0,39-1,84).

Kichik C/C genotipi esa 40 nafar pnevmoniya rivojlanmagan ayollarda 25% (10 nafar) ni tashkil etib, yuqori statistik ishonch bilan infeksiyaning yengil formalari kelib chiqishida muhim ro'l o'ynashini ko'rsatdi: ( $p<0,05$ ;  $OR=2,8$ )

Ko'plab tadqiqotlar IL-1 $\beta$  genining darajasining COVID-19 bilan kasallangan ayollarda ortishini ko'rsatadi. IL-1 oilasi, sitokin bo'ronini qo'zg'atishda asosiy ro'l o'ynab, infeksiyaning immun javobini tartibga solishda muhim o'rin tutadi. Ammo, bu sohadagi izlanishlarga qaramay, homilador ayollarda IL-1 $\beta$  polimorfizmining ahamiyati hali to'liq o'rganilmagan.

Demak yuqorida keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra IL-1 $\beta$  genining C/C genotipining aniqlanishi bemorlarda nazorat guruhiga qaraganda 2,1 baravar yuqori bo'lgan va bu genotipga ega bo'lgan ayollarda kasallik rivojlanishiga tendentsiya kuzatilgan ( $p>0,05$ ;  $OR=2,1$ ), dominant T/T genotipining esa koronavirusdan himoya qilish xususiyati mavjudligi isbotlandi (4.2.4-jadval), ( $p<0,05$ ).

IL-1 $\beta$  genining T/C genotipi COVID-19 etiologiyali pnevmoniya kelib chiqishida ahamiyatli emasligi aniqlandi ( $p>0,05$ ). Gomozigotli C/C genotipining aniqlanish chastotasi COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan og'rigan homilador ayollarda 17,1% ni tashkil etdi, bu kasallikning asoratlari xavfini 1,8 baravar oshirish tendentsiyasini ko'rsatdi ( $\chi^2=1,6$ ;  $p>0,05$ ;  $OR$ ). IL-1 $\beta$  genining C/C genotipining ulushi virusli infeksiyaning yengil formasi bilan davolangan ayollar guruhida 25,0% va nazorat namunasida 10,5% ga teng bo'lib, kasallikning ushbu yengil formasining paydo bo'lishini 2,8 marta oshiradi ( $p<0,05$ ).

Umumiy parametrlarga asoslanib, tadqiqot natijalari T/T genotipining COVID-19dan himoya ro'liga ega ekanligini ko'rsatdi ( $p=0,03$ ). Shuningdek, gomozigotali yovvoyi genotip T/T COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishidan himoya funksiyasini ham bajaradi (mos ravishda 34,3% ga nisbatan 53,3% ( $p<0,05$ ).

**Muhokama.** Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, COVID-19 infeksiyasining asoratlari rivojlanishi va yallig'lanish jarayonlarining kuchayishi o'rtasida bog'liqlik mavjud [85; 260-b,108; 879-b, 109]. Virusli infeksiyaning patogenezida interleykinlar va ularni kodlovchi genlar muhim ro'l o'ynaydi. Dalillarga ko'ra, IL-1 yo'li sezilarli antiviral ta'sir ko'rsatib, immun tizimining viruslarga qarshi reaksiyasini kuchaytiradi [110; 825-b.].

IL-1 $\beta$  geni polimorfizmlarining koronavirus kasalligidagi ro'li hali to'liq o'rganilmagan bo'lsada, bizning natijalarimiz bir qancha tadqiqot xulosalariga mos keladi [103, 53; 402-b]. Shu bilan birga interleykinlarga bag'ishlangan ba'zi tekshiruvlarning taqdim etilgan natijalarini inkor etadi [11; 915-b].

Xitoy olimlarining aniqlashicha, erkaklar ayollarga qaraganda COVID-19 ta'siriga ko'proq moyil bo'lishadi [97;4208-b, 120; 145-b]. Shuning uchun jinsiy ajratilgan holatda genetik tadqiqot o'tkazish maqsadga muvofiqdir. COVID-19 ning klinik natijalari va asoratlari mamlakatlar va turli millatlar orasida farq qilganligi sababli, tadqiqotchilar bu kuzatuvni tushuntirish uchun genetik tadqiqotlarni taklif qilishadi [15].

#### **4.3.Homilador ayollarda COVID-19 ning avj olishi va IL-4 genining ko'rsatkichlari orasidagi bog'liqlik.**

Koronavirus infeksiyasida O'RDS rivojlanishida immun tizimining yallig'lanish reaksiyalari katta ahamiyatga ega. "Sitokin bo'roni sindromi" deb ataladigan jarayon interleykin-4 orqali boshqariladi, u esa IgG va IgE immunoglobulinlarining izotoplar o'tishiga ta'sir ko'rsatib, allergik reaksiyalarni tartibga soladi [113; 440-b].

Interleykin-4 (IL-4) yallig'lanishga qarshi sitokin bo'lib, u retseptorini faollashtirib, hujayra ko'payishini boshqaradi. IL-4 sekretsiyasi, TNF- $\alpha$ , IL-1 va PGE sekretsiyasini kamaytirib, LDL oksidlanishini oshirib, yallig'lanishni pasaytiradi [74; 1063-b,64; 789-b.].COVID-19 infeksiyasining og'ir formalarida yallig'lanish va "sitokin bo'roni" rivojlanishi kuzatilgan, shuning uchun IL-4 ning genetik variantlari yoki ifodalanishi infeksiyaning avj olishiga qanday ta'sir

ko'rsatishini o'rganish, kasallikni prognozlash va davolash usullarini optimallashtirishda muhim bo'lishi mumkin.

Dastlab, tekshirilgan guruhlarda IL-4 genining Hardy-Weinberg muvozanati bilan bog'liqligi tahlil qilindi (4.3.1-jadval).

COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar guruhlarida IL-4 genining C-589T lokusi genotiplarini Hardy-Vaynberg muvozanatiga mos ravishda taqsimlanishining kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.3.1-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| C          | 0,72                  |          |          |       |    |
| T          | 0,28                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| C/C        | 0,55                  | 0,52     | 0,22     |       |    |
| C/T        | 0,34                  | 0,4      | 1,14     |       |    |
| T/T        | 0,11                  | 0,08     | 1,48     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 2,84     | 0,089 | 1  |

IL-4 genining tekshirilgan polimorfizmi genotiplarining asosiy va nazorat guruhlarida aniqlangan (Hobs) ko'rsatkichlari Hardy-Vaynberg muvozanatidagi nazariy jihatdan kutilgan (Hexp) ga to'g'ri keladi. RCM ( $p>0,05$ ).

4.3.1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, bemorlar guruhida gomozigot C/C genotipining kuzatilgan taqsimoti mos ravishda 0,55 ga nisbatan 0,52;  $\chi^2=0,22$ ;  $p=0,089$ . Aksincha, geterozigot C/T genotipining kuzatilgan chastotasi kutilganidan statistik jihatdan ahamiyatsiz darajada yuqori (mos ravishda 0,34 ga nisbatan 0,4;  $\chi^2=1,14$ ;  $p=0,089$ ). Mutant T/T genotipida ham shunga o'xshash natija kuzatildi (0,11 ga nisbatan 0,08;  $\chi^2=1,48$ ;  $p=0,089$ ). Hobs va Hexp ning nisbiy og'ishi manfiy bo'lib chiqdi:  $D=-0,16$ (4.3.3-jadval).

Nazorat na'munasida gomozigot C/C genotipining chastotasi o'rganilganda kutilgan natijalar olindi: Hobs=0,7 va Hexp=0,69 ( $\chi^2=0,02$  va  $p=0,4$ ), geterozigot genotip C/T- Hobs=0,26 va Hexp=0,28 ga to'g'ri keldi( $\chi^2=0,16$  va  $p=0,4$ ). Kichik T/T genotipi darajasi Hobs=0,04 va Hexp=0,03 bo'lib:  $\chi^2=0,4$  va  $p=0,4$ , kuzatilgan

Hobs va Hexp orasidagi fiksatsiya indeksining nisbiy og'ishi manfiy  $D=-0,07$  bo'lib chiqdi 4.3.2- va 4.3.3-jadvallar).

Nazorat na'munasida Hardy-Vaynberg tenglamasi bo'yicha IL-4 genining C-589T lokusining genotiplarini taqsimlashning kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.3.2-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| C          | 0,83                  |          |          |       |    |
| T          | 0,17                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| C/C        | 0,7                   | 0,69     | 0,02     |       |    |
| C/T        | 0,26                  | 0,28     | 0,16     |       |    |
| T/T        | 0,04                  | 0,03     | 0,4      |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 0,58     | 0,428 | 1  |

IL-4 genining bemorlardan iborat guruh va nazorat guruhlarida orasida kutilgan va aniqlangan geterozigotalik uchrashidagi tafovut.

4.3.3-jadval

| Guruhlar      | Ho   | He   | D*    |
|---------------|------|------|-------|
| Asosiy guruh  | 0,34 | 0,4  | -0,16 |
| Nazorat guruh | 0,26 | 0,28 | -0,07 |

Eslatma:  $D = (H_o - H_e)/H_e$

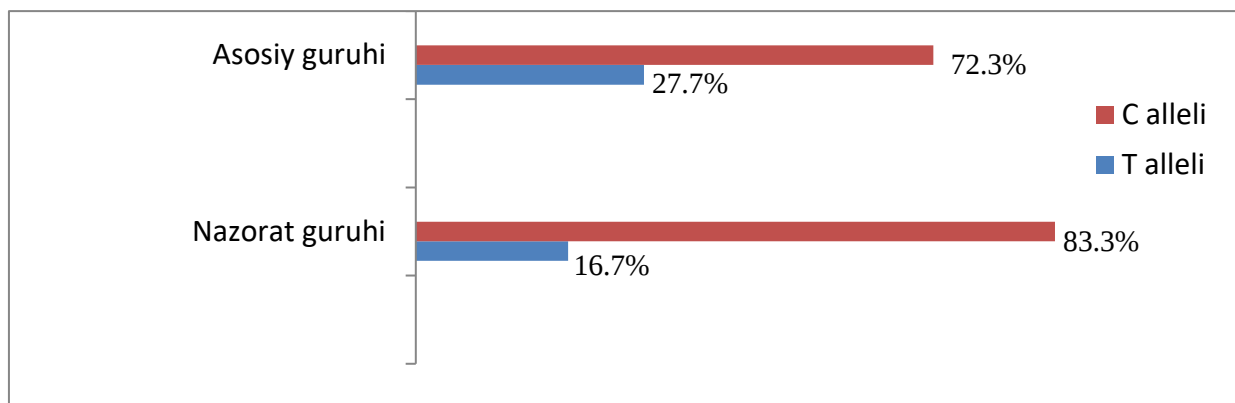
Asosiy guruh uchun  $D = (0,34-0,4)/0,4 = -0,16$

Nazorat guruhi uchun  $D = (0,26-0,28)/0,28 = -0,07$

Shunday qilib, IL-4 genining C-589T polimorfizmi bo'yicha olingan genetik ma'lumotlarga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat na'munasi guruhlarida genotiplarning amalda kuzatilgan va nazariy jihatdan kutilgan qiymatlari o'rtasida farq yuqori emas edi. O'rganilgan na'munalarda bu lokusning ajdodlari C/C va noqulay C/T genotiplarining tarqalishi kutilganiga to'g'ri keldi, ya'ni ikkala holatda ham Hardy-Vaynberg muvozanati bajarildi, bu o'rganilgan na'munalarning bir xilligini va genotiplashni sifatli bajarilganini ko'rsatadi.

IL-4 genining C-589T polimorfizmining allel va genotiplari tarqalishi tahlil qilindi. Natijalarga ko'ra, koronavirus bilan kasallangan ayollardan iborat asosiy

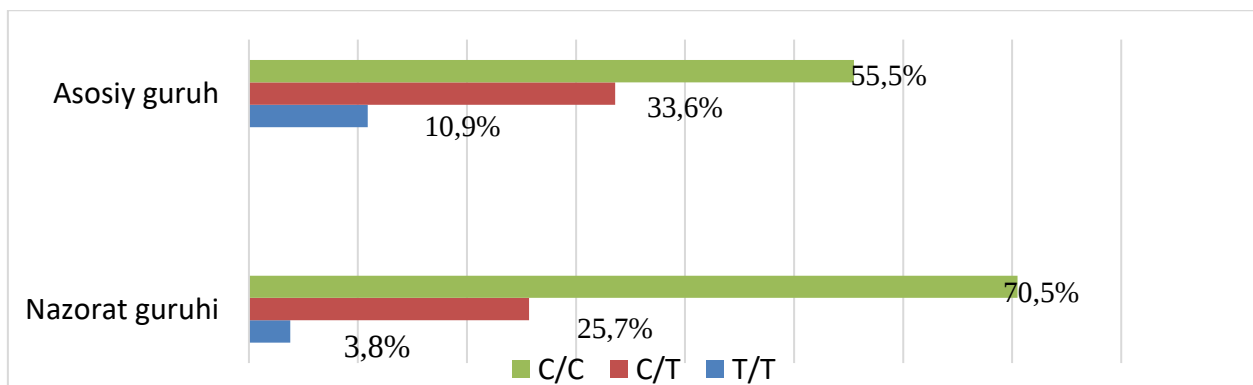
guruhda IL-4 genning C alleli -72,3%, T alleli – 27,7%; nazorat guruhida: C alleli- 83,3%, T alleli – 16,7% nisbatda aniqlandi (4.3.1-Rasm).



#### 4.3.1-Rasm. Asosiy va nazorat guruhlarida IL4 genining allellarining tarqalish ko'rsatkichlari.

Natijalarga ko'ra asosiy guruhdagi homilador ayollarda T allelini aniqlanish ehtimoli nazorat guruhiga qaraganda 1,9 barobar yuqori bo'lib, T alleli tashuvchilari COVID-19 bilan kasallanish ehtimoli 1,9 marta ko'proq ( $\chi^2=7,6$ ;  $p<0,05$ ; OR=1,9; 95%CI: 1,21-3,05). Dominant C alleli esa yuqori statistik ishonch bilan himoya xususiyatiga ega ( $\chi^2=7,6$ ;  $p<0,05$ ).

Genotiplarning tarqalishini o'rganish shuni ko'rsatdiki, asosiy guruh va nazorat guruhida dominant genotip C/C gomozigotli genotipning uchrash chastotasi mos ravishda 55,5% va 70,5%ni tashkil etdi. Statistik tahlil natijalari bu genotipning COVID-19 bilan kasallangan ayollarda mumkin bo'lgan himoya ta'sirini ko'rsatdi ( $\chi^2=5,2$ ;  $p<0,05$ ; OR=0,5), (4.3.2-Rasm, 4.3.4-jadval).



#### 4.3.2-Rasm. IL4 genining genotiplarining tarqalishi

110 nafar asosiy guruhdagi homilador ayollar guruhlarida zaiflashgan geterozigot C/T va T/T genotiplarining taqsimlanishi mos ravishda 33,6% va 10,9%, nazorat guruhida mos ravishda 25,7% va 3,8% nisbatda qayd etildi (4.3.4-jadval).

IL4 geni C-589T polimorfizmining asosiy va nazorat guruhlarida allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar.

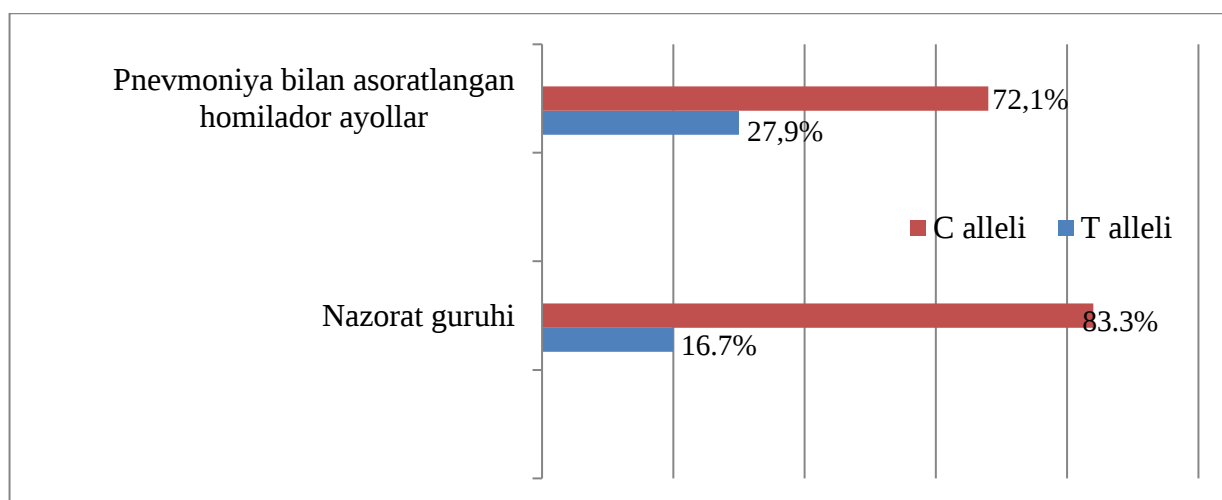
4.3.4-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |               |      | $\chi^2$ | P        | RR  | 95% CI    | OR  | 95% CI    |
|---------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|----------|----------|-----|-----------|-----|-----------|
|                     | Asosiy guruh                                 |      | Kontrol guruh |      |          |          |     |           |     |           |
|                     | N                                            | %    | n             | %    |          |          |     |           |     |           |
| C                   | 159                                          | 72,3 | 175           | 83,3 | 7,6      | p = 0,01 | 0,9 | 0,6-1,26  | 0,5 | 0,33-0,83 |
| T                   | 61                                           | 27,7 | 35            | 16,7 | 7,6      | p = 0,01 | 1,2 | 0,66-2,01 | 1,9 | 1,21-3,05 |
| C/C                 | 61                                           | 55,5 | 74            | 70,5 | 5,2      | p = 0,03 | 0,8 | 0,48-1,3  | 0,5 | 0,3-0,91  |
| C/T                 | 37                                           | 33,6 | 27            | 25,7 | 1,6      | p = 0,30 | 1,3 | 0,78-2,2  | 1,5 | 0,81-2,64 |
| T/T                 | 12                                           | 10,9 | 4             | 3,8  | 3,9      | p = 0,05 | 2,9 | 1,54-5,32 | 3,1 | 1,01-9,44 |

C/T genotipi asosiy guruhda 33,6 % ni, nazorat guruhiga 25,7% ni tashkil etdi. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, ushbu genotipning mavjudligi COVID-19 bilan kasallanish xavfini 1,5 marta oshirish tendensiyasiga ega (p=0,30; OR=1,5). Asosiy guruhda T/T genotipining ulushi 10,9% va nazorat guruhida 3,8% ni tashkil qilib, virusli infeksiyani rivojlanishini 3,1 martaga oshiradi (p=0,05; OR=3,2).

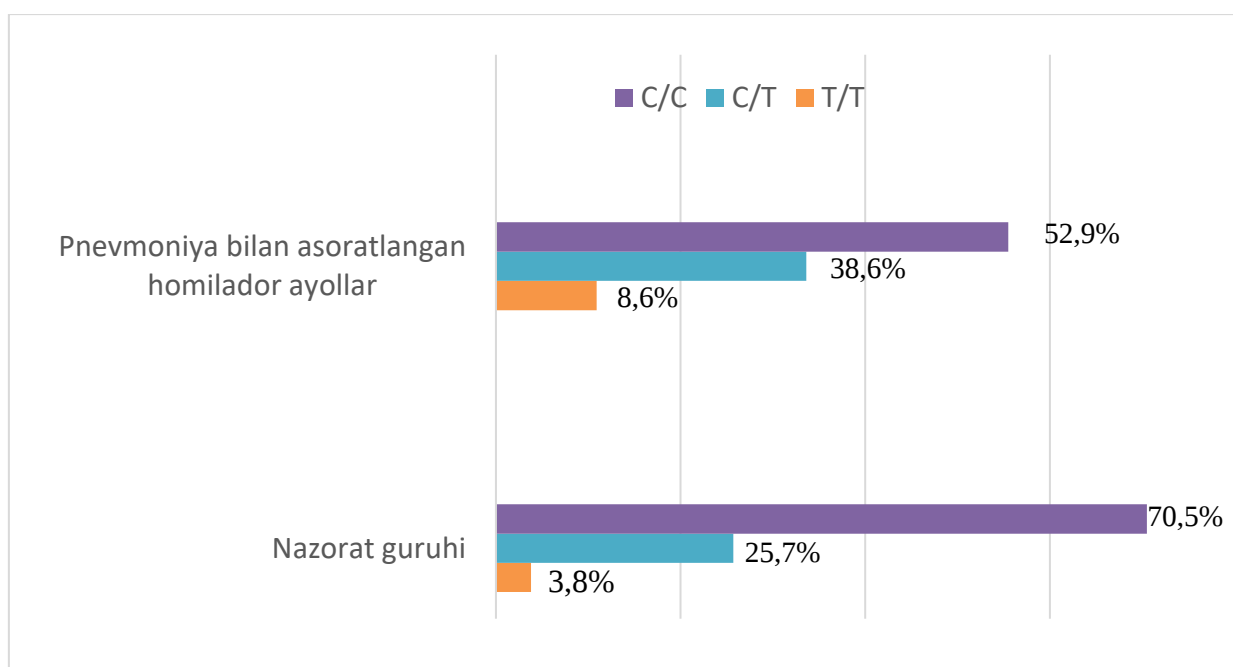
COVID-19 bilan kasallanib, pnevmoniya bilan asoratlangan homilador ayollar va nazorat guruhidagi natijalarga ko'ra, C va T allellarining nisbati guruhlarda mos ravishda 72,1% ga 27,9% ni va 83,3%ga 16,7% ni tashkil etgan. Retsessiv T alleli COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlangan homilador ayollarda 1,9 marta ko'p uchrashi aniqlandi (p=0,03; OR=1,9).

C alleli esa yuqori statistik ishonch bilan pnevmoniya avj olishidan himoya xususiyatiga ega (p=0,03), (4.3.3-Rasm).



#### 4.3.3-Rasm. Pnevmoniya bilan asoratlangan COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida IL4 geni C-589Tpolimorfizmi allellarining tarqalish chastotasi

Gomozigotli C/C genotipining chastotasi pnevmoniya bilan asoratlangan homilador ayollar va nazorat guruhida 52,9% ga nisbatan 70,5% ni tashkil etdi va statistik natijalar bu genotipning kasallik og'irlashuvidan himoya xususiyatini ko'rsatdi ( $p=0.03$ ;  $OR=0,5$ ). Geterozigotli C/Tgenotipining tahlilida, uning COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini 1,8 martaga oshirish tendensiyasi mavjudligi aniqlandi (mos ravishda 38,6% va 25,7%; $p=0,10$ ;  $OR=1,8$ ) (4.3.4-Rasm va 4.3.5-jadval).



#### 4.3.4-Rasm. Guruhlarda IL-4 genining genotiplarini tarqalishi

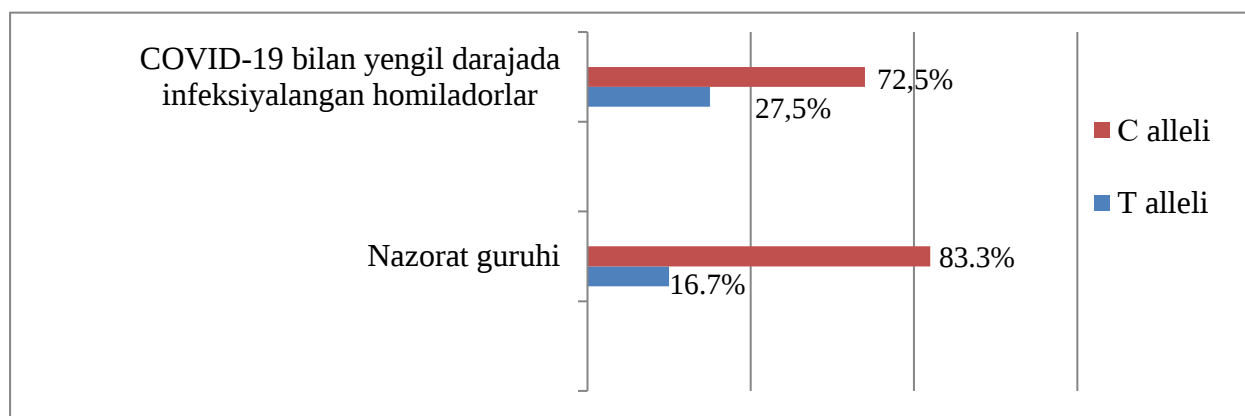
Nazorat guruhida va pnevmoniya bilan asoratlangan COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda IL4 genining C-589T polimorfizmining allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar.

4.3.5-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |                |      | $\chi^2$ | P      | R R | 95% CI     | OR  | 95% CI    |
|---------------------|----------------------------------------------|------|----------------|------|----------|--------|-----|------------|-----|-----------|
|                     | Pnevmoniya bilan asoratlangan homiladorlar   |      | Nazorat guruhi |      |          |        |     |            |     |           |
|                     | n                                            | %    | n              | %    |          |        |     |            |     |           |
| C                   | 101                                          | 72,1 | 175            | 83,3 | 6,3      | p=0,03 | 0,9 | 0,51-1,46  | 0,5 | 0,31-0,87 |
| T                   | 39                                           | 27,9 | 35             | 16,7 | 6,3      | p=0,03 | 1,2 | 0,7-1,91   | 1,9 | 1,16-3,23 |
| C/C                 | 37                                           | 52,9 | 74             | 70,5 | 5,6      | p=0,03 | 0,8 | 0,37-1,5   | 0,5 | 0,25-0,88 |
| C/T                 | 27                                           | 38,6 | 27             | 25,7 | 3,3      | p=0,10 | 1,5 | 0,74 -3,03 | 1,8 | 0,95-3,46 |
| T/T                 | 6                                            | 8,6  | 4              | 3,8  | 1,8      | p=0,20 | 2,3 | 0,78-6,5   | 2,4 | 0,66-8,43 |

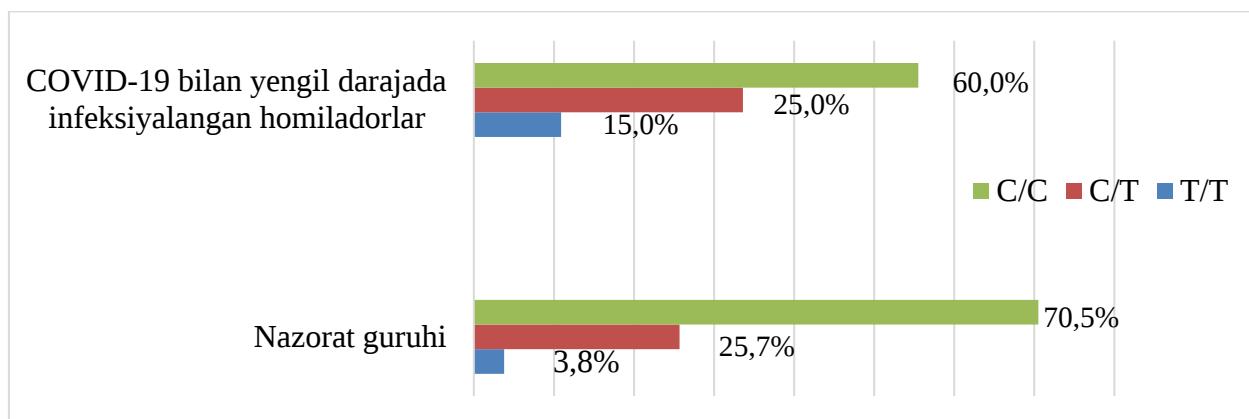
Statistik tahlillarga ko'ra, zaiflashgan T/T genotipi kasallikda pnevmoniya rivojlanish xavfini 2,4 marta oshirish tendensiyaga ega ( $p=0,20$ ;  $OR=2,4$ ).

4.3.6-jadvalda IL4 genining yengil darajada COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat guruhidagi natijalari ko'rsatilgan. Unda C va T allellari bemorlarda 83,3% va 16,7% va nazorat guruhida mos ravishda 72,5% va 27,5% edi. Statistik tahlil natijalariga ko'ra, IL4 geni COVID-19 bilan kasallanish xavfini 1,9 barobarga oshiradi ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,05$ ;  $OR=1,9$ ), (4.3.5-Rasm).



**4.3.5-Rasm. IL4 geni allellarining yengil formadagi koronavirus aniqlangan kichik guruh va nazorat guruhlarida taqsimlanishi**

Shunisi e'tiborga loyiqki, statistik ma'lumotlarga ko'ra, T/T genotipining chastotasi nazorat guruhiga (3,8%) nisbatan yengil darajada COVID-19 bilan kasallangan ayollar guruhidan (15,0%) yuqori. Retsessiv gomozigot genotip T/T ning aniqlangan ko'rsatkichlari koronavirusni yengil o'tkazgan ayollarda 4,5 marta yuqoriligi aniqlandi ( $p=0,03$ ;  $OR=4,5$ ), (4.3.6-Rasm, 4.3.6-jadval).



#### 4.3.6-Rasm. COVID-19 ning yengil formasi kelib chiqqan bemorlar va nazorat guruhida IL4 genining genotiplaridagi farqlar

Yengil darajada COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda va nazorat guruhlarida IL4 geni C-589T polimorfizmining allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar.

4.3.6-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar nisbati |      |               |      | $\chi^2$ | P      | RR  | 95% CI     | OR  | 95% CI    |
|---------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|----------|--------|-----|------------|-----|-----------|
|                     | Yengil COVID-19 bilan homiladorlar           |      | Nazorat guruh |      |          |        |     |            |     |           |
|                     | N                                            | %    | n             | %    |          |        |     |            |     |           |
| C                   | 58                                           | 72,5 | 175           | 83,3 | 4,3      | p=0,05 | 0,9 | 0,4-1,89   | 0,5 | 0,29-0,97 |
| T                   | 22                                           | 27,5 | 35            | 16,7 | 4,3      | p=0,05 | 1,1 | 0,75-1,76  | 1,9 | 1,04-3,47 |
| C/C                 | 24                                           | 60,0 | 74            | 70,5 | 1,5      | p=0,30 | 0,9 | 0,3-2,4    | 0,6 | 0,3-1,34  |
| C/T                 | 10                                           | 25,0 | 27            | 25,7 | 0,0      | p=0,95 | 1,0 | 0,29-3,22  | 1,0 | 0,42-2,23 |
| T/T                 | 6                                            | 15,0 | 4             | 3,8  | 5,6      | p=0,03 | 3,9 | 1,25-12,36 | 4,5 | 1,3-15,28 |

COVID-19 bilan yengil darajada infeksiyalangan ayollar guruhi va nazorat guruhida geterozigota C/T genotipining nisbati 25,0% dan 25,7% gacha bo'lgan va statistik tahlil natijasida muhim ma'lumotlar olinmagan ( $\chi^2=0,0$ ;  $p>0,05$ ).

Bemorlarda gomozigotali C/C genotipining chastotasi bemorlar guruhida nazorat guruhidan pastroq bo'lgan (mos ravishda 60,0% va 70,5%,  $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,30$ ; OR=0,6; 95% CI: 0,3-1,34), Bu genotipning kasallikning kelib chiqishi yoki undan himoya qilishda statistik ahamiyatsiz ekanligini ko'rsatdi ( $p>0,05$ ), (6-jadval).

Natijalarimiz shuni ko'rsatadiki, IL4 geni C-589T polimorfizmining mutant T alleliga ega bo'lishi COVID-19 va uning asoratlari: pnevmoniya bilan kasallanish xavfini oshiradi ( $p<0.05$ ). Shuningdek, COVID-19 bilan kasallangan ayollarda bu kichik allel shartli sog'lom na'munaga qaraganda 2 baravar ko'p uchraydi. Dominant C allelining mavjudligi kasallikdan himoya qilish tendensiyasiga ega.

**Muhokama.** Adabiyotlarni tahlil qilib, biz IL4 genining immunitet tizimidagi ishtirokiga qarab, COVID-19 rivojlanishi va kuchayishi patogenezdagi ro'lini tushuntiruvchi ma'lumotlarni topdik [143]. Tadqiqotlar IL-4 geni polimorfizmining T alleli respirator infeksiyalar xavfi bilan bog'liqligini ko'rsatadi, bu uning immun javobni boshqarishdagi ro'li bilan izohlanadi [51].

Tekshiruvimiz davomida natijalarimizga mos keluvchi COVID-19ning avj olishi va asoratlar rivojlanishini IL4 geni C-589T polimorfizmiga bog'liqligini ifodalovchi nashrlar bilan tanishdik [142; 4088-b] COVID-19 patogenezi bo'yicha ma'lumotlarning cheklanganligi aniqlangan genotipik variantlarni chuqurroq o'rganishni va keng ko'lamli populyatsion tahlillarni talab qiladi. Ushbu polimorf lokusning genetik variantlari sitokinlar muvozanatiga ta'siri va turli populyatsiyalarda kasallikning og'irlik darajasi o'rtasidagi bog'liqlikni oydinlashtirish muhim ahamiyatga ega. Xulosa qilib, IL4 geni COVID-19ning kelib chiqishi va asoratlanishining patogenezida muhim omil hisoblanadi, deyish mumkin.

#### **4.4. TNF- $\alpha$ geni allellari va genotiplari bilan COVID-19 avj olishi o'rtasidagi aloqalar tahlili.**

TNF-a makrofaglar, monotsitlar, neytrofillar, T-limfotsitlar va NK-hujayralar kabi turli hujayralar tomonidan sintez qilinadi. Ushbu sitokinni kodlovchi gen HLA-B va HLA-DR genlari bilan birgalikda 6-xromosomadagi asosiy gistologik

moslashuv kompleksining III sinf hududida joylashgan [158]. Dunyo tadqiqotlari yallig‘lanish jarayonining tezlashishi, sitokinlar bo‘roni va immunitet tizimining holati COVID-19 kasalligi bilan bog‘liqligini inkor etmaydi [39; 62-b, 52].

TNF-a geni o‘sma nekrozi omiliga qarshi javoblar, yallig‘lanish jarayonlarining nazorati va immun tizimi gomeostazining saqlanishida asosiy ro‘l o‘ynaydi [40; 271-b.]. U yallig‘lanishga qarshi asosiy sitokinlardan biri sifatida tartibga solinmagan signalizatsiya orqali sitokin kaskadini faollashtirib, kuchli yallig‘lanish javoblarini yuzaga keltirishi mumkin [116]. Shuning uchun IL10 va TNF-a genlaridagi o‘zgarishlarni aniqlash COVID-19 kuchayishi patogenezini tushuntirishda muhim omil bo‘lishi mumkin.

TNF-a genining mazkur polimorfizmi Hardy-Weinberg tenglamasiga tekshirildi va quyidagi natijalar olindi.

TNF-a genining (rs1800629) genotiplarini Hardy-Vaynberg tenglamasiga to‘g‘ri kelishining kutilayotgan va aniqlangan ko‘rsatkichlari.

4.4.1-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| G          | 0,92                  |          |          |       |    |
| C          | 0,08                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| G/G        | 0,85                  | 0,85     | 0        |       |    |
| G/C        | 0,15                  | 0,14     | 0,11     |       |    |
| C/C        | 0                     | 0,01     | 0,66     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 0,77     | 0,364 | 1  |

Homilador ayollar va nazorat guruhidagi sog‘lom donorlar na‘munalarida allellar va genotiplarning kutilgan va kuzatilgan (mos ravishda Hexp va Hobs) chastotalari hamda gen xilma-xilligi ko‘rsatkichlari 4.4.1- va 4.4.2-jadvallarda keltirilgan. Tekshiruv uchun olingan ayollar va nazorat guruhlarida G va C allellarining paydo bo‘lish chastotasi mos ravishda 0,92 / 0,08 va 0,83 / 0,17 edi.

TNF-a genining o‘rganilgan polimorfizmi genotiplarining asosiy va nazorat guruhlarida tekshiruv (Hobs) taqsimoti Hardy-Vaynberg tenglamasining nazariy kutilgan (Hexp) ko‘rsatkichiga mosligi aniqlandi. RCM ( $p>0,05$ ), (4.4.3-jadval).

Nazorat na`munasida Hardy-Vaynberg tenglamasi TNF-a genining rs1800629 lokusining genotiplarini taqsimlashning kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.4.2-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| G          | 0,94                  |          |          |       |    |
| C          | 0,06                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| G/G        | 0,88                  | 0,88     | 0        |       |    |
| G/C        | 0,12                  | 0,12     | 0,05     |       |    |
| C/C        | 0                     | 0        | 0,4      |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 0,46     | 0,474 | 1  |

4.4.1-jadvaldan ko`rinib turibdiki, infeksiyalangan homilador ayollar guruhida gomozigot G/G genotipining kuzatilgan taqsimoti nazariy bilan bir xil edi (mos ravishda 0,85 ga nisbatan 0,85;  $\chi^2=0$ ; p=0,3). Aksincha, geterozigot G/C genotipining kuzatilgan chastotasi kutilganidan statistik jihatdan ahamiyatsiz darajada yuqori (mos ravishda 0,15 ga nisbatan 0,14;  $\chi^2=0,11$ ; p=0,3). Mutant C/C genotipi bemorlarda aniqlanmadi. Hobs va Hexp ning nisbiy og`ishi musbat bo`lib chiqdi: D=0,08.

O`rganilayotgan homilador ayollar va nazorat guruhlarida TNF-a genining rs1800629 polimorfizm lokusi uchun kutilgan va kuzatilgan geterozigotalik chastotalari o`rtasidagi farq.

4.4.3-jadval

| Guruhlar       | Ho   | He   | D*   |
|----------------|------|------|------|
| Asosiy guruh   | 0,15 | 0,14 | 0,08 |
| Nazorat guruhi | 0,12 | 0,12 | 0,07 |

Eslatma:  $D = (H_o - H_e)/H_e$

Asosiy guruh uchun  $D=(0,15-0,14)/0,14 =0,08$

Nazorat guruhi uchun  $D=(0,12-0,12)/0,12 =0,07$

Nazorat na`munasida gomozigot G/G genotipining chastotasi o`rganilganda kutilgan natijalar olindi: Hobs=0,88 va Hexp=0,88 ( $\chi^2=0$  va p=0,4), geterozigot genotip G/C da Hobs=0,12 va Hexp=0,12 ga to`g`ri keldi( $\chi^2=0,05$  va p=0,4).Hobs va Hexp orasidagi fiksatsiya indeksining nisbiy og`ishi musbat D=0,07 bo`lib chiqdi (4.4.2- va 4.4.3-jadvallar).

Shunday qilib, TNF-a genining rs1800629 polimorfizmi bo'yicha olingan genetik ma'lumotlarga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat na'munasi guruhlarida genotiplarning amalda kuzatilgan va nazariy jihatdan kutilgan qiymatlari o'rtasida geterogenlik nisbatan yuqori edi. O'rganilgan na'munalarda bu lokusning ajdodlari G/G va noqulay G/A genotiplarining tarqalishi kutilganiga to'g'ri keldi, ya'ni ikkala holatda ham Hardi-Vaynberg muvozanati bajarildi, bu o'rganilgan na'munalarda genotiplashni sifatli bajarilganini ko'rsatadi.

Koronavirusni boshidan kechirgan asosiy guruhdagi homilador ayollar va sog'lom ayollar guruhlaridagi molekulyar-genetik tahlillarga ko'ra, TNF-a geni rs1800629 polimorfizmining G va C allellarining tarqalishi asosiy va nazorat guruhlarida mos ravishda 92,3% ga 7,7% va 93,8% ga 6,2% ni tashkil etdi. Statistik tahlillardan olingan natijalar bu allellarning koronavirus infeksiyasi bilan bog'liqligi yo'qligini ko'rsatdi ( $p > 0.05$ ).

Shunday qilib, asosiy guruhda G/G genotipining uchrashi 84,5 % ni, nazorat guruhda 87,6 % ni, G/C genotipining natijalari infeksiyalangan homiladorlar va sog'lom na'munalarda 15,5% va 12,4% nisbatlarda aniqlandi (4.4.4-jadval).

#### **TNF- $\alpha$ genining koronavirus bilan infeksiyalangan homiladorlar guruhi va nazorat guruhida allel va genotiplarining tarqalish nisbatlari.**

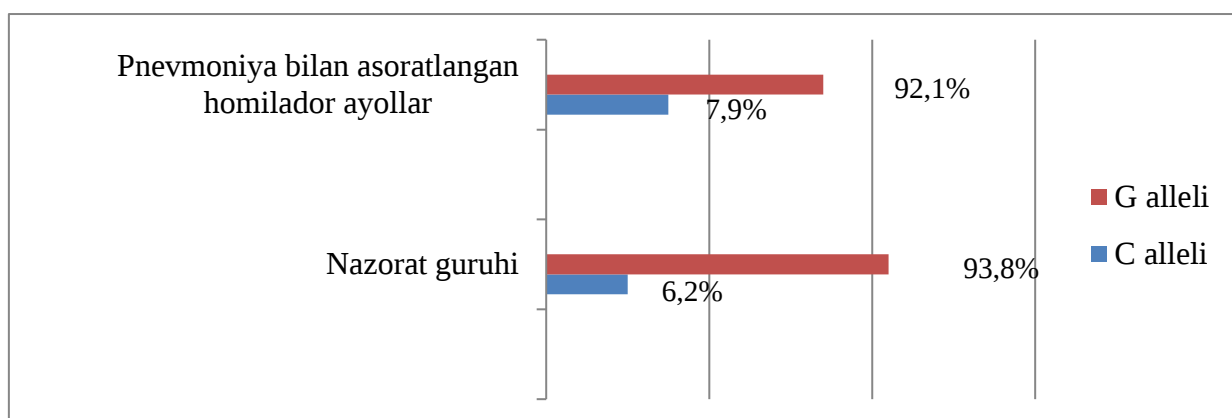
4.4.4-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |               |      | $\chi^2$ | P      | R<br>R | 95%CI     | OR  | 95%CI     |
|---------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|----------|--------|--------|-----------|-----|-----------|
|                     | Asosiy guruh                                 |      | Kontrol guruh |      |          |        |        |           |     |           |
|                     | N                                            | %    | N             | %    |          |        |        |           |     |           |
| G                   | 203                                          | 92,3 | 197           | 93,8 | 0,4      | p=0,60 | 1,0    | 0,52-1,87 | 0,8 | 0,37-1,66 |
| C                   | 17                                           | 7,7  | 13            | 6,2  | 0,4      | p=0,60 | 1,0    | 0,45-2,32 | 1,3 | 0,6-2,68  |
| G/G                 | 93                                           | 84,5 | 92            | 87,6 | 0,4      | p=0,60 | 1,0    | 0,49-1,89 | 0,8 | 0,36-1,68 |
| G/C                 | 17                                           | 15,5 | 13            | 12,4 | 0,4      | p=0,60 | 1,2    | 0,64-2,45 | 1,3 | 0,6-2,81  |

TNF-a genining G/G genotipi asosiy guruhning 84,5%ida, nazorat guruhining 87,6%ida tarqalgan. Statistik tahlillar G/G genotipining COVID-19 kelib chiqishida ahamiyatsiz ekanligini ko'rsatdi ( $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,60$ ).

Koronavirus aniqlangan homilador ayollarda G/C genotipi 15,5%ni va nazorat guruhida 12,4%ni tashkil qildi. Statistik hisob-kitob natijalariga ko'ra, ushbu polimorfizmning G/C genotipi COVID-19ni yuqtirib olishda ro'l o'ynamaydi:  $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,60$ . Kichik C/C genotipi esa guruhlarda aniqlanmadi.

COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlangan homilador ayollardan iborat kichik guruhda G alleli 92,1 % va nazorat guruhida 93,8% nisbatda, C alleli esa bu guruhlarda mos ravishda 7,7 % va 6,2% ko'rsatkichda aniqlandi. TNF- $\alpha$  genining C alleli pnevmoniya avj olishini 1,3 marta oshirish tendensiyasiga ega ekanligi statistik hisoblashlarda isbotlandi ( $\chi^2=0,4$ ;  $P=0,60$ ), (4.4.1-rasm), (4.4.6-jadval).



#### 4.4.1-rasm. TNF- $\alpha$ geni allellarining tarqalish ko'rsatkichlari

TNF-  $\alpha$  geni allel va genotiplarining pnevmoniya rivojlangan kichik guruh va nazorat guruhida taqsimoti.

4.4.6-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar miqdori |      |               |      | $\chi^2$ | P      | R<br>R | 95%CI     | OR  | 95%CI     |
|---------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|----------|--------|--------|-----------|-----|-----------|
|                     | Pnevmoniya bilan asoratlangan homiladorlar   |      | Kontrol guruh |      |          |        |        |           |     |           |
|                     | N                                            | %    | n             | %    |          |        |        |           |     |           |
| G                   | 129                                          | 92,1 | 197           | 93,8 | 0,4      | p=0,60 | 1,0    | 0,4-2,4   | 0,8 | 0,34-1,78 |
| C                   | 11                                           | 7,9  | 13            | 6,2  | 0,4      | p=0,60 | 1,0    | 0,49-2,14 | 1,3 | 0,56-2,97 |
| G/G                 | 59                                           | 84,3 | 92            | 87,6 | 0,4      | p=0,60 | 1,0    | 0,38-2,46 | 0,8 | 0,32-1,8  |
| G/C                 | 11                                           | 15,7 | 13            | 12,4 | 0,4      | p=0,60 | 1,3    | 0,5-3,24  | 1,3 | 0,56-3,13 |

Gomozigot dominant G/G genotipining tarqalish chastotasi b guruhlarda mos ravishda 84,3% va 87,6%). Imkoniyatlar nisbatiga ko'ra, G/G genotipi COVID-19 da pnevmoniya rivojlanishidan himoya ta'siriga ega emasligi aniqlandi ( $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,60$ ; OR=0,8; 95%CI: 0,32 dan 1,8 gacha). Natijalarga ko'ra, geterozigotali G/C genotipida pnevmoniya xavfini 1,3 marta oshirish tendensiyasi mavjud (mos ravishda 15,7% va 12,4%,  $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,60$ ; OR=1,3).

Natijalarimiz kichik C va dominant G allelining mavjudligi koronavirusning yengil darajasi rivojlanishida statistik jihatdan ahamiyatsizligini ko'rsatdi ( $p=0,70$ )

Yengil formadagi koronavirus bilan infeksiyalangan ayollar guruhida TNF- $\alpha$  genining katta G/G genotipi 85,0%, nazorat guruhida 87,6% nisbatida aniqlandi (4.4.7-jadval).

Koronavirusning yengil darajasi aniqlangan guruh va nazorat guruhida TNF- $\alpha$  genining aniqlangan natijalari.

4.4.7-jadval

| Allel va genotiplar | Tekshirilayotgan allel va genotiplar nisbati |      |                |      | $\chi^2$ | P      | R R | 95%CI     | OR  | 95%CI     |
|---------------------|----------------------------------------------|------|----------------|------|----------|--------|-----|-----------|-----|-----------|
|                     | yengil COVID-19 bilan homiladorlar           |      | Nazorat guruhi |      |          |        |     |           |     |           |
|                     | N                                            | %    | N              | %    |          |        |     |           |     |           |
| G                   | 74                                           | 92,5 | 197            | 93,8 | 0,2      | p=0,70 | 1,0 | 0,26-3,81 | 0,8 | 0,3-2,22  |
| C                   | 6                                            | 7,5  | 13             | 6,2  | 0,2      | p=0,70 | 1,0 | 0,55-1,88 | 1,2 | 0,45-3,35 |
| G/G                 | 34                                           | 85,0 | 92             | 87,6 | 0,2      | p=0,70 | 1,0 | 0,24-3,99 | 0,8 | 0,28-2,27 |
| G/C                 | 6                                            | 15,0 | 13             | 12,4 | 0,2      | p=0,70 | 1,2 | 0,29-4,98 | 1,2 | 0,44-3,54 |

Koronavirus kasalligi rivojlanishida statistik jihatdan G/G genotipining ahamiyatsiz natijalari olindi:  $P=0,70$ ; OR=0,8(4.26-jadval). Geterozigotali G/C genotipining mavjudligi kasallik kelib chiqishida ro'l o'ynamasligi aniqlandi (mos ravishda 15,0% va 12,4%,  $P=0,70$ ; OR=1,2),

Tadqiqot natijalariga ko'ra, TNF-a geni rs1800629 polimorfizmining allellari va polimorfizmlari tarqalishida bemorlar va sog'lom guruh na'munalari o'rtasida sezilarli farqlar mavjud emas. Kichik allel C bemorlar guruhida nazorat guruhiga

qaraganda 1,3 marta tez-tez uchraydi va kasallik rivojlanish havfini 1,3 marta oshirish tendensiyasiga ega (mos ravishda 7,7% va 6,2%;  $p=0,60$ ). TNF-a genining zaif G/G genotipi kasallikdan himoya ta'siriga ega emasligi isbotlandi ( $p=0,60$ ). Shuningdek, pnevmoniyali homilador ayollar va nazorat guruhidagi na'munalalar bilan solishtirilganda ham statistik ahamiyatli natijalar olinmadi ( $p>0.05$ ) va pnevmoniya rivojlanishida ro'l o'ynamasligi aniqlandi. Ushbu polimorfizmning mutant C/C genotipi letal tabiati tufayli topilmadi.

**Muhokama.** TNF- $\alpha$  genining rs1800629 polimorfizmi bilan koronavirus kasalligi orasidagi aloqalar o'rganildi va bir qancha adabiyotlar topildi, ammo bu genning homiladorlikdagi ayollar va COVID-19 infeksiyasi bilan bog'liqligi tekshirilmagan. Shuning uchun biz o'zbek populyatsiyasida birinchi marta koronavirus kasalligi bilan bog'liq holda TNF-a geni rs1800629 polimorfizmining tarqalishini aniqladik.

Tadqiqotimiz natijalari Wang S va boshqalarning [148] ma'lumotlariga mos keladi. U o'z tadqiqotida TNF-a genining polimorfizmlari koronavirus kasalligi rivojlanishida ro'l o'ynamasligini aniqladi. Ammo Ahmad Solih va boshqa bir qator olimlar tadqiqotlarida C alleli kasallikning rivojlanishi uchun xavf omili sifatida keltirilgan [126; 546-b,13]. Bizning tadqiqotimiz ushbu topilmalar bilan mos kelmadi. Biroq, COVID-19 og'irligini belgilashda sitokinlarga javob beruvchi genlarning polimorfizmlarining ahamiyatini aniqlash uchun keng qamrovli mintaqaviy va individual tadqiqotlarni amalga oshirish zarur.

#### **4.5.IL-10 genining koronavirus kasalligi avj olishidagi ro'lini aniqlash.**

So'nggi statistik ma'lumotlarga ko'ra, COVID-19 infeksiyasining og'ir va kritik formalari bilan kasallangan bemorlarning 19%ida sitokinlar ajralishi sindromi rivojlanadi. Bu holat 20 dan ortiq yallig'lanish sitokinlari va xemokinnlarning tezkor va davomli ko'tarilishi bilan xarakterlanadi. Natijada, bemorlarda o'pka respirator distressi sindromi, poliorgan yetishmovchiligi va o'lim holatlari yuzaga keladi. Ushbu yallig'lanish jarayonida, IL-10 interleykinining darajasi sezilarli ravishda

oshishi aniqlangan, bu COVID-19 patogenezidagi muhim omillardan biri hisoblanadi [68; 497-b, 86,160].

Dunyoda olib borilgan tadqiqotlarda, Interleykin-10 (IL-10) genining koronavirus infeksiyasi bilan aloqasi o'rganilgan [140; 36-b]. Shuning uchun, IL-10 genidagi polimorfizmlarni o'rganish, COVID-19 og'irlashuvi patogenezini chuqurroq tushunishda va kasallikning rivojlanish mexanizmlarini aniqlashda muhim ahamiyat kasb etishi mumkin.

IL-10 geninig G-1082A polimorfizmining COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar guruhlarida allel va genotiplarining nisbatlari Hardy-Weinberg muvozanatiga muvofiqligi tekshirildi.

Homilador ayollar va nazorat guruhidagi sog'lom donorlar na'munalarida allellar va genotiplarning kutilgan va kuzatilgan (mos ravishda Hexp va Hobs) chastotalari hamda gen xilma-xilligi ko'rsatkichlari 4.5.1- va 4.5.2-jadvallarda keltirilgan. Tekshiruv uchun olingan ayollar va nazorat guruhlarida G va C allellarining paydo bo'lish chastotasi mos ravishda 0,76 / 0,24 va 0,77 / 0,23 edi. IL-10 geninig natijalari Hardy-Vaynberg muvozanatiga mos ( $p > 0,05$ ).

COVID-19 bilan infeksiyalangan homilador ayollar guruhlarida IL-10 geninig G-1082A lokusi genotiplarini Hardy-Vaynberg muvozanatiga mos ravishda taqsimlanishining kutilayotgan va kuzatilgan chastotalari.

4.5.1-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| G          | 0,76                  |          |          |       |    |
| A          | 0,24                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| G/G        | 0,61                  | 0,58     | 0,13     |       |    |
| G/A        | 0,31                  | 0,36     | 0,82     |       |    |
| A/A        | 0,08                  | 0,06     | 1,33     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 2,27     | 0,134 | 1  |

Nazorat na'munasida gomozigot G/G genotipining chastotasi o'rganilganda kutilgan natijalar olindi: Hobs=0,61 va Hexp=0,59 ( $\chi^2=0,08$  va  $p=0,2$ ), geterozigot genotip G/A- Hobs=0,31 va Hexp=0,36ga to'g'ri keldi ( $\chi^2=0,56$  va  $p=0,2$ ). A/A

genotipi nisbati 0.08 va 0.05 ga to'g'ri keladi,  $\chi^2=0,56$  va  $p=0,2$  Hobs va Hexp orasidagi fiksatsiya indeksining nisbiy og'ishi  $D=-0,12$  ga teng bo'ldi. Demak, aniqlangan G/G genotipining nisbatlari nazariy ko'rsatkichlar bilan faqr qilmaydi ( $p=0,1$ ). Shuningdek, G/A genotipining kuzatilgan chastotasi kutilganidan statistik jihatdan ahamiyatsiz darajada yuqori (mos ravishda 0,31 ga nisbatan 0,36;  $\chi^2=0,82$ ;  $p=0,1$ ). A/A genotipi bemorlarda 0,08 ga nisbatan 0,06;  $\chi^2=0,133$ ;  $p=0,1$ . Hobs va Hexp ning nisbiy og'ishi manfiy bo'lib chiqdi:  $D=-0,14$  (4.5.2 va 4.5.3-jadvallar).

Nazorat na'munasida Hardy-Vaynberg tenglamasi natijalari.

4.5.2-jadval

| Allellar   | Allellar chastotasi   |          |          |       |    |
|------------|-----------------------|----------|----------|-------|----|
| G          | 0,77                  |          |          |       |    |
| A          | 0,23                  |          |          |       |    |
| Genotiplar | Genotiplar chastotasi |          | $\chi^2$ | p     | df |
|            | Kuzatilgan            | Kutilgan |          |       |    |
| G/G        | 0,61                  | 0,59     | 0,08     |       |    |
| G/A        | 0,31                  | 0,36     | 0,56     |       |    |
| A/A        | 0,08                  | 0,05     | 0,91     |       |    |
| Jami       | 1                     | 1        | 1,55     | 0,205 | 1  |

O'rganilayotgan homilador ayollar va nazorat guruhlarida IL-10 geninig G-1082A polimorfizm lokusi uchun kutilgan va kuzatilgan geterozigotalik chastotalari o'rtasidagi farq.

4.5.3-jadval

| Guruhlar       | Ho   | He   | D*    |
|----------------|------|------|-------|
| Asosiy guruh   | 0,31 | 0,36 | -0,14 |
| Nazorat guruhi | 0,31 | 0,36 | -0,14 |

Eslatma:  $D = (Ho - He)/He$

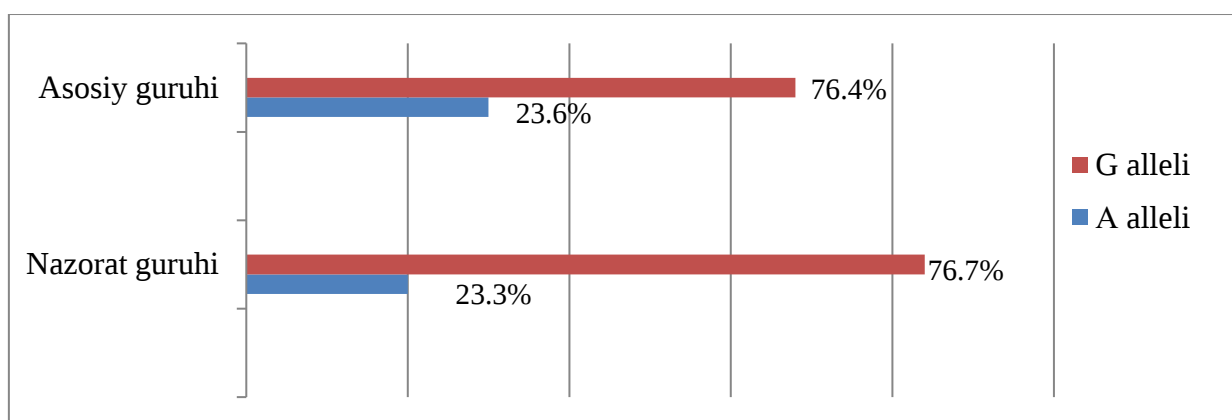
Asosiy guruh uchun  $D=(0,31-0,36)/0,36 = -0,14$

Nazorat guruhi uchun  $D=(0,31-0,36)/0,36 = -0,14$

Shunday qilib, IL-10 geninig G-1082A polimorfizmi bo'yicha olingan genetik ma'lumotlarga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollar va nazorat na'munasi guruhlarida genotiplarning amalda kuzatilgan va nazariy jihatdan kutilgan qiymatlari o'rtasida noheterogenlik yo'q edi. O'rganilgan na'munalarda bu

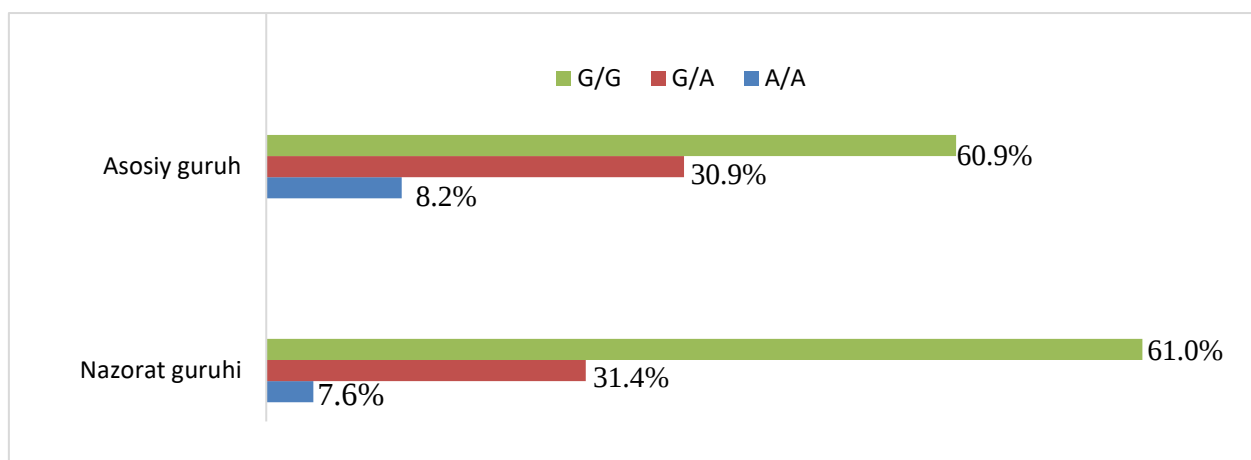
lokusning ajdodlari G/G va noqulay G/A genotiplarining tarqalishi kutilganiga to'g'ri keldi, Hardy-Vaynberg muvozanati bajarildi, bu o'rganilgan na'munalarning bir xilligini va genotiplashni sifatli bajarilganini ko'rsatadi.

COVID-19 bilan kasallangan ayollarning asosiy guruhi ularning kichik guruhlarida va nazorat guruhida IL-10 genining G-1082A polimorfizmining allellari va genotiplarining uchrash chastotasining aniqlangan natijalari 4.5.1- va 4.5.2-jadvallarda keltirilgan. Jumladan, G alleli asosiy guruhda 76,4% ga, nazorat guruhida 76,7% ga tengligi aniqlandi. A alleli guruhlarda 23,0% va 23,3% nisbatlarda taqsimlangan (4.5.1-Rasm).



**4.5.1-Rasm. IL-10 genining allellarining asosiy va nazorat guruhlarida uchrash foizlari**

Asosiy guruh na'munalari va bemorlar guruhlarida G/G genotipining tarqalishi deyarli bir xil 60,9% va 61,0% bo'lib, statistik ishlov berish ushbu genotipning himoya ta'siri yo'qligini ko'rsatdi ( $P=0,99$ ;  $OR=1,0$ ), (4.5.2-Rasm).



**4.5.2-Rasm. Asosiy guruhda genotiplarning aniqlangan nisbatlari**

G/G genotipining tarqalishi yuqoridagi guruhlarda deyarli bir xil 60,9% va 61,0% bo'lib, statistik ishlov berish ushbu genotipning himoya ta'siri yo'qligini ko'rsatdi ( $P=0,99$ ;  $OR=1,0$ ). Geterozigotali G/A genotipining tekshirilayotgan guruhlar orasida takrorlanish chastotalarida farqlar quyidagicha: 30,9% ga 31,4%;  $p=0,95$ ;  $OR=1,0$ . Mutant A/A genotipining chastotasi bemorlar guruhi va nazorat guruhida (8,2% ga 7,6%) katta farq qilmadi ( $p=0,90$ ;  $OR=1,1$ ), (4.5.4-jadval).

**Asosiy guruh va nazorat guruhlarida IL-10 geni G-1082A  
polimorfizmining genotiplarining uchrash chastotasidagi farqlar.**

4.5.4-jadval.

| Allel va genotiplar | Tekshirilgan allellar va genotiplar soni |      |                |      | $\chi^2$ | P      | R<br>R | 95%CI     | O<br>R | 95%CI     |
|---------------------|------------------------------------------|------|----------------|------|----------|--------|--------|-----------|--------|-----------|
|                     | Asosiy guruh                             |      | Nazorat guruhi |      |          |        |        |           |        |           |
|                     | N                                        | %    | N              | %    |          |        |        |           |        |           |
| G                   | 168                                      | 76,4 | 161            | 76,7 | 0,0      | p=0,95 | 1,0    | 0,65-1,52 | 1,0    | 0,63-1,54 |
| A                   | 52                                       | 23,6 | 49             | 23,3 | 0,0      | p=0,95 | 1,0    | 0,64-1,57 | 1,0    | 0,65-1,59 |
| G/G                 | 67                                       | 60,9 | 64             | 61,0 | 0,0      | p=0,99 | 1,0    | 0,59-1,69 | 1,0    | 0,58-1,73 |
| G/A                 | 34                                       | 30,9 | 33             | 31,4 | 0,0      | p=0,95 | 1,0    | 0,56-1,71 | 1,0    | 0,55-1,74 |
| A/A                 | 9                                        | 8,2  | 8              | 7,6  | 0,0      | p=0,90 | 1,1    | 0,43-2,69 | 1,1    | 0,4-2,91  |

Shuningdek, COVID-19ning yengil darajasi kuzatilgan kichik guruh va nazorat guruhida G va A allellarining aniqlanish chastotasi 78,8% ga 21,3% va 76,7% ga 23,3% ni tashkil qildi.

Imkoniyatlar nisbatiga ko'ra IL-10 genining geterozigotali genotipi koronavirusning yengil turi rivojlanishida statistik ahamiyatsiz ekanligi aniqlandi  $p=0,70$ ;  $OR=0,8$ . Mutant gomozigotali A/A genotipining taqsimlanish chastotasida ham ahamiyatli farqlar topilmadi (mos ravishda 7,5% va 7,6%,  $p=0,99$ ;  $OR=1,0$ ). Gomozigot dominant G/G genotipining tarqalish chastotasi guruhlarda mos ravishda 65,0% va 61,0%). Imkoniyatlar nisbatiga ko'ra, G/G genotipi COVID-19dan himoya ta'siriga ega emasligi aniqlandi ( $p=0,70$ ;  $OR=1,2$ ; 95%CI: 0,32 dan 1,8 gacha). Shuningdek, G/A genotipining uchrash chastotasi 27,5% ga nisbatan 31,4% ga teng (4.5.5-jadval).

**IL-10 genining allel va genotiplarining yengil koronavirus bilan infeksiyalangan homilador ayollar va nazorat guruhlarida tarqalish chastotalari.**

**4.5.5-jadval.**

| Allel va genotiplar | Tekshirilgan allellar va genotiplar soni |      |                |      | $\chi^2$ | P      | RR  | 95%CI     | OR  | 95%CI     |
|---------------------|------------------------------------------|------|----------------|------|----------|--------|-----|-----------|-----|-----------|
|                     | Yengil COVID-19 bilan homiladorlar       |      | Nazorat guruhi |      |          |        |     |           |     |           |
|                     | n                                        | %    | N              | %    |          |        |     |           |     |           |
| G                   | 63                                       | 78,8 | 161            | 76,7 | 0,1      | p=0,80 | 1,0 | 0,42-2,53 | 1,1 | 0,6-2,1   |
| A                   | 17                                       | 21,3 | 49             | 23,3 | 0,1      | p=0,80 | 1,0 | 0,71-1,34 | 0,9 | 0,48-1,65 |
| G/G                 | 26                                       | 65,0 | 64             | 61,0 | 0,2      | p=0,70 | 1,1 | 0,36-3,17 | 1,2 | 0,56-2,54 |
| G/A                 | 11                                       | 27,5 | 33             | 31,4 | 0,2      | p=0,70 | 0,9 | 0,27-2,82 | 0,8 | 0,37-1,85 |
| A/A                 | 3                                        | 7,5  | 8              | 7,6  | 0,0      | p=0,99 | 1,0 | 0,14-7,03 | 1,0 | 0,25-3,91 |

Pnevmoniya bilan asoratlangan kichik guruh va nazorat guruhida IL-10 genining allellari va genotiplarining uchrash ko'rsatkichlari quyidagi 4.5.6-jadvalda namoyon bo'lgan.

**COVID-19 bilan og'ir formada kasallangan homilador ayollar kichik guruhi va nazorat guruhlarida IL-10 geni rs1800896 polimorfizmining allel va genotiplarining uchrash chastotasidagi farqlar.**

**4.5.6-jadval.**

| Allel va genotiplar | Tekshirilgan allellar va genotiplar soni |      |                |      | $\chi^2$ | P      | R<br>R | 95%CI     | O<br>R | 95%CI     |
|---------------------|------------------------------------------|------|----------------|------|----------|--------|--------|-----------|--------|-----------|
|                     | ogʻir COVID-19 bilan homiladorlar        |      | Nazorat guruhi |      |          |        |        |           |        |           |
|                     | n                                        | %    | N              | %    |          |        |        |           |        |           |
|                     |                                          |      |                |      |          |        |        |           |        |           |
| G                   | 105                                      | 75,0 | 161            | 76,7 | 0,1      | p=0,80 | 1,0    | 0,55-1,74 | 0,9    | 0,55-1,5  |
| A                   | 35                                       | 25,0 | 49             | 23,3 | 0,1      | p=0,80 | 1,0    | 0,68-1,53 | 1,1    | 0,67-1,8  |
| G/G                 | 41                                       | 58,6 | 64             | 61,0 | 0,1      | p=0,80 | 1,0    | 0,47-1,97 | 0,9    | 0,49-1,68 |
| G/A                 | 23                                       | 32,9 | 33             | 31,4 | 0,0      | p=0,90 | 1,0    | 0,49-2,22 | 1,1    | 0,56-2,04 |
| A/A                 | 6                                        | 8,6  | 8              | 7,6  | 0,1      | p=0,90 | 1,1    | 0,32-3,9  | 1,1    | 0,38-3,43 |

Koronavirus bilan og'ir formada kasallangan homiladorlar va nazorat guruhlarida G va A allellarining uchrashi 75,0% ga 25,0% va 76,7% ga 23,3% ni tashkil qildi. Ushbu guruhlarda geterozigota G/A genotipining uchrash chastotasi 32,9% ga nisbatan 31,4% ga teng ( $p > 0,05$ ). Mutant gomozigotali A/A genotipining aniqlanish chastotasida ham ahamiyatli statistik natijalar olinmadi (mos ravishda 8,6% va 7,6%,  $p = 0,90$ ; OR=1,1 (4-jadval).

**Muhokama:** Tekshirilgan IL-10 genining allel va genotiplarining tekshirilgan guruhlarda tarqalishida katta farqlar aniqlanmadi. IL-10 geni rs1800896 polimorfizmining dominant gomozigot genotipi COVID-19 dan himoya ta'sirini ko'rsatmadi ( $p = 0,99$ ; OR=1,0). Geterozigotali G/A va A/A genotipi mavjud bo'lganda bemorlar va nazorat guruhidagi nisbatlar deyarli teng bo'ldi. Ushbu natijalarga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan ayollar va sog'lom donorlar na'munalari orasida ushbu lokusning allellari va genotiplarining uchrash chastotasida sezilarli farqlar topilmadi ( $p > 0,05$ ).

Kichik guruhlar va nazorat guruhlarida orasida IL-10 geni rs1800896 polimorfizmining allellari va genotiplarining taqsimlanishi solishtirilganda ham sezilarli farqlar aniqlanmadi. Bundan tashqari, statistik ishlov berishda natijalari ushbu genning COVID-19ning yengil va og'ir formalari rivojlanishida ahamiyatli ro'l o'ynamasligini ko'rsatdi ( $p > 0,05$ ). Shuning uchun ushbu polimorfizmdan pnevmoniya va koronavirusni erta tashxislashda foydalanish samarasizdir.

Adabiyotlar tahlil qilinganda, IL-10 geni rs1800896 polimorfizmining COVID-19 rivojlanishi va og'irlashuvdagi roli, shuningdek, pnevmoniyaning rivojlanishidagi ahamiyati haqida olib borilgan tadqiqotlar mavjud. Bu tadqiqotlar, sitokinlar bo'roni va interleykinlar haqidagi ma'lumotlarni inkor etib bo'lmaydigan muhim dalillarni taqdim etadi. Bizning natijalarimiz Mariana Avendano-Felix va Lutfiye Karcioğlu Batur ma'lumotlariga mos keladi [18; 567-b, 77; 5853-b], ularga ko'ra Meksika populyatsiyalari na'munalari IL-10 geni polimorfizmlari COVID-19 uchun og'irlashuv va o'lim xavfi rivojlanishi uchun genetik xavf omillari bo'la olmaydi. Gallagher P (2003) esa ushbu genotipning pnevmoniya rivojlanishidagi ro'li mavjudligini ta'kidlagan edi.

#### **IV bob xulosalari**

Olingan natijalardan shunday xulosa qilish mumkinki, genetik omillar koronavirusning avj olishi va pnevmoniya bilan asoratlanishida muhim ro'l o'ynaydi. Bu esa COVID-19 patogenezini to'liq tushunish va kasallikni oldini olishda muhim ahamiyatga ega bo'lib, genetik moyillikga ega bemorlar bilan individual shug'ullanish uchun imkoniyat yaratib beradi.

Tadqiqotimiz genetik polimorfizmlarning COVID-19 patogenezidagi ro'li haqida chuqurroq tushuncha olishga yordam beradi. COVID-19ning rivojlanishidagi genetik omillarning ta'siri, ayniqsa, IL-1 $\beta$  va IL-4 genlarining polimorfizmlari asosida olinadigan natijalarda aniq ko'rsatilgan. Ushbu genlar yallig'lanish jarayonini tartibga solishda muhim ro'l o'ynaydi, shuning uchun ular kasallikning avj olishida va uning og'ir formalarining rivojlanishida hal qiluvchi omillar sifatida qaralmoqda.

Biroq, bizning tadqiqotimizda, yallig'lanish va immun javobni boshqaruvchi boshqa muhim genlar, masalan, IL-10, TNF-a va ACEning genetik polimorfizmlari COVID-19ning og'ir formalari va pnevmoniyaning rivojlanishi bilan sezilarli bog'liqlikni ko'rsatmagan. Xususan, IL-10 va TNF-a sitokinlari yallig'lanish va immun tizimining tartibga solinishi uchun muhim bo'lishi mumkin, ammo ular bizning tadqiqotimizda kasallikning yomonlashishi yoki pnevmoniya rivojlanishiga ta'sir qilmagan. Bu, ehtimol, kasallikning og'irligini prognoz qilishda ushbu genetik omillarni yagona mezon sifatida qabul qilishning murakkabligini va yallig'lanish tizimining boshqa darajalari yoki omillari bilan hamkorlikdagi ta'sirini hisobga olish zarurligini ko'rsatadi.

Shunday qilib, bu natijalar, COVID-19ning patogenezini va uning klinik ifodalanishini yaxshiroq tushunish uchun, bir necha genetik va immunologik omillarni birgalikda tahlil qilish zarurligini ko'rsatadi. Shuningdek, molekulyar-genetik tekshiruvlar homilador ayol sog'ligi uchun zararsiz hisoblanib, virusli infeksiya avj olishini erta prognozlab, ham onaning ham homilaning holatida salbiy oqibatlar kelib chiqishini oldini olish imkonini beradi.

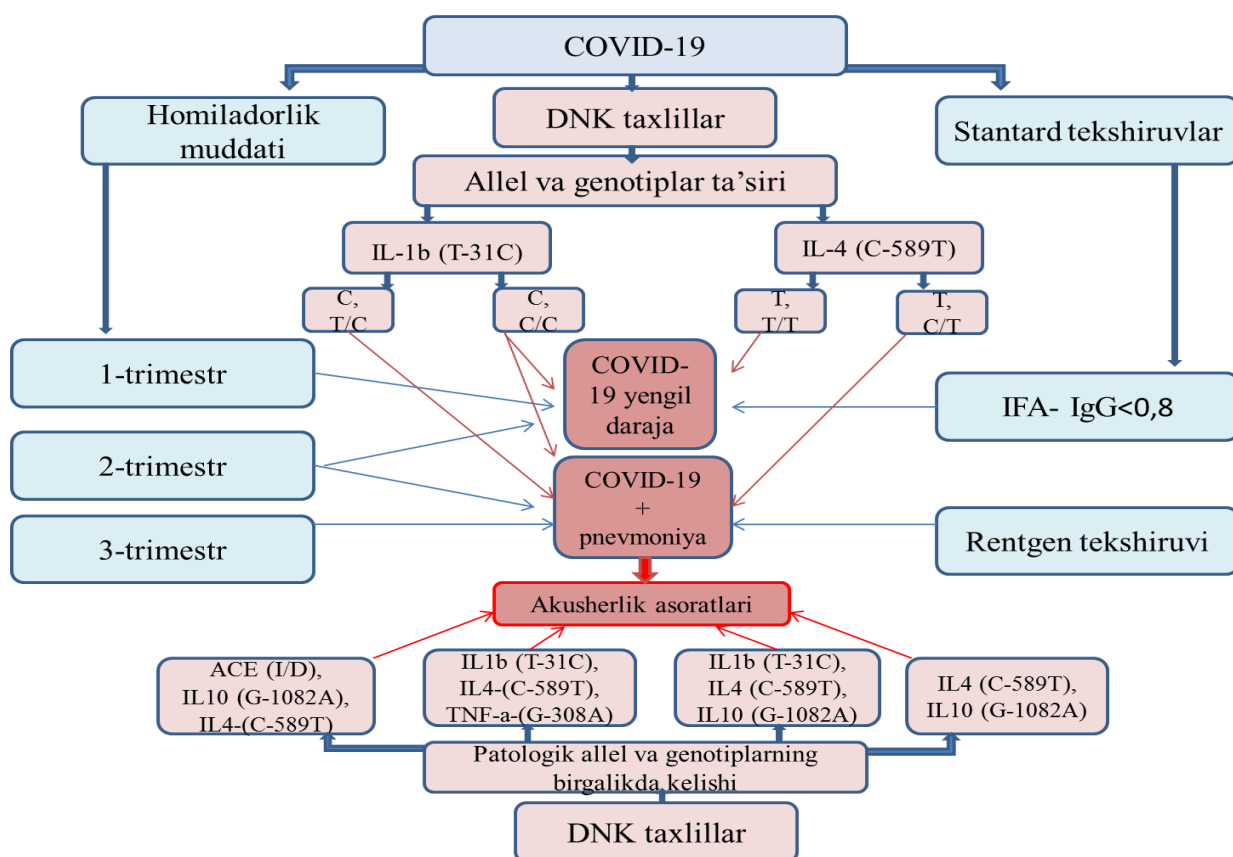
## **V BOB. HOMILADOR AYOLLARDA COVID-19 ETIOLOGIYALI PNEVMONIYA RIVOJLANISHINI ERTA PROGNOZLASH VA PROFILAKTIK CHORALARNI TAKOMILLASHTIRISH**

Tadqiqotimiz natijalariga asoslanib COVID-19 infeksiyasi tashxislangan homilador ayollarda virusli infeksiyaning kuchayishi va pnevmoniya rivojlanishini oldini olish maqsadida ilmiy asoslangan prognostik algoritm ishlab chiqildi. O'rganilgan ayollarni kuzatish, ularning klinik-laborator va molekulyar-genetik tekshiruv natijalari orqali xavf omillari baholandi.

Tahlil qilingan genlarning ahamiyatli polimorfizmlarining COVID-19ning yengil darajada kechishi yoki uning pnevmoniya bilan asoratlanishidagi ro'li va ayni tadqiqotda tekshirilgan genlarning mutatsion allel va genotiplarining sintopiyasi yani bir necha genlarda mutatsion variantlarning birga kelishi oqibatlari inobatga olingan holatlar prognostik dasturda aks etdi. Bundan tashqari, kasallik oqibatini oldindan bashorat qilish bevosita homiladorlikdagi fiziologik holatlar bilan bog'liq bo'lib, birlamchi tizimda homiladorlarning gestatsion muddati, shu bilan birga qondagi COVID-19 ga qarshi IgG ning konsentratsiyasi ham e'tiborga loyiq.

Tadqiqotimizda o'rganilgan COVID-19 kasalligida pnevmoniyaning kelib chiqishida patogenetik ro'l o'ynovchi bir nechta gen allel va genotiplarining mustaqil va birgalikdagi ta'sirining turlichaligi diqqatga sazovor bo'ldi. Mustaqil kelgan IL10, TNF-a va ACE genlaridagi mutatsion allel va genotiplar tahlillarida statistik ahamiyatli natijalar olinmagan bo'lishiga qaramay, ushbu 2 va undan ortiq genlarda bir vaqtning o'zida mutatsion allel va genotiplar aniqlangan homilador ayollarda kasallik jiddiy asoratlari bilan birgalikda kechdi. Demak, o'rganilgan genetik polimorfizmlarning o'zaro kombinatsiyasi koronavirus kasalligining turli og'irlik darajalarining kelib chiqishiga va homilador ayollar holatiga salbiy ta'sir ko'rsatuvchi patologik holatlar rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun sitokinlarni boshqaruvchi genlar IL-1b, IL-4, IL-10, o'simta nekroz omili TNF-a va ACE genlarini tekshirish homiladorlikdagi og'ir asoratlarni erta prognozlab, ona va homila salomatligini saqlash imkonini yaratib beradi.

## Homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniya va akusherlik asoratlari rivojlanishini prognozlash algoritmi.



**Tadqiqot natijalari asosida bir qator profilaktik chora-tadbirlar ishlab chiqildi:**

1) COVID-19 infeksiyasining og‘ir formalari rivojlanishi va pnevmoniya bilan asoratlanishini tavsiya etilgan prognostik algoritmdan foydalanib erta bashorat qilish,

2) homilador ayollarda IL-1b va IL-4 genlari polimorfizmlarini molekulyar-genetik (PSR) usulda tekshirib, mazkur gen lokuslarining retsessiv allel va genotiplari mavjud bo‘lgan ayollarni pnevmoniya rivojlanishida yuqori xavf guruhi sifatida ajratib, ularda koronavirusning og‘ir o‘tishi va pnevmoniya rivojlanish ehtimoli yuqoriligini tushintirish bilan shaxsiy-gigiyena qoidalariga va niqob rejimiga doimiy amal qilishni, COVID-19, yuqori nafas yo‘llari kataral yallig‘lanishi, O‘RVI kabi vurisli infeksiyalarda tekshiruv va davolash muolajalarini kechiktirmaslikni; shuningdek, homiladorlikni 1-trimestrida bo‘lgan ayollarda

akusherlik asoratlardan: homila tushish xavfi, toksikozlar, o'z-o'zidan abort holatlari rivojlanishini oldini olish maqsadida hududiy shifokor nazoratida bo'lishi, kasallikning o'tkir davrida va kasallikdan tuzalgandan so'ng UTT tekshiruvidan o'tkazish, qondan IFA tekshiruvini olish va homila va yo'ldoshning normal rivojlanishi uchun foliy kislotani 12 haftagacha bo'lgan homiladorlar uchun tavsiya qilingan dozada (800 mkg) qabul qilishni, homiladorlikning 14-haftasidan yuqori ayollarga immunitetni mustahkamlash maqsadida: vitamin D – 4000 Ed va ruh preparatlaridan 100 mg 1mahal (profilaktik dozada), homiladorlar uchun maxsus vitamin komplekslar qabul qilishni, sog'lom ovqatlanish, suyuqlik qabul qilish (1 kg. og'irligiga 40 ml/sut) va yengil jismoniy mashqlar bajarishni targ'ib qilish;

3) COVID-19 bilan infeksiyalangan va kasallik og'ir o'tish xavfi yuqoriligi aniqlangan ayollarga standart davo muolajalarini: antibakteril davo sifatida sefalosporinlarning 2- yoki 3-avlodlarini beta-laktamaza inhibitori bilan birgalikda qo'llash, virusga qarshi preparatlardan asiklovir 200 mg. dan 2 mahal (faqat homiladorlik 14 haftalikdan yuqori bo'lganda), bevosita ta'sir qiluvchi antikoagulyantlardan (Geparin, Enoksaparin) teri ostiga, vitamin C 5% 6.0 ml. dan va glyukokortikosteroidlarni sxema bilan, Aquadetrim 5000 Ed, sink 1 tabletkadan o'z vaqtida boshlash;

4) COVID-19ga qarshi barcha kurs vaksinalar bilan homiladorlarni II trimestrdan boshlab emlash koronavirus kasalligi kelib chiqishi va pnevmoniya bilan asoratlanishidan himoyalashda eng samarali profilaktika hisoblanadi.

### **Iqtisodiy samaradorlikni baholash**

Iqtisodiy samaradorlik tekshiruvlarni amalda qo'llash asosida hisoblab chiqildi. Bunda foyda tahlili uchun oldingi va mazkur tekshiruvlarning umumiy xarajatlar farqi hisoblab chiqiladi.

Quyidagi formula orqali aniqlanadi.

$$\text{Qiymat/Samaradorlik} = R1 - R2 / S1 - S2$$

Bu yerda:

R1-oldingi aralashuv qiymati,

R2 -mazkur aralashuv qiymati

S1,2- samaradorlik qiymati bilan ifodalanadi.

Molekulyar-genetik tekshiruvlarni amalda qo'llash bo'yicha tavsiya etilgan ko'rsatmalarning foyda-xarajat tahlili natijalari narxi quyidagicha:

$$\frac{\text{Qiymat}}{\text{samaradorlik}} = \frac{360000 - 45000}{14 - 5} = 35000 \text{ so'm}$$

Demak, homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta bashorat qilish uchun taklif etilgan prognostik usul har bir bemordan 35000 so'm tejash imkonini yaratadi. COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda pnevmoniya rivojlanishini erta prognozlash bemorlarning shifoxonada davolanish muddatini kamaytiradi va davolanishga ketgan sarf-xarajatlar iqtisod qilinadi. Buni quyidagi formula orqali hisoblandi:

$$E = (Q1 - Q2) * M * C$$

Bu yerda:

E – davolanish uchun sarflangan xarajatlar iqtisodi;

Q1 – an'anaviy usulda bemorlarning shifoxonadagi kunlik xarajatlari;

Q2 – taklif etilgan usulda kunlik xarajatlar;

M– taklif etilgan usulda shifoxonada o'rtacha davolanish muddati

C – bemorlar soni

$$E = (274000 - 108000) * 5 * 39 = 32370000$$

Tavsiya qilingan tibbiy-genetik tekshiruv usuli, koronavirus infeksiyasida pnevmoniya kelib chiqish ehtimolini erta prognoz qilish orqali homilador ayollardan davolanish muassasalarida yotib davolanish (5kun) uchun sarflanadigan 830000 so'm mablag'ni iqtisod qilish imkonini yaratadi. COVID-19 bilan kasallangan yillik (39 nafar) bemorlardan esa jami yillik iqtisodiy samaradorlik 32370000 so'mni tashkil qiladi.

## XOTIMA

Og‘ir yoki yengil COVID-19 bilan kasallanish va koronavirusning pnevmoniya bilan asoratlanishi bevosita inson genetikasi bilan bog‘liq. Shuni aytish joizki, inson organizmidagi barcha hodisalar, belgilarning namoyon bo‘lishi DNK va undagi genetik ma’lumotlarga bog‘liq. Genlarning xilma-xilligi turli hastaliklardan himoya qilish yoki ularga nisbatan moyillik yaratish xususiyatiga ega. Homilador ayollarning homilador bo‘lmagan organizm bilan bir qancha fiziologik holatlardagi farqlarni hisobga olsak, ular har qanday virusli infeksiyani og‘irroq o‘tkazadi.

Pnevmoniya homiladorlik vaqtida o‘tkir respirator distress sindrom va hatto o‘tkir nafas yetishmovchilik holatlariga sabab bo‘lishi mumkin. Kasallikni erta tashxislash homiladorlik vaqtida ham onaning ham homilaning hayoti uchun juda muhim hisoblanadi. Shuning uchun tadqiqotimizda ilgari surilgan genetik tekshiruvlar homiladorlik holatida eng zararsiz hisoblanadi va iqtisodiy tarafdin ustunlik qilish bilan birga, kasallikni ancha erta bashorat qilish va oldini olish imkoniyatini yaratadi.

Homiladorlik davrida pnevmoniya bilan kasallanish homiladorlik jarayonining og‘irlashuviga olib kelib tibbiy aralashuvni imkon qadar tezroq amalga oshirishni ta’minlashni talab etadi. Shuning uchun ona va homila uchun eng yaxshi natija kasallikni erta tashxislash va tezkor davolash xavflarni oldini olishning eng maqbul yo‘li hisoblanadi.

Shuning uchun ushbu tadqiqotimizning maqsadi homilador ayollarda koronavirusning asorati bo‘lgan pnevmoniya rivojlanishini erta bashoratlash orqali homiladorlikdagi akusherlik asoratlarini oldini olish va davolashning samaradorligini oshirish hisoblanadi.

Tadqiqotimiz 2 bosqichdan iborat bo‘ldi, birinchi bosqichda Andijon viloyati Oltinko‘l tumani nibbiyot birlashmasiga qarashli tug‘ruq kompleksida tashkil qilingan koronavirus bilan kasallangan homilador bemorlarni davolash vaqtinchalik shifoxonasida 2021-2022 yillarda COVID-19 bilan infeksiyalangan va kasallik simptomlari bilan shikoyat qilib kelgan 2115 nafar homilador ayollar ma’lumotlari

tahlil qilindi. Barcha ayollarda COVID-19ga tekshiruv natijalari musbat bo'lganligi qayd etilgan. Klinik holat tekshiruv davomida baholangan va davolash protokolga asosan olib borilgan, ma'lumotlar yig'ilgan anamnez va telefon orqali so'rab-surishtirish orqali olingan.

Tadqiqotimizda og'ir darajadagi COVID-19 bilan kasallangan ayollarda intensiv terapiyaga bo'lgan ehtiyoj ko'rib chiqildi, ulardan 13 nafari (10,8%) reanimatsion davoga muhtoj bo'ldi. Homila yurak urishida o'zgarish, onaning adekvat nafas olishi qo'llab-quvvatlanishi bilan yaxshilanmagan yoki onaning nafas olish holati yomonlashgan, intubatsiyada bo'lgan va homila monitoringiga tabiiy tug'ruqqa to'sqinlik qiladigan hollarda ayollarni kesar-kesishga olindi. Kuzatuvlarga ko'ra shifoxonada davolanayotgan 120 nafar ayoldan 12 nafar (10,0%) homilador ayolda tug'ruq kesar-kesish bilan yakunlandi. Shuningdek, shoshilinch holatlarda og'ir COVID-19 pnevmoniyasi bo'lgan ayollar orasida tug'ish maxsus operatsiya xonasida sodir bo'lgan.

Tekshiruvga olingan barcha ayollar COVID-19ni tasdiqlovchi maxsus tekshiruv usullaridan o'tgan. Ulardan 44 nafarida Immunoferment tekshiruvida IgM va IgG miqdori tahlillari olingan. Bemorlar simptomlarning yaqqol namoyon bo'lishi bilan kasalxonada yotganliklarini hisobga olsak, ularda IgM miqdorining ortishi yani natijaning musbatligi tabiiy hol edi. Asosiy e'tibor qaratilgani deyarli bir vaqtda avj olgan koronavirus kasalligida ayollarda IgG miqdorining turlicha ekanligi bo'ldi, natijalarga ko'ra  $IgG=0,1-0,8$  U/ml bo'lgan 87% ayollarda kasallik og'irroq formalarda o'tgan, aksincha, 71,4% yengil koronavirus kuzatilgan ayollarda IgGning miqdori 0,8-50 U /ml miqdorida aniqlangan.

Kasallikning og'irligi homiladorlik muddati bilan bog'liqligi aniqlangan. Asosiy natijalarga ko'ra erta tug'ilish ko'rsatkichi nisbatan ortgan. Tadqiqotga jalb etilgan 3-trimestrda kasallangan koronavirusning o'tkir davridagi homilador ayollarning 17,2%ida kuzatilgan, keyingi kuzatuvlarga asosan COVID-19ning asorati sifatida jami ayollarning 20% ida muddatidan erta tug'ruq sodir bo'ldi. Homilador ayollarning 28,3% ida preeklampsiya rivojlangan. Homilada patologik holatlar boshqa virusli infeksiyalarda kuzatilgan natijalarga o'xshash bo'ldi.

COVID-19 bilan kasallangan ayollardan tugʻilgan chaqaloqlar holati Apgar shkalasi bilan baholanganda 1-daqiqada oʻrtacha 5-6 ballni, 5-daqiqada 6-7 ballni tashkil etdi.

Bizning tadqiqotimiz natijalari koronavirus pnevmoniya bilan asoratlanganda homiladorlikdagi quyidagi patologik holatlarning uchrashi virusli infeksiya aniqlanmagan ayollarga nisbatan yuqori boʻldi, ular: muddatiga yetmagan tugʻruqlar, homilaning rivojlanishdan orqada qolishi, preeklampsiya, homila disstess holati, kesar-kesish jarrohligi bilan tugʻruqlar.

Tadqiqotimizning molekulyar-genetik qismida 110 nafar homiladorlik vaqtida COVID-19 bilan infeksiyalangan ayollar qatnashdi. Molekulyar-genetik tekshiruvlar Respublika gematologiya ilmiy-amaliy markazining “Molekulyar tibbiyot va hujayra texnologiyalari” kafedrasi qoshidagi laboratoriyasida amalga oshirildi. Tekshiruv natijalariga koʻra insonlarda immunitet tizimiga oid bir qancha genlarning polimorfizmlari COVID-19 avj olishi patogenezida roʻl oʻynashi aniqlandi. Ulardan IL4 geni (C-589T) va IL-1 $\beta$  genining T-31C polimorfizmining oʻrganilgan allel va genotiplari yuqori statistik ishonch bilan pnevmoniya avj olishi bilan bogʻliqligi, bundan tashqari koronavirus va uning asoratlanishidan saqlash imkoniyati borligi aniqlandi ( $p < 0.05$ ). Tadqiqot uchun tekshirilgan ACE geni Alu elementi (I/D), TNF geni (G-308A) va IL-10 geni (G-1082A) polimorfizmlari natijalari esa dunyodagi koʻplab olimlar tadqiqot natijalariga qarama-qarshi tarzda, biz oʻrgangan populyatsiyada COVID-19 avj olishi va pnevmoniya rivojlanishida muhim roʻl oʻynamasligini koʻrsatdi ( $p > 0.05$ ). Shu bilan birga kuzatuvlarimizda COVID-19ning ogʻir formasida kasallangan va pnevmoniya avj olgan homilador ayollarning maʼlum qismida homiladorlik asoratlari bilan birgalikda kechdi. Buni tushintirish uchun bir nechta genlarning birgalikdagi taʼsirini tahlil qildik. Natijalarimizga koʻra, ACE Alu elementi (I/D) polimorfizmi IL-10 (G-1082), IL-4 (C-589T) polimorfizmlari bilan; IL-1 $\beta$  (T-31C) va IL-4 (C-589T) polimorfizmlari TNF-A (G-308A) yoki IL-10 (G-1082) polimorfizmlari bilan; IL-4 (C-589T) bilan IL-10 (G-1082) polimorfizmlarida mutant allel va genotiplarining bir vaqtda birga kelishi organizmni yanada zaiflashishi bilan birga homiladorlik holatiga, homilaning

normal rivojlanishiga ham ta'sir etadi. Dunyo olimlari erta tug'ruq, erta homila tushish xavfi yoki akusherlikdagi ayrim patologiyalarning kelib chiqishida genetik polimorfizmlarning ro'lini o'rganib, yuqoridagi holatlarda genetik omillarning ro'li mavjudligini isbotlashgan [4, 13-b; 143, b-265; 172, b-33]. Ushbu ma'lumotlarni qo'llab-quvvatlagan holda bizning xulosalarimiz ham o'rganilgan genlarning kombinatsion mutatsiyalari COVID-19 bilan infeksiyalangan, zaiflashgan homilador ayol organizmida akusherlik asoratlarini yuzaga chiqarish xavfini yanada oshiradi.

Olib borilgan tekshiruvlarimiz natijalariga asosan koronavirusga chalingan homiladorlarda kasallik og'irlashuvini va pnevmoniya bilan asoratlanishini erta prognozlab, ularni turli xavf guruhlariga ajratish imkoniyati mavjud bo'ladi. Bu esa pnevmoniyani erta aniqlashga va oldini olishga yordam beradi.

## XULOSA

1. COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarning klinik holati tahlil natijalariga asosan, virusli infeksiyaning o'rta og'ir va og'ir darajalari hamda pnevmoniyaning rivojlanish holatlari homiladorlik trimestrlariga mos ravishda ortib boradi. Shuningdek, 1-trimestrdagi 45,8% ayollarda homila tushish xavfi, 2-trimestrda 28,9% homiladorda preeklampsiya, 3-trimestrda 17,2% holatlarda muddatiga yetmagan tug'ruqlar va 24,1% homiladorlikda kesar-kesish jarrohligi qayd etilgan.

2. Molekulyar-genetik usullarda tekshirilgan IL-1 $\beta$  geni T-31C polimorfizmining C/C kichik genotipi COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda 20,0% holatlarda uchrab, nazorat guruhiga nisbatan (10,5%) kengroq tarqalgan, shuningdek, IL4 genining C-589T polimorfizmining T/T genotipi yuqoridagi guruhlarda 10,9% va 3,8% holatlarda uchraydi. IL10 (G-1082A) va ACE (I/D) genlariga mansub genotiplarning guruhlarda tarqalishi o'rtasida sezilarli farqlar mavjud emas. TNF-a geni C/C kichik genotipi letal xususiyatga ega bo'lgani sababli aniqlanmagan. Statistik natijalarga asosan, COVID-19ning avj olishi IL-1 $\beta$  va IL-4 genlari bilan muhim bog'liqlikka ega.

3. Tadqiqotda IL-1 $\beta$  genining T/T katta genotipi pnevmoniya rivojlangan homilador ayollarning 34,3% ida uchrab, statistik jihatdan pnevmoniya rivojlanishidan yuqori himoya xususiyatiga ega. Ushbu genning C/C kichik genotipida esa pnevmoniya rivojlanish xavfini 1,8 marta oshirish tendensiyasi mavjud, shuningdek, C/C kichik genotipi COVID-19ning yengil formasi bilan kasallangan homilador ayollarda 2,8 marta ko'proq uchraydi. IL-4 genining C/C kichik genotipi COVID-19 etiologiyali pnevmoniyadan himoya xususiyatiga ega. IL-4 genining T/T kichik genotipi pnevmoniya xavfini 2,4 marta, kasallikning yengil formasi rivojlanishini esa 4,5 marta oshiradi. Tekshirilgan IL-10, TNF-a va ACE genlarining allel va genotiplari bilan COVID-19ning avj olishi va pnevmoniya kelib chiqishi orasida bog'liqlik mavjud emas.

4. Homilador ayollarda COVID-19 etiologiyali pnevmoniyaning kelib chiqish xavfi yoki kasallikning yengil formada o'tish ehtimolini ko'rsatuvchi prognostik

algoritmi yaratildi. Unda o'zbek populyatsiyasi homilador ayollar kontingentida virusli infeksiyaning patogenezida ahamiyatli deb topilgan genetik polimorfizmlar tekshiruvi bilan kasallik avj olishini oldindan bashoratlash imkoni mavjud. Shu bilan birga, IL-1 $\beta$  va IL-4 genlarining retsessiv allel va genotiplari aniqlangan va IFA tekshiruvida IgGning miqdori 0,8 IU/ml dan yuqori bo'lgan homilador ayollarni COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanish xavfi yuqori guruh sifatida ajratish, ularga taklif etilgan profilaktik choralarni targ'ib qilish akusherlikdagi virusli infeksiya sabab kelib chiquvchi asoratlarni oldini olishga yordam beradi.

## AMALIY TAVSIYALAR

1. COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarni trimestrlarga ajratib baholash. Kasallikning og'ir formalarini erta aniqlash va oldini olish uchun homiladorlik muddatini inobatga olish. COVID-19 fonida yuzaga keladigan akusherlik asoratlarini nazorat qilish: Tadqiqotda homiladorlikning I trimestrida toksikoz (66,7% vs. 40,0%,  $p<0,05$ ) va homila tushish xavfi (45,8% vs. 10,5%,  $p<0,05$ ) yuqori ekanligi II va III trimestrda esa preeklampsiya (28,9% va 39,6% vs. 1,7% va 6,7%,  $p<0,05$ ) va kamqonlik (92,1% va 91,4% vs. 47,6%,  $p<0,05$ ) sezilarli ortgani sababli, klinik monitoringni kuchaytirish va homiladorlikning har bir davrida individual yondashuv asosida berilgan profilaktik choralarni ko'rish lozim;

2. Molekulyar-genetik tekshiruvlardan foydalanish: IL-1b (T-31C) va IL-4 (C-589T) genlarining polimorfizmlari pnevmoniya rivojlanishi bilan bog'liq ekani aniqlanganligini: masalan, IL-1b C/C genotipi pnevmoniya rivojlanish ehtimolini 1,8 marta oshirishi, IL-4 T/T genotipi kasallikning og'ir formalarini rivojlantirish xavfini 2,4 marta oshirishi ko'rsatganini ( $p<0,05$ ) ibobatga olib, homilador ayollarning pnevmoniya ruvojanishda yuqori xavf guruhini aniqlash uchun genetik tekshiruvlardan foydalanish tavsiya etildi.;

3. Koronavirus bilan kasallangan homilador ayollarda IL-1b (T-31C) va IL-4 (C-589T) genlari polimorfizmlarini molekulyar-genetik usulda tekshiruv natijalariga asoslanib, mazkur gen lokuslarida retsessiv allel va genotiplarga ega bo'lganda COVID-19 kasalligining og'ir kechishi va pnevmoniya rivojlanishga moyilligi yuqoriligi haqida tushuntirish. Shuningdek, II va III trimestrda bo'lgan ayollarda pnevmoniyaning uchrashi yuqoriligi uchun ularni maxsus COVID-19ga qarshi vaksinalar bilan emlash;

4. COVID-19ning og'ir oqibatlarini, individual xavf omillarini homiladorlik trimestrlariga ko'ra baholab, COVID-19 etiologiyali pnevmoniya rivojlanishini erta aniqlashga va boshqa asoratlarni oldini olishga yo'naltirilgan prognostik algoritm taqdim etilgan bo'lib, klinik amaliyotda foydalanish tavsiya etiladi.

## **FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI**

### **Normativ-huquqiy hujjatlar va metodik ahamiyatga molik nashrlar**

#### **II. Ilmiy-nazariy adabiyotlar**

1. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. -Версия 5. –РФ, 2022. –С.5.

#### **I. Ilmiy to‘plam, jurnal va gazetadagi maqolalar**

2. Адамян Л. В. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Я. Б. Азнаурова, О. С. Филиппов // Проблемы репродукции. – Москва, 2020. – № 2. – С. 6-17.
3. Джумаев К.Ч., Ешимбатова Г.З. Опыт ведения беременности у женщин с COVID-19 // Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2021. - №6. – С. 51-54.
4. Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С. Генетические факторы развития преэклампсии // Вестник ИвГМА. –России, 2015. №3. -С.13-16
5. Индиаминова Г.Н., Агабабаян Л.Р. COVID19 бўлган ҳомиладорларда гемостаз тизимининг ҳолати // Тиббиёт янги кун. –Ташкент, 2021. - №3(35/1). –216-219 б.
6. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Садуллаева М. Diagnosis and treatment of COVID - 19 for pregnancy // Тиббиётда янги кун. –Ташкент, 2020. - №2 (30/2). –Р. 98 – 103
7. Кажигаликызы Р., Ахметова Ж.К., Донбаева З.Б., Билибаева Г.Ж., Хайбуллаева Г.Ф. Имашева Б.И. Беременность и перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Наука о жизни издоровье. –Алмата, -2020. -№ 4. -С. 94-100.
8. Надирханова Н.С., Каримова Л.А., Ахмадиев Э. Анализ течения коронавирусной инфекции SARS-COV-2(COVID19) у беременных // Тиббиёт янги кун. –Ташкент, – 2021. - №3(35/1). – С. 212-215

9. Пун Л. С., Янг Н., Капур А., Меламед Н., Дао Б., Дивакар Х., Макинтайр Х. Д., Кихара А. Б., Айрес-де-кампус Д., Феррацци Э. М., Ди Ренцо Дж К., Ход М. Международное временное руководство по коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) при беременности, в родах и в послеродовом периоде, разработанное Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO) с партнерами: информация для работников здравоохранения // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.—Москва, 2020. -№2 —С. 28.
10. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res* // 2020;126(9):1260-1280.
11. Ahmed IA, Kharboush TG, Al-Amodi HS, et al. Interleukin-1 Beta rs16944 and rs1143634 and Interleukin-6 Receptor rs12083537 Single Nucleotide Polymorphisms as Potential Predictors of COVID-19 Severity // *Pathogens*. Vol 13, Issue 10, 2024. —P. 915.
12. Ahmed M. Maged El-Goly. COVID-19 Infection and Pregnancy // *Academic Press*. —UK.—2021.—P. 3-38
13. Ali HN, Niranji SS, Al-Jaf SMA. Association of Toll-like receptor-4 polymorphism with SARS CoV-2 infection in Kurdish Population // *Human gene* (Amsterdam, Netherlands). Vol 34, -2022. —P. 201115.
14. Alkanli N., Siphi T., Kilic T.O., Sener S. Lack of Association between ACE I/D and AGTR1 A1166C Gene Polymorphisms and Preeclampsia in Turkish Pregnant Women of Trakya Region // *J. Gynecol. Obstet*. Vol 2, -2014. —P. 49–53.
15. Alsayed BA, Mir R. Severe COVID-19 Pneumonia and Genetic Susceptibility: A Case Report and Literature Review // *Cureus*. Issue 3, -2022, -P. 23636.
16. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin // *RMD Open*. Vol 6, Issue 1, -2020. —P. 001295.

17. Andrikopoulou M, Madden N, Wen T, et al. Symptoms and Critical Illness Among Obstetric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // *Obstet Gynecol.* Vol 136, Issue 2, -2020. –P. 291-299.
18. Avendaño-Félix M, Ochoa-Ramírez LA, Ramos-Payán R, et al. Lack of Effects of the Genetic Polymorphisms of Interleukin-10 in Clinical Outcomes of COVID-19 // *Viral Immunol.* Vol 34, Issue 8, -2021. –P. 567-572.
19. Aziz MA, Islam MS. Association of ACE1 I/D rs1799752 and ACE2 rs2285666 polymorphisms with the infection and severity of COVID-19: A meta-analysis // *Mol Genet Genomic Med.* Vol 10, Issue 11, -2022. –P. 2063.
20. Badr DA, Picone O, Bevilacqua E, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection // *Emerg Infect Dis.* Vol 27, Issue 10, -2021. –P. 2535-2543.
21. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes // *Eur J Epidemiol.* Vol 23, Issue 1, -2008. –P. 29-35.
22. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // *Diabetes Metab Syndr.* Vol 14, Issue 3, -2020. –P. 247-250.
23. Bellucci G, Ballerini C, Mechelli R, et al. SARS-CoV-2 meta-interactome suggests disease-specific, autoimmune pathophysiologies and therapeutic targets // *F1000Research.* Vol 9, -2020. –P. 992.
24. Biswas P, Hasan MM, Dey D, et al. Candidate antiviral drugs for COVID-19 and their environmental implications: a comprehensive analysis // *Environ Sci Pollut Res Int.* Vol 28, Issue 42, -2021. –P. 59570-59593.
25. Blitz MJ, Rochelson B, Minkoff H, et al. Maternal mortality among women with coronavirus disease 2019 admitted to the intensive care unit // *Am J Obstet Gynecol.* Vol 223, Issue 4, -2020. –P. 595-59.
26. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression // *Physiology (Bethesda).* Vol 35, Issue 5, -2020. –P. 288-301.

27. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals // *Am J ObstetGynecol MFM*. Vol 2, Issue 2,-2020. –P. 100118.
28. Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy // *Clin Chest Med*. Vol 32, Issue 1,-2011. –P. 121-132.
29. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy // *Nat Rev Immunol*. Vol 20, Issue 5, -2020. –P. 269-270.
30. Cenanovic M, Dogan S, Asic A, Besic L, Marjanovic D. Distribution of the ACE1 D Allele in the Bosnian-Herzegovinian Population and its Possible Role in the Regional Epidemiological Picture of COVID-19 // *Genet Test Mol Biomarkers*. Vol 25, Issue 1,-2021. –P. 55-58.
31. Chan AH, Schroder K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines // *J Exp Med*. Vol 217, Issue 1,-2020. –P. 20190314.
32. Chang Y, Bai M, You Q. Associations between Serum Interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and Disease Severity of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Biomed Res Int*. -2022. –P. 2755246.
33. Chen R, Lan Z, Ye J, et al. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration. *Front Immunol* // Vol 12.-2021. –P. 589095.
34. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study // *Am J Obstet Gynecol*. Vol 207, Issue 4,-2012. –P. 288.
35. Chesnutt AN. Physiology of normal pregnancy // *Crit Care Clin*. Vol 20, Issue 4,-2004. –P. 609-615.
36. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, et al. COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes // *PLoS One*. Vol 16, Issue 6,-2021. –P. 0253974.

37. Cohen ME, Thomson KJ. Studies on the circulation in pregnancy. I. The velocity of blood flow and related aspects of the circulation in normal pregnant women // J Clin Invest. Vol 15, Issue 6, -1936. –P. 607-625.
38. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden // Acta Obstet Gynecol Scand. Vol 99, Issue 7, -2020. –P. 819-822.
39. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease // Cytokine Growth Factor Rev. Vol 54, -2020. –P. 54:62-75.
40. Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases // Nat Rev Immunol. Vol 9, Issue 4, -2009. –P. 271-285.
41. Dagklis T, Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Pearson R, Papazisis G. Impact of the COVID-19 lockdown on antenatal mental health in Greece // Psychiatry Clin Neurosci. Vol 74, Issue 11, -2020. –P. 616-617.
42. DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls // Am J Obstet Gynecol. Vol 224, Issue 5, -2021. –P. 510.
43. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections // Clin Chim Acta. Vol 505, -2020. –P. 192-193.
44. Deng, X., Zhang, S., Jin, K., Li, L., Gu, W., Liu, M., et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and acute respiratory distress syndrome // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst. Vol 16, Issue 4, -2015. –P. 780–786.
45. Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression // Heliyon. Vol 7, Issue 2, -2021. –P. 06155.
46. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review

- and meta-analysis // *Am J ObstetGynecol MFM*. Vol 2, Issue 2,-2020.–P. 100-107.
47. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Front Immunol*. Vol 11, -2020. –P. 827.
  48. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Med Res*. Vol 25, Issue 1,-2020. –P. 39.
  49. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy // *JAMA Netw Open*. Vol 5, Issue 6,-2022. –P. 2215787.
  50. Elhabyan A, Elyaacoub S, Sanad E, Abukhadra A, Elhabyan A, Dinu V. The role of host genetics in susceptibility to severe viral infections in humans and insights into host genetics of severe COVID-19: A systematic review // *Virus Res*. Vol 289, -2020. –P. 198163.
  51. Faber TE, Schuurhof A, Vonk A, et al. IL1RL1 gene variants and nasopharyngeal IL1RL1-a levels are associated with severe RSV bronchiolitis: a multicenter cohort study // *PLoSOne*. Vol 7, Issue 5,-2012. –P. 34364.
  52. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines // *OpenBiol*. Vol 10, Issue 9,-2020. –P. 200160.
  53. Feng S, Song F, Guo W, et al. Potential Genes Associated with COVID-19 and Comorbidity // *Int J MedSci*. Vol 19, Issue 2,-2022. –P. 402-415.
  54. Ferrara A, Hedderson MM, Zhu Y, et al. Perinatal Complications in Individuals in California With or Without SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy // *JAMA Intern Med*. Vol 182, Issue 5,-2022. –P. 503-512.
  55. Fishburne JL. Physiology and disease of the respiratory system in pregnancy. A review // *J Reprod Med*. Vol 22,-1979. –P. 177-189.

56. Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy // *ObstetGynecolClin North Am.* Vol 31, Issue 2,-2004. –P. 385-391.
57. Gilroy RJ, Mangura BT, Laviates MH. Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy // *Am Rev Respir Dis.*Vol 137, Issue 3,-1988. –P. 668-672.
58. Goodwin VJ, Sato TA, Mitchell MD, Keelan JA. Anti-inflammatory effects of interleukin-4, interleukin-10, and transforming growth factor-beta on human placental cells in vitro // *Am J ReprodImmunol.*Vol 40, Issue 5,-1998. –P. 319-325.
59. Goundappa K.B., Mary P.N. Epidemiology of SARS-CoV-2 and COVID-19 // Subramani M., Jorn-Hendrik W. Textbook of SARS-CoV-2 and COVID-19: Epidemiology, pathophysiology, immunology, clinical manifestations, treatment, complications, and preventive measures. –India:-2022. –P. 5
60. Gulersen M, Staszewski C, Grayver E, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in a Pregnant Woman // *Obstet Gynecol.* Vol 137, Issue 3,-2021. –P. 418-422.
61. Gunal O, Sezer O, Ustun GU, et al. Angiotensin-converting enzyme-1 gene insertion/deletion polymorphism may be associated with COVID-19 clinical severity: a prospective cohort study // *Ann Saudi Med.*Vol 41, Issue 3,-2021. –P. 141-146.
62. Gupta A, Madhavan MV, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nat Med.* Vol 26, -2020. –P. 1017–1032.
63. Hannhart B, Pickett CK, Moore LG. Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia // *J ApplPhysiol* (1985). Vol 68, Issue 5,-1990. –P. 1909-1916.
64. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease // *Inflammopharmacology.* Vol 30, Issue 3,-2022. –P. 789-798.
65. Häupl T, Zimmermann M, Kalus U, Yürek S, Koscielny J, Hoppe B. Angiotensin converting enzyme intron 16 insertion/deletion genotype is associated with plasma C-reactive protein concentration in uteroplacental

- dysfunction // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. Vol 16, Issue 2, -2015. –P. 422-427.
66. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers // Mod Pathol. Vol 33, Issue 11,-2020. –P. 2092-2103.
  67. Hou Y, Zhao J, Martin W, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis //BMC Med. Vol 18, Issue 1,-2020. –P. 216.
  68. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:] // Lancet. Vol 395, Issue 10223,-2020. –P. 497-506.
  69. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene // J Biol Chem. Vol 266, Issue 23, -1991. –P. 15377-15383.
  70. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy // Emerg Infect Dis. Vol 12, Issue 11,-2006. –P. 1638-1643.
  71. Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, Baird SM, Boehm FH. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates // Am J Obstet Gynecol. Vol 188, Issue 2,-2003. –P. 549-552.
  72. Jensen D, Duffin J, Lam YM, et al. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy // RespirPhysiolNeurobiol. Vol 161, Issue 1,-2008. –P. 76-86.
  73. Jensen D, Webb KA, Davies GA, O'Donnell DE. Mechanical ventilatory constraints during incremental cycle exercise in human pregnancy: implications for respiratory sensation // J Physiol. Vol 586, Issue 19,-2008. –P. 4735-4750.
  74. Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT // J Allergy ClinImmunol. Vol 105, Issue 6,-2000. –P. 1063-1070.

75. Jin Y, Carriere KC, Marrie TJ, Predy G, Johnson DH. The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending with a live birth // *Am J Obstet Gynecol*. Vol 188, Issue 3,-2003. –P. 800-806.
76. Karakaş Çelik S, Çakmak Genç G, Pişkin N, et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study // *J Med Virol*. Vol 93, Issue 10,-2021. –P. 5947-5952.
77. Karcioğlu Batur L, Hekim N. Correlation between interleukin gene polymorphisms and current prevalence and mortality rates due to novel coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in 23 countries // *J Med Virol*. Vol 93, Issue 10,-2021. –P. 5853-5863.
78. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy // *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. Vol 47, Issue 4,-2020. –P. 271-285.
79. Khan DSA, Hamid LR, Ali A, et al. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pregnancy Childbirth*. Vol 21, Issue 1,-2021. –P. 801.
80. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, et al. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers // *Obstet Gynecol*. Vol 136, Issue 2,-2020. –P. 273-282.
81. Kobashi G., Heta A., Shindo K., Ohta K., Yamada H., Hirayama K., Minakami H., Tamashiro H., Fujimoto S., Kondo K. Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Preeclampsia in Japanese Patients // *Semin. Thromb. Hemost*. Vol 31, -2005. –P. 346–350.
82. Lapinsky SE. Pregnancy joins the hit list // *Crit Care Med*. Vol 40, Issue 5,-2012. –P. 1679-1680.
83. Li G, Hu R, Gu X. A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Vol 30, Issue 7,-2020. –P. 1057-1060.

- 84.Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 // Nat Med. Vol 26, Issue 6,-2020. –P. 842-844.
- 85.Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R, et al. Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review // Indian J ClinBiochem. Vol 35, Issue 3,-2020. –P. 260-273.
- 86.Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // EBioMedicine. Vol 55, -2020. –P. 102763.
- 87.LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass // Breathe (Sheff).Vol 11, Issue 4,-2015. –P. 297-301.
- 88.Lowery SA, Sariol A, Perlman S. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19 // Cell Host Microbe. Vol 29, Issue 7,-2021. –P. 1052-1062.
- 89.Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy // Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol.Vol 306, Issue 2,-2014. –P. 91-101.
- 90.MacLennan FM. Maternal mortality from Mendelson's syndrome: an explanation? //Lancet.Vol 1, Issue 8481,-1986. –P. 587-589.
- 91.Mafra FFP, Gattai PP, Macedo MM, Mori MA, Araujo RC. The angiotensin-I-converting enzyme insertion/deletion in polymorphic element codes for an AluYa5 RNA that downregulates gene expression //Pharmacogenomics J. Vol 18, Issue 4,-2018. –P. 517-527.
- 92.Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases //Transl Res. Vol 220, -2020. –P. 1-13.
- 93.Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome //Am J Respir Crit Care Med. Vol 166, Issue 5,-2002. –P. 646-650.

94. Martinez-Ocaña J, Olivo-Diaz A, Salazar-Dominguez T, et al. Plasma cytokine levels and cytokine gene polymorphisms in Mexican patients during the influenza pandemic A(H1N1)pdm09 // *J Clin Virol*. Vol 58, Issue 1,-2013. –P. 108-113.
95. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Vol 29, Issue 5,-2015. –P. 598-611.
96. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications // *JAMA*. Vol 327, Issue 8,-2022. –P. 748-759.
97. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *Clin Infect Dis*. Vol 73, Issue 11,-2021. –P. 4208-4213.
98. Mohammad Kazem Vakil, Yaser Mansoori, et.al. Individual genetic variability mainly of Proinflammatory cytokines, cytokine receptors, and toll-like receptors dictates pathophysiology of COVID-19 disease // *J Med Virol*. Vol 94, Issue 9,-2022. –P. 4088-4096.
99. Morken NH, Gunnes N, Magnus P, Jacobsson B. Risk of spontaneous preterm delivery in a low-risk population: the impact of maternal febrile episodes, urinary tract infection, pneumonia and ear-nose-throat infections // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Vol 159, Issue 2,-2011. –P. 310-314.
100. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries // *Ultrasound Obstet Gynecol*. Vol 57, Issue 4, -2021. –P. 573-581.
101. Nancy P. Erlebacher A. T cell behavior at the maternal- fetal interface // *Int J Dev Biol*. Vol 58, Issue 2,-2014. –P. 189-98.
102. Navarrete HP, Soler LH, Mares RE, Ramos MA. Frequency of Alu insertions within the ACE and PR loci in Northwestern Mexicans // *BMC Res Notes*. Vol 10, Issue 1, -2017. –P. 339.

103. Neira-Goulart M, de Sá NBR, Ribeiro-Alves M, et al. Inflammasome genes polymorphisms are associated with progression to mechanical ventilation and death in a cohort of hospitalized COVID-19 patients in a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil //Gene. Vol 865,-2023. –P. 147325.
104. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association//Am Rev Respir Dis.Vol 148, Issue 5, -1993. –P. 1418-1426.
105. Noha S. Soliman, Yosra M. Hassan, Adel M. Nada. Epidemiology, virology, and history of COVID-19 infeksiion // Ahmed M. Maged El-Goly. COVID-19 Infection and Pregnancy. -UK. -2021.–P. 12
106. Novelli A, Biancolella M, Borgiani P, et al. Analysis of ACE2 genetic variants in 131 Italian SARS-CoV-2-positive patients //Hum Genomics. Vol 14, Issue 1,-2020. –P. 29.
107. Oddoy A, Merker G. Lung mechanics and blood gases in pregnant guinea pigs // Acta Physiol Hung.Vol 70, Issue 2,-1987. –P. 311-315.
108. Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, et al. A Dynamic Immune Response Shapes COVID-19 Progression //Cell Host Microbe.Vol 27, Issue 6,-2020. –P. 879-882.
109. Ong SWX, Fong SW, Young BE, et al. Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients //Open Forum Infect Dis. Vol 8, Issue 6, -2021. –P. 156.
110. Orzalli MH, Smith A, Jurado KA, Iwasaki A, Garlick JA, Kagan JC. An Antiviral Branch of the IL-1 Signaling Pathway Restricts Immune-Evasive Virus Replication //Mol Cell. Vol 71, Issue 5,-2018. -825-840.
111. Pagheh AS, Ziaee A, Abrari Romenjan K, et al. SARS-COV-2 IgG specific antibodies persistence in recovered COVID-19 individuals and its association with severity and time of illness //New Microbes New Infect. Vol 52, -2023. –P. 101096.

112. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? //Elife.Vol 9, -2020. –P. 58716.
113. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development //Ann Med. Vol 39, Issue 6,-2007. –P. 440-456.
114. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement // Am J Reprod Immunol.Vol 84, Issue 5,-2020. –P. 13306.
115. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China //Clin Infect Dis.Vol 71, Issue 15,-2020. –P. 762-768.
116. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far //Front Immunol. Vol 11,-2020. –P. 1446.
117. Rajewska A, Mikołajek-Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokołowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy - where are we now? A review // J Perinat Med. Vol 48, Issue 5,-2020. –P. 428-434.
118. Ravindra NG, Alfajaro MM, Gasque V, et al. Single-cell longitudinal analysis of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelium identifies target cells, alterations in gene expression, and cell state changes //PLoS Biol.Vol 19, Issue 3,-2021. –P. 3001143.
119. Rezaei M, Mohammadpour H, Eftekhari M, et al. The role of angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism in the severity and outcomes of COVID-19 patients //Front Genet.Vol 13,-2022. –P. 1035796.
120. Rizvi S, Rizvi SMS, Raza ST, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in Interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) with severity of COVID-19 //Egypt J Med Hum Genet. Vol 23, Issue 1,-2022. –P. 145.
121. Rodrigue-Gervais IG, Labbé K, Dagenais M, et al. Cellular inhibitor of apoptosis protein cIAP2 protects against pulmonary tissue necrosis during influenza virus infection to promote host survival //Cell Host Microbe. Vol 15, Issue 1,-2014. –P. 23-35.

122. Romanyuk V, Raichel L, Sergienko R, Sheiner E. Pneumonia during pregnancy: radiological characteristics, predisposing factors and pregnancy outcomes //J Matern Fetal Neonatal Med. Vol 24, Issue 1,-2011. –P. 113-117.
123. Sagris M, Giannopoulos S, Giannopoulos S, et al. Transcervical carotid artery revascularization: A systematic review and meta-analysis of outcomes //J Vasc Surg. Vol 74, Issue 2,-2021. –P. 657-665.
124. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Genetic Predisposition and Inflammatory Inhibitors in COVID-19: Where Do We Stand? //Biomedicines. Vol 10, Issue 2,-2022. –P. 242.
125. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics //Int J Mol Sci. Vol 23, Issue 1,-2021. –P. 6.
126. Saleh A, Sultan A, Elashry MA, et al. Association of TNF- $\alpha$  G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients //Immunol Invest. Vol 51, Issue 3,-2022. –P. 546-557.
127. Sargent I.L., Redman C. Immunobiologic adaptations of pregnancy Reece // EA. Hobbins JC. Mahoney, M.J. Petrie, RH. (Eds), Medicine of the Fetus and Mother. I Lippincott Company, Philadelphia, PA. -LISA, -1992. –P. 317-327.
128. Scheler CA, Discacciati MG, Vale DB, Lajos GJ, Surita F, Teixeira JC. Mortality in pregnancy and the postpartum period in women with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Brazil, 2020 //Int J Gynaecol Obstet. Vol 155, Issue 3,-2021. –P. 475-482.
129. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth //Am J Obstet Gynecol. Vol 223, Issue 6,-2020. –P. 914-919.
130. Severe COVID-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure //N Engl J Med. Vol 383, Issue 16,-2020. –P. 1522-1534.
131. Shariatzadeh MR, Marrie TJ. Pneumonia during pregnancy //Am J Med. Vol 119, Issue 10,-2006. –P. 872-876.

132. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis //Clin Genet. Vol 91, Issue 2,-2017. –P. 265-284.
133. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA COVID-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons [published correction appears in N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1536] //N Engl J Med. Vol 384, Issue 24,-2021. –P. 2273-2282.
134. Schoene RB, Pierson DJ, Lakshminarayan S, Shrader DL, Butler J. Effect of medroxyprogesterone acetate on respiratory drives and occlusion pressure //Bull Eur Physiopathol Respir. Vol 16, Issue 5,-1980. –P. 645-653.
135. Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG. Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism //J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. Vol 44, Issue 6,-1978. –P. 939-944.
136. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment //Clin Rheumatol.Vol 39, Issue 7,-2020. –P. 2085-2094.
137. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review // Women Birth.Vol 28, Issue 3,-2015. –P. 179-193.
138. Sumita Mehta, Ankita Mann. Pregnancy changes predisposing to infections // Infection and Pregnancy. Sipringer Nature.–Singapore.-2022. –P. 14-27.
139. Suryamohan K, Diwanji D, Stawiski EW, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2 //Commun Biol. Vol 4, Issue 1,-2021. –P. 475-484.
140. Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review //Biochem Med (Zagreb). Vol 25, Issue 1,-2015. –P. 36-48.
141. Uma R., Forsyth J.S., Struthers A.D., Fraser C.G., Godfrey V., Murphy D.J. Correlation of Angiotensin Converting Enzyme Activity and the Genotypes of

- the I/D Polymorphism in the ACE Gene with Preterm Birth and Birth Weight //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. Vol 141, -2008. –P. 27–30.
142. Vakil MK, Mansoori Y, Al-Awsi GRL, et al. Individual genetic variability mainly of Proinflammatory cytokines, cytokine receptors, and toll-like receptors dictates pathophysiology of COVID-19 disease //J Med Virol. Vol 94, Issue 9,-2022. –P. 4088-4096.
  143. Vaz de Paula CB, de Azevedo MLV, Nagashima S, et al. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury //Sci Rep. Vol 10, Issue 1,-2020. –P. 18689.
  144. Verma S, Abbas M, Verma S, et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients //Infect Genet Evol. Vol 91, -2021. –P. 104801.
  145. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study [published correction appears in JAMA Pediatr. 2022 Jan 1;176(1):104] // JAMA Pediatr. Vol 175, Issue 8,-2021. –P. 817-826.
  146. Wang F, Hou H, Luo Y, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness //JCI Insight. Vol 5, Issue 10,-2020. –P. 137799.
  147. Wang K, Li Y, Dai C, et al. Characterization of the relationship between APOBEC3B deletion and ACE Alu insertion // PLoS One. Vol 8, Issue 5,-2013. –P. 64809.
  148. Wang S, Wei M, Han Y, et al. Roles of TNF-alpha gene polymorphisms in the occurrence and progress of SARS-Cov infection: a case-control study //BMC Infect Dis. Vol 8, -2008. –P. 27-34.
  149. Watkins WS, Rogers AR, Ostler CT, et al. Genetic variation among world populations: inferences from 100 Alu insertion polymorphisms //Genome Res. Vol 13, Issue 7,-2003. –P. 1607-1618.

150. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy //Immunol Allergy Clin North Am. Vol 26, Issue 1,-2006. –P. 3-12.
151. Wu Y, Zhang C, Liu H, et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the coronavirus disease 2019 outbreak in China //Am J Obstet Gynecol. Vol 223, Issue 2,-2020. –P. -240.
152. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention //JAMA. Vol 323, Issue 13,-2020. –P. 1239-1242.
153. Yamamoto N, Nishida N, Yamamoto R, et al. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) 1 Gene Polymorphism and Phenotypic Expression of COVID-19 Symptoms //Genes (Basel). Vol 12, Issue 10,-2021. –P. 1572.
154. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review //J Matern Fetal Neonatal Med. Vol 35, Issue 8,-2022. –P. 1619-1622.
155. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 //J Infect. Vol 80, Issue 6,-2020. –P. 607-613.
156. Yost NP, Bloom SL, Richey SD, Ramin SM, Cunningham FG. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia //Am J Obstet Gynecol. Vol 183, Issue 1,-2000. –P. 131-135.
157. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020 //MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Vol 69, Issue 44,2020. –P. 1641-1647.
158. Zhang BB, Liu XZ, Sun J, Yin YW, Sun QQ. Association between TNF  $\alpha$  gene polymorphisms and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis //PLoS One. Vol 8, Issue 2,2013. –P. 57167.
159. Zhang G, Srivastava A, Bacelis J, Juodakis J, Jacobsson B, Muglia LJ. Genetic studies of gestational duration and preterm birth // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Vol 52, -2018. –P. 33-47.

160. Zhao Y, Qin L, Zhang P, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease //JCI Insight. Vol 5, Issue 13,-2020. –P. 139834.
161. Zhong W.G., Wang Y., Zhu H., Zhao X. Meta-Analysis of Angiotensin-Converting Enzyme I/D Polymorphism as a Risk Factor for Preeclampsia in Chinese Women //Genet. Mol. Res. Vol 11, -2012. –P. 2268–2276.
162. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies //J Exp Med. Vol 217, Issue 10,-2020. –P. 20200674.
163. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia //Transl Pediatr. Vol 9, Issue 1,-2020. –P. 51-60.
164. Lim MJ, Lakshminrusimha S, Hedriana H, Albertson T. Pregnancy and Severe ARDS with COVID-19: Epidemiology, Diagnosis, Outcomes and Treatment // Semin Fetal Neonatal Med. Vol 28, Issue 1,-2023. –P. 101426.
165. Zare F, Karimi A, Daliri S. Complications in Pregnant Women and Newborns Before and During the COVID-19 Pandemic // Iran J Nurs Midwifery Res. Vol 29, Issue 1,-2024. –P. 91-97.
166. Kim YK, Kim EH. Pregnancy and COVID-19: past, present and future// Obstet Gynecol Sci. Vol 66, Issue 3,-2023. –P. 149-160.

## **II. Dissertatsiya va avtoreferatlar**

167. ДенисюкН. Е. БеременностьприCOVID-19: особенностиклинического течения, синдромэндотоксикозаиметодыегокоррекции: Дисс... канд. мед. наук. – Saratov, 2023. -168с
168. Nasritdinova Sh.I. Nevrologik va depressiv buzilishlar istibolini belgilashni hisobga olgan holda koronavirus infeksiyasini homiladorlik va tuqqan ayollarga ta'siri:Tib. fan. falsafa dok. (PhD) diss...-Buxoro,2021. -116 b.

## **III. INTERNET SAYTLARI:**

169. FIGO. “Safe Motherhood and COVID-19 – March 2021 Update | Figo.” Figo, 21 Mar. 2021, [www.figo.org/safe-motherhood-and-COVID-19-march-2021-update](http://www.figo.org/safe-motherhood-and-COVID-19-march-2021-update). Accessed 26 Dec. 2024. (murojaat etilgan sana 28.12.2024)
170. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-COVID-19-pregnancy-and-childbirth>(murojaat etilgan sana 11.05.2024)
171. <https://www.cdc.gov/covid/vaccines/pregnant-or-breastfeeding.html> (murojaat etilgan sana 13.10.2024)

### **Shartli qizqartmalar ro'yxati**

|            |                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------|
| ACE        | Angiotensinni o'zgartiruvchi ferment                          |
| CD4        | Differensiallashgan klaster 4                                 |
| COVID-19   | Korovavirus kasalligi 2019                                    |
| COX-2      | Siklooksigenaza-2                                             |
| DNK        | Dezoksiribonuklein kislota                                    |
| HO'RCHS    | Homila o'sishi va rivojlanishning chegaralanish sindromi      |
| IL         | Interleykin                                                   |
| IgE        | Immunoglobulin E                                              |
| IFN        | Interferon                                                    |
| IFA        | Immunoferment tahlili                                         |
| IgG        | Immunoglobulin G                                              |
| ITM        | Tana vazni indeksi                                            |
| LDL        | Past zichlikdagi lipoprotein                                  |
| MERS-CoV   | O'rta sharq respirator kasallik sindromi koronavirusi         |
| MO         | Monotsitlar                                                   |
| MQ         | Makrofaglar                                                   |
| NJYBK      | Normal joylashgan yo'ldoshning barvaqt ko'chishi              |
| PCR        | Polimeraza zanjir reaksiyasi                                  |
| PGE        | Prostoglandin E                                               |
| SARS-CoV-2 | Og'ir o'tkir nafas olish sindromini keltiruvchi koronavirus-2 |
| SSYI       | Surunkali siydik yo'llari infeksiyasi                         |
| TNF        | O'sma nekrozi faktori                                         |
| TMPRSS     | Transmembran serin proteaza                                   |
| Th         | Yordamchi T hujayra                                           |
| UTT        | Ultratovush tekshiruvi                                        |
| O'RDS      | O'tkir respirator disstres sindromi                           |
| O'RVI      | O'tkir respirator virusli infeksiya                           |