

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG’LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI
SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

Sultonov Ilhomjon Islom o`g`li

**COVID-19 O‘TGAZGAN BEMORLARNING IMMUN STATUS
KO‘RSATKICHLARI**

MONOGRAFIYA

Samarqand – 2025

MUNDARIJA

QISQARTMA SO'ZLAR RO'YXATI.....	4
KIRISH	5
BOB I. ADABIYOTLAR	
SHARHI.....	5
1.1 COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning immunitet ko'rsatkichlari	8
1.2 COVID-19 ning klinik kechishi xususiyatlari	11
1.3 COVID-19da tug'ma immunitet xususiyatlari.....	13
1.4 COVID-19da adaptiv immunitet xususiyatlari.....	14
1.5 COVID-19 pandemiyasi vaqtida oshqozon-ichak tizimining zararlanishi.....	16
1.6 COVID-19 pandemiyasi vaqtida oshqozon-ichak tizimining zararlanish xususiyatlari.....	20
1.7 COVID-19 immunitet javobi va oshqozon-ichak tizimiga ta'siri.....	27
1.8 COVID-19 patogenezida antitanalar roli	30
1.9 COVID-19da sekretor immunoglobulin A roli	32
1.9.1 COVID-19da klinik-immunologik o'zgarishlarning xususiyatlari.....	33
1.9.2 COVID-19ning gistopatologik xususiyatlari va uning inson organizmiga ta'siri.....	35
1.9.3 COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning immunologik profilining xususiyatlari.....	37
II BOB. TADQIQOT MATERIALI VA USULLARINING XUSUSIYATLARI.....	41
2.1 Tadqiqot materialining xususiyatlari.....	41
2.2 Klinik tadqiqot usullari	42
2.3 Immunologik tadqiqot usullari	44
2.4 Radiologik tadqiqot usullari	46
2.5 Statistik tadqiqot usullari	48

III BOB. COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARNING KLINIK MA'LUMOTLARINING XUSUSIYATLARI	50
3.1 Bemorlarning demografik va klinik ma'lumotlari	50
3.2 COVID-19 bemorlarning klinik va laborator ko'rsatkichlari tavsifi.....	55
3.3 COVID-19 bemorlarning immunologik ko'rsatkichlari	60
XOTIMA.....	82
XULOSALAR	89
AMALIY TAVSIYALAR.....	90
ADABIYOTLAR RO'YXATI	91

QISQARTMA SO'ZLAR RO'YXATI

JSST - Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti

MERS-COV – Yaqin sharq respirator sindromi koronavirusi

AAF2 – Angiotenzinni aylantiruvchi ferment 2.

RNK - Ribonuklein kislotasi

IL-6 – Interleykin 6

IL-8 – Interleykin 8

PCR - Polimeraza zanjir reaksiyasi

IFT – Immunofermentativ tahlil

KT - Kompyuter tomografiyasi

MRT - Magnit-rezonans tomografiyasi

IL-1 β – Interleykin 1-beta

TNF- α – alfa o'sma nekrozi omili

CXCL10 – Xemokin C-X-C motivli ligand 10

CCL7 – CC motivli liganda 7

SpO2 – Kislород saturatsiyasi

NKG2A – NK hujayralari 2A guruh reseptori

CD8+ - CD8 pozitiv limfotsitlar

KIRISH

Yangi COVID-19 koronavirus infeksiyasining epidemiologik va klinik ko'rinishining o'ziga xosligi ushbu infeksiyaning patogenezi haqidagi ma'lumotlarni tahlil qilishni talab qiladi, bu hozirgi vaqtda etiotrop terapiya yo'qligi va patogenetik davolash usullaridan majburiy qo'llanilishi sharoitida muhim ahamiyatga ega. Koronavirus infeksiyasining patogenezida muhim element adaptiv immun javobga bir vaqtning o'zida o'tmasdan tug'ma immunitetning giperaktivatsiyasi hisoblanadi. Ma'lumki, kasallikning og'ir kechishi bilan og'rigan bemorlarda limfotsitlar darajasining kutilgan o'sishidan farqli o'laroq, neytrofillarning ustunligi kuzatiladi. Ehtimol, bu virusning 2-toifa NK hujayralarining (NKG2A) membrana retseptorlari ekspressiyasini oshirishi mumkinligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, bu esa CD8 + limfotsitlar va tabiiy killer hujayralarining funktsional holsizligi tug'ma, hamda adaptiv immunitet samaradorligini susayishiga olib keladi. Simptomlarning yoshga bog'liq dimorfizmi immunitet tizimining funktsional faolligi o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. (M.P.Kostinov E.V Markelova 2020) Qarish bilan bog'liq T-hujayrali limfopeniya, neytrofillar, makrofaglar faolligining pasayishi, sitokin balansining yallig'lanishga qarshi reaksiyaga siljishi - bularning barchasi koronavirus infeksiyasining rivojlanishini kuchaytiradi. Bundan tashqari, infeksiyaning antitanaga bog'liq kuchayish fenomenining mavjudligi shuni ko'rsatadiki, antitana titri uzoq vaqt davomida ko'tarilgan taqdirda (keksalar uchun odatiy) virus genetik shiftini va antigen strukturasini o'zgartirishga qodir, bu uz navbatida noprotektiv bo'lgan antitanalarning to'planishiga olib keladi va virusning hujayralarga kirib borishini osonlashtiradi. Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, AAF II retseptorlari sonining kamayishiga olib keladigan virus asosiy kirish retseptoriga bog'liq bo'lmagan boshqa mexanizmlar va yo'llar

orqali tarqalishda davom etadi. Adekvat T-hujayra javobi bilan infeksiya o'chog'iga jalb qilingan T-hujayralari himoya ta'siriga ega va virusning o'sishi va tarqalishini cheklaydi. Ammo immunitetdan qochish holatida to'qimalarda T-limfotsitlarning to'planishi giperaktiv reaksiyaga olib keladi, asosan 1-turga ko'ra, keyinchalik organ to'qimalarining shikastlanishi va "sitokin bo'roni" ning rivojlanishi mumkin. TNF-a, IL-6, IL-1b kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishi bilan tavsiflanadi. IL-1 retseptorlari antagonisti bo'lgan CXCL10, CCL7 kimyokinlari darajasining oshishi virus yukining oshishi va o'pka funksiyasining yo'qolishi bilan bog'liq. "Sitokin bo'roni" bo'lishi mumkinligini hisobga olsak tanaga zarar etkazish va o'limning asosiy sabablaridan biri, bu jarayonni ingibitsiya qilish bilan bog'liq bir qator terapevtik strategiyalar ko'rib chiqilmoqda (O.A. Svitich , V, B Polishuk 2020)

Shunday qilib SARS-CoV-2 keltirib chiqaradigan infeksiyaning immunopatogenezi to'g'risida to'plangan bilimlar va olimlar tomonidan samarali immunotrop dorilarni ishlab chiqish va ularning ta'sirini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar klinik tadqiqotlar uchun nazariy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin. Hozirgi kunda COVID-19 kasalligini o'tkazgan bemorlarni immun tizimi ko'rsatgichlarini o'rganish va asoslangan immunoterapevtik davolash dasturlarini ishlab chiqish muhim hisoblanadi.

COVID-19 kasalligini o'tgazgan bemorlarda immuno-terapevtik muolajalarni belgilash uchun hujayra va gumoral immunitet ko'rsatgichlarini o'rganish.

Koronavirus infeksiyasi – COVID-19 bilan kasallangan bemorlar organizmining umumiy qabul qilingan klinik, laboratoriya va funksional parametrlarini o‘rganish;

Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda monoklonal antitanachalar yordamida limfotsitlarni immunofenotiplash va IgA, IgM, IgG immunoglobulinlar ko‘rsatkichlarini o‘rganish.

Kompleks immunologik tadqiqotlar natijalari asosida davolash chora - tadbirlarini takomillashtirish.

Tadqiqot SamMI 1-Klinikasi 1-terapiya bo‘limida olib borildi. Tadqiqotga COVID-19 bilan kasallangan 80 ta bemor kiritildi. Barcha klinik-anamnestik va laboratoriya-instrumental ma'lumotlar ishlab chiqilgan bemorning shaxsiy birlamchi kartasiga kiritildi. Barcha bemorlarda qon zardobida monoklonal antitanachalar yordamida limfotsitlarni immunofenotiplash va qon zardobidagi immunoglobulinlar IgA, IgM, IgG larni kontsentratsiyasini aniqlash uchun biokimyoviy qon tahlillari o'tkaziladi. Instrumental tekshirish usullaridan ko'krak qafasi rentgenografiyasi, spirografiya, qorin bo'shlig'i va buyraklarning ultratovush tekshiruvi, EKG va ExoKG o'tkaziladi.

1.1 COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning immunitet ko'rsatkichlari

COVID-19 pandemiyasi, SARS-COV-2 koronavirusi tomonidan keltirilgan, 2019 yil dekabrda Xitoyning Uxan shahrida ilk ro'yxatga olingan kasallik holatlari bilan boshlangan, tezda butun dunyo bo'ylab tarqaldi [1,2]. Ushbu tarqalish ko'plab mamlakatlarda vayronkor oqibatlarga olib keldi, chunki uning yuqumli xususiyati va og'ir ahvolda bo'lgan bemorlarning ko'pligi, intensiv terapiya bo'limlarida (ITB) maxsus yordamga muhtoj edi, shuningdek o'lim xavfi oshgan. Shu sababli, 2020 yil Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) uni global favqulodda vaziyat deb e'lon qildi [3]. Hozirgi inqiroz vaqtida hisobga olinishi kerak bo'lgan muhim jihatlar kasallikning epidemiologiyasi, klinik ko'rinishlari, xavf omillari va uzatish dinamikasini yaxshiroq tushunishga olib boradigan ilmiy tadqiqotlardir [1, 4-8]. Shuningdek, etiologik agentlar [9,10], ularning genamlari, morfologik tuzilishi va molekulalari [11-13], boshqa koronaviruslar bilan aloqalari [14], angiotenzin aylantiruvchi ferment II bilan bog'lanish orqali maqsadga yo'naltirilishi [9], infeksiyalarni aniqlashda yordam beradigan omillar [9,10] juda muhimdir. Hujayralarga kirish xususiyatlari, ichki hujayra replikatsiyasi jarayonlari [15] va infeksiyalangan shaxslarning immun tizimida sodir bo'lgan o'zgarishlar [16-19]ni o'rganish muhimdir. Barcha bu tadqiqotlar diagnostika testlarini, klinik davolash strategiyalarini, samarali virusga qarshi dori-darmonlarni va samarali himoya vaktsinasini ishlab chiqishga yo'naltirilgan.

Inson va tajriba hayvonlarining SARS-COV va MERS-COV infeksiyalariga qarshi immun xususiyatlari keng o'rganilgan [20-23]. Biroq, COVID-19ning SARS va MERS bilan ba'zi aniq nuqtalarda o'xshashligi tufayli, ushbu infeksiyalarning tadqiqotlariga murojaat qilish zarur bo'ladi.

Bu virus, COVID-19 epidemiyasiga mas'ul bo'lgan, bir nechta olimlar tomonidan bir vaqtda aniqlangan [9,10] va mos ravishda nomlangan. Ushbu tadqiqotchilar koronaviruslarning yarasa viruslaridan genomni, hujayra membranasida uning reseptori sifatida AAF-2ni hal qilishgacha bo'lgan jarayonni ochib berishgan, shundan so'ng JSST rasman infeksiyani COVID-19 va SARS-COV-2 deb atagan [24].

Inson va tajriba hayvonlarining SARS-COV va MERS-COV infeksiyalariga qarshi immun xususiyatlari keng o'rganilgan [20-23]. Biroq, COVID-19ning SARS va MERS bilan ba'zi aniq nuqtalarda o'xshashligi tufayli, ushbu infeksiyalarning tadqiqotlariga murojaat qilish zarur bo'ladi.

Bu virus, COVID-19 epidemiyasiga mas'ul bo'lgan, bir nechta olimlar tomonidan bir vaqtda aniqlangan [9,10] va mos ravishda nomlangan. Ushbu tadqiqotchilar koronaviruslarning yarasa viruslaridan genomni, hujayra membranasida uning reseptori sifatida AAF2ni hal qilishgacha bo'lgan jarayonni ochib berishgan, shundan so'ng JSST rasman infeksiyani COVID-19 va SARS-COV-2 deb atagan [24].

SARS-COV-2 Coronaviridae oilasiga mansub bo'lib, u turli xil yovvoyi hayvonlarni infeksiyalay oladigan ko'plab turlarni o'z ichiga oladi, ulardan ba'zilari, aniqlanishicha, insonlarni ham infeksiyalaydi [25–27]. Aniqlanishicha, odamlarda koronaviruslarning ko'pchiligi yengil respirator infeksiyalarni keltirib chiqaradi va oddiy shamollash holatlarining 20–30% ni tashkil etadi [28]. Biroq, oxirgi ikki o'n yillikda paydo bo'lgan SARS-COV va MERS-COV og'ir respirator sindromlarning tarqalishiga sabab bo'ldi. Keyinchalik og'ir patologiyalarni keltirib chiqaruvchi uchta koronavirus shtammi aniqlandi [23], ular genotip va strukturaviy o'xshashligiga qaramay, klinik-epidemiologik jihatdan keskin farq qiladi. SARS-CoV va MERS-COV past yuqumli, lekin

yuqori o'lim ko'rsatkichiga ega, boshqa tomondan, SARS-CoV-2 juda yuqori yuqumli va hali butun dunyoda aniqlanmagan o'lim ko'rsatkichiga ega.

Koronaviruslar deyarli 30 kb hajmli bir zanjirli ijobiy RNAGA ega, ularning shakli sfaroid bo'lib, diametri 80-120 nm. Ularining qobig'i -S-shox, -M-membrana va -E-qobiq oqsillarini, shuningdek, virion ichida RNA'ni qoplagan -N-nukleokapsidni o'z ichiga oladi [23]. Genomning 5'-uchidan 3'-uchigacha joylashgan ORF replik genlari genomning ikki uchdan bir qismini egallaydi va ppi- α va pplb poliproteinlarini kodlaydi [9, 23, 29]. Strukturaviy oqsillar S, L, M va N genlari 3'-uchiga yaqin joylashgan [9, 23, 30].

Oqsil S koronavirus oqsillari orasida eng ko'p o'rganilganidir, chunki u hujayra membranasidagi ligand uchun retseptor-bog'lovchi domen (RBD) va T-va B-hujayralar tomonidan tan olinadigan epitoplarini o'z ichiga oladi, bu esa neytrallashuvchi antitanalar ishlab chiqarilishini induksiya qiladi [31]. S tip I bo'lgan trimerni glikoprotein hisoblanadi, u virion membranasidan chiqib, uni korona shakliga keltiradi. S ikki sub-birlikdan [32-39] tashkil topgan.

Yuqorida tavsiflanganidek, SARS-CoV va SARS-CoV-2 ning asosiy retseptori hujayralar membranasida joylashgan angiotenzin-2 aylantiruvchi ferment (AAF2) hisoblanadi, bu metallpeptidaza ko'plab hujayralar membranasida, jumladan, I va II turdagi pnevmotsitlar, ingichka ichak enterotsitlari, buyrakning proksimal kanalchalar hujayralari, arteriyalar va venalar endotel hujayralari, arteriyalar va boshqa to'qimalarning silliq mushak hujayralari [43, 44]da mavjud. RBD-ACE2 bog'lanishi Sning konformatsion o'zgarishiga olib keladi, bu S va S2 ning bo'linishiga olib keladi, bu jarayon serin proteazasi TMPRSS2 tomonidan vositachilik qilinadi, bu esa S2 ning virus qobig'ini hujayra membranasiga bilan birlashtirishga yordam beradi, natijada virus kirib boradi [23, 31, 35, 42, 45]. Shundan keyin virus RNA'si ppi α va pplb

poliproteinlarini tarjima qilish uchun matritsa vazifasini bajaradi. Ular 5-16 tuzilmasiz oqsillarga (nsp2-nsp9) bo'linadi, bu esa o'z navbatida membrana qayta tuzilishiga va vezikulalar hosil bo'lishiga olib keladi [23].

1.2 COVID-19 ning klinik kechishi xususiyatlari

COVID-19 kasalligi turli xil belgilarga ega bo'lishi mumkin: simptomsiz holatlardan boshlab yengil shamollashgacha, undan keyin o'rta darajadagi va og'ir holatlar (~15%)gacha; eng og'ir holatlar ko'pincha bemorni intensiv terapiya bo'limiga joylashtirishni talab qiladi. COVID-19 bilan bemorlarda kuzatiladigan keng klinik namoyon bo'lishlar xavf omillari sifatida yosh va jins kabi omillar bilan bog'liq. Diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, shuningdek immun tizimiga ta'sir qiluvchi kasalliklar yoki davolash usullari og'ir kasallik va o'lim xavfini eng yuqori darajada oshiradi [6, 8, 46–48]. Biroq, taxminan 80% barcha infeksiyalar ro'yxatga olinmagan, chunki bemorlar simptomsiz o'tadi yoki yengil simptomlarga ega [49]. Epidemiologik nuqtai nazardan, bu yashirin infeksiyalangan odamlar past virus yukiga ega bo'lishi mumkin, lekin virus chiqariladi va shu tariqa ular, klinik kasallik rivojlanadigan sezgirroq odamlarni yuqtirishi mumkin bo'lgan jim epidemiyalarni yaratishga yoki yordam berishga qodir [28, 50].

SARS-CoV-2 infeksiyasi odam organizmidagi mikro tomchilar bilan aloqada yoki infeksiyalangan muhitdagi virus zarralari bilan aloqada sodir bo'ladi. Virus bronxiollar va alveolyar joylarga yetganda, asosiy maqsadlar bronxlar epitelial hujaylari va II tur AAF2 alveolyar epitelial pnevmotsitlari bo'ladi. SARS-CoV infeksiyasi avtofagiyaning bloklash [51, 52], bazal membrananing qatlamlanishini va AAF2 ifodasini [20, 53] to'sqinlik qiladi, bu esa angiotenzin II'ning AT1aR retseptorlariga bog'lanishiga va o'tkir o'pka shikastlanishiga olib keladi [54]. Ta'kidlash joizki, infeksiyalangan hujayraning

dastlabki himoya mexanizmi I va III tur interferonlar ishlab chiqarishdir, va garchi koronaviruslar ularning antivirus ta'siriga sezgir bo'lsa-da, ular ishlab chiqarishni to'sqinlik qilishga qodir [16, 20, 52, 55]. Ko'p miqdordagi virionlarning chiqarilishi qo'shni maqsad hujaylarni shikastlanishiga va viremiyaga olib keladi va oxir-oqibat, AAF2 hujaylari ko'plab to'qimalarda keng tarqalganda Tizimli infeksiyaga olib keladi [43,44].

COVID-19 ning rivojlanishida muhim rol o'ynaydigan yana bir omil cytokine to'fonidir, bu organizmning kuchli yallig'lanish javobidir, bu esa keng ko'lamli to'qima zarariga va boshqa asoratlarga olib kelishi mumkin. Ushbu jarayon ba'zi bemorlarda juda og'ir yallig'lanishga olib keladi, bu esa nafas olish yetishmovchiligi, organ yetishmovchiligi va o'lim bilan yakunlanishi mumkin [56, 57]. Yallig'lanish mediatorlari sifatida tanilgan cytokinlar, jumladan interleukin-6 (IL-6), alfa o'sma nekrozi omili (alfa-O'NO) va interleukin-1beta (IL-1b) kabi molekulalar juda muhimdir. Ushbu molekulalar yuqori darajada ifodalanganida, ular immun tizimini haddan tashqari faollashtiradi va keng ko'lamli hujayra shikastlanishiga olib kelishi mumkin, bu esa tibbiy davolashni yanada murakkablashtiradi.

Shuningdek, COVID-19 ning og'ir kechishini prognoz qilishda yuqori qon zardobi biomarkerlari, jumladan S-reaktiv oqsil (SRO), d-dimer, ferritin va laktat dehidrogenaza (LDG) darajalarining ko'tarilishi kuzatiladi. Ushbu ko'rsatkichlar organizmning yallig'lanish va tromboz holatlariga javobini aks ettiradi va ularning yuqori darajalari o'pka tromboemboliyasi, yurak-qon tomir muammolari va hattoki o'lim xavfini oshiradi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarni boshqarishda ushbu ko'rsatkichlarni nazorat qilish, kasallikning og'irligini baholash va potentsial asoratlarni oldini olishda juda muhimdir.

1.3 COVID-19da tug'ma immunitet xususiyatlari

Virusli infeksiyalar davrida, viruslar mezbon hujayralarga kirgandan keyin, ular TLR7 va TLR8 kabi bir zanjirli RNA viruslari uchun, RIG-I-singari (RLR) va NLR kabi tasvirni tan olish retseptorlari (PRR) orqali tan olinadi. Epiteliyal hujayralar ham mahalliy tug'ma immunitet javoblarini ifodalaydigan hujayralar, masalan, alveolyar makrofaglar [23] orqali ifodalanadi. PRR ligandlari bilan bog'langanda, ular adaptiv oqsillarni jalb qiladi, bu esa interferonni tartibga soluvchi omil, NF- κ B va AP-1 kabi asosiy transkripsiya omillarini faollashtiradi, bu esa I va III turdagi interferonlar hamda turli xemokinlarni ishlab chiqarishga olib keladi [56]. Bu xemokinlar ko'proq tug'ma immunitet hujaylarini (polimorfonuklear leykotsitlar, monotsitlar, NK-hujayralar, dendrit hujayralar [DX]) jalb qiladi, ular o'z navbatida MIG, IP-10 va MCP-1 kabi xemokinlarni ishlab chiqaradi, bu esa virus antigenlarini tan olishga qodir limfotsitlarni jalb qiladi [20, 22]. SARS-CoV-2 infeksiyasining dastlabki bosqichlari va boshqa koronaviruslar bilan solishtirganda uning keyingi immunitet va yallig'lanish reaksiyalariga ta'siri haqida so'nggi maqolalar mavjud. Chu va boshqalar [57] in vitro odam o'pkasining namunalarida SARS-CoV va SARS-CoV-2 infeksiyasini solishtirib ko'rsatdilar, har ikkala virus ham I va II tur pnevmotsitlarni va alveolyar makrofaglarni bir xil darajada zararlay oladi, ammo SARS-CoV-2 o'pka to'qimalarida ko'payish imkoniyatiga ega emasligi kuzatilgan. Qiziqarli tomoni shundaki, SARS-CoV IFN-I, IFN-II, III ifodasini kuchaytirsam, SARS-CoV-2 bu immunitet javoblaridan birortasini ham keltirib chiqarmadi, shuningdek boshqa sitokinlarni induktsiyalashda ham samarasiz ekanligi aniqlandi. Blanco-Melo va boshqalar [55] SARS-CoV, MERS-CoV, respirator-sintitsial virus (RSV), paragripp virusi 3 (HP1V3) va gripp A virusi (IAV) bilan solishtirganda SARS-CoV-2ning transkripsiya

javobini o'rganishdi. Natijalar SARS-CoV-2ning IFN-I va IFN-III javoblarini pasaytirishi va bir qancha yallig'lanishga moyil xemokinlar, IL-1B, IL-6, TNF va IL-1RA induktsiyasini sezilarli darajada oshirishini ko'rsatdi. Bu natijalar COVID-19 bilan bemorlarning qon serumidagi ushbu molekulalar darajasi oshganligi bilan tasdiqlandi. Umuman olganda, bu ma'lumotlar SARS-CoV-2ning boshqa koronaviruslardan farqli o'laroq, o'pka to'qimasida ko'payish qobiliyati, IFN-I va IFN-IIIga qarshi antiviral ta'sirdan qochish, tug'ma javoblarni faollashtirish va zarur sitokinlarni ishlab chiqarishni induktsiyalash qobiliyati bilan farqlanishini ko'rsatadi.

1.4 COVID-19da adaptiv immunitet xususiyatlari

Tug'ma va adaptiv immunitet javoblarini o'rtasidagi o'tish, SARS-CoV-2 infeksiyasining klinik rivojlanishi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Aynan shu kritik lahzada hali yaxshi o'rganilmagan immunitetni tartibga soluvchi hodisalar himoya immunitet javobini rivojlantirishga yoki yallig'lanish javobini kuchaytirishga olib keladi [18, 19, 58, 59]. Immunitet javobi T-hujayralariga bog'liq bo'lib, ular B-hujayralarga CD4 yordamida maxsus neytrallashuvchi antitanalar ishlab chiqarishga yordam beradi, shuningdek sitotoksik CD8 hujayralar infeksiyalangan hujayralarni yo'q qila oladi. COVID-19da kirib kelgan hujayralarning 80% CD8 ekani ta'kidlanishi kerak [16]. Boshqa tomondan, virus replikatsiyasini bostirish va infeksiyalangan hujayralarni yo'q qila olmaydigan disfunksional javob yallig'lanish javobini kuchaytirishi mumkin, bu esa sitokin bo'roni bilan Tizimli oqibatlarga olib kelishi mumkin, masalan, og'ir o'tkir respirator distress-sindromi (O'RDS) va tarqalgan intravaskulyar qon ivishi. SARS-CoV ning dastlabki infeksiya modelida Clay va boshqalar [60] virusning o'pkada 10-kunigacha ko'payishini, ammo ajablanarlisi, virus yo'q qilinganidan keyin o'pka yallig'lanishi yanada og'irroq

bo'lganligini, 14-kuni cho'qqisiga chiqqan va 28-kunigacha davom etganligini ko'rsatdilar. Bu natijalar virusga bog'liq dastlabki bosqichdan keyin virusdan mustaqil, immunitetga bog'liq bosqich kelishini va yallig'lanish komponentining oshishini ko'rsatadi. Virusdan mustaqil bosqich AAF2ni blokirovka qilish yoki to'qimalarga uzoq muddat ta'sir ko'rsatish natijasida yuzaga kelgan ikkilamchi yallig'lanish javobiga bog'liq avtoimmun voqea tufayli tushuntiriladi [20, 61].

T- va B-hujayralar, makrofaglar va dendrit hujayralar AAF2ni ifodalashmaydi, ammo ba'zi hisobotlar DX-SIGNALning SARS-CoV bilan dendrit hujayralarda trans-retseptor sifatida xizmat qilishi va ular infeksiyalanmagan bo'lsa ham, virusni boshqa sezgir hujayralarga yuqtirishi mumkinligini ko'rsatmoqda [22, 23, 62]. Yaqinda Vandakari va Wills [63] CD26, T-hujayralarini faollashtirishda ishtirok etuvchi aminopeptidaza, SARS-CoV-2 S oqsili bilan bog'lanishi va natijada T-hujayralarining samarasiz infeksiyalanishiga olib kelishi mumkinligini ma'lum qildilar; Wang va boshqalar [64] CD147, immunoglobulin super oilasiga mansub oqsil, ekstrasellyulyar matritsaning metallproteinazalarini induktsiyalashi va virusning mezbon hujayralarga kirib borishini osonlashtirishi mumkinligini ko'rsatdilar. Noaniq T-hujayra infeksiyasining ahamiyati hali aniq emas; ammo, bu limfopeniya, SARS, MERS va COVID-19 bilan bemorlarda kuzatilgan, bilan bog'liq bo'lishi mumkin degan taxmin bor. SARS-CoV-2 S oqsili T-hujayralarini faollashtiruvchi molekulalar, masalan CD26 va CD147 bilan bog'langanda, bu T-hujayralarining o'limiga olib kelishi mumkinligini ko'rsatadi. MERS-CoV T-hujayralarining apoptozini induktsiyalashini [23,66] va og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda T-hujayralar funktsional jihatdan tugab borayotganligiga oid dalillar mavjud [67].

1.5 COVID-19 pandemiyasi vaqtida oshqozon-ichak tizimining zararlanishi

Cheung va boshqalar tomonidan Gastroenterologiya jurnalida chop etilgan tizimli adabiyotlar sharhi va meta-tahlilga ko'ra, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda oshqozon-ichak simptomlarining tarqalishi taxminan 18% ni tashkil etadi [19]. Ushbu tadqiqot bir qator mamlakatlarda olib borilgan tadqiqot natijalarini birlashtirgan va COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda uchraydigan oshqozon-ichak tizimidagi patologik simptomlar haqida to'liq ma'lumot berib o'tgan.

Amerikaning Gastroenterologiya jurnalida chop etilgan Pan va boshqalar tomonidan olib borilgan boshqa tadqiqotga ko'ra, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarning 16,4% da oshqozon-ichak simptomlari kuzatilgan, bunda diareya eng ko'p uchraydigan simptom bo'lib, taxminan 12% bemorlarda kuzatilgan [24]. Ushbu tadqiqot ayrim bemorlar nafas olish simptomlari paydo bo'lishidan oldin oshqozon-ichak simptomlari, jumladan diareyani boshdan kechirishi mumkinligini ko'rsatdi, bu esa erta tashxis qo'yishni qiyinlashtiradi.

JAMA Network Open jurnalida chop etilgan Redd va boshqa tadqiqotchilar tomonidan olib borilgan tadqiqot natijalariga ko'ra, COVID-19 bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning taxminan 20% da bir yoki bir nechta oshqozon-ichak tizimida patologik o'zgarishlar simptomlari kuzatilgan [30]. Ushbu tadqiqot COVID-19ning og'ir shakllarida bemorlarda oshqozon-ichak ko'rinishlarining ahamiyatini ta'kidlab, oshqozon-ichak simptomlari va kasallikning og'irligi o'rtasidagi mumkin bo'lgan bog'liqlikni ko'rsatdi.

Oshqozon-ichak tizimi organlarida COVID-19 virusini ajratib olish bo'yicha, Xiao va boshqalar tomonidan olib borilgan gastroenterologiya

sohasidagi tadqiqotda, bemorlarning oshqozon-ichak simptomlari bo'lmagan holda ham fekal namunalarida SARS-CoV-2 borligi aniqlangan, bu esa virusning nafas olish yo'llariga qaraganda oshqozon-ichak yo'lida uzoqroq ajralib chiqishi mumkinligini ko'rsatadi [42]. Bu kashfiyot virusning uzatilishi va bardoshliligi tushunish uchun muhim ahamiyatga kasb etgan.

Muayyan raqamlar yangi tadqiqotlar paydo bo'lishi bilan o'zgarishi mumkin va pandemiyaning rivojlanayotgan tabiati hamda tadqiqot metodologiyalaridagi farqlar tufayli ro'yxatga olingan oshqozon-ichak simptomlarining tarqalishida o'zgarishlar kutiladi. COVID-19ning patologik jarayoni klinik spektri keng bo'lib simptomtsiz infeksiyalardan tortib yengil, o'rtacha og'ir va og'ir [$\sim 15\%$] ko'rinishdagi kasallik kechishi kuzatilishi mumkin. Og'ir bemorlar ko'pincha intensiv terapiya bo'limiga joylashtirishni talab qiladi chunki og'ir bemorlarning ko'pchiligi nafas tizimidagi og'ir asoratlar va o'tkir respirator distres sindromi ni boshidan kechiradi. COVID-19 bilan bemorlarda kuzatiladigan keng klinik ko'rinishlar xavf omillari, jumladan jins va yosh bilan bog'liqligi aniqlangan. Diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, shuningdek immunitet tizimiga ta'sir qiluvchi kasalliklar yoki davolash usullari bemorlar uchun o'lim xavfini oshiradigan muhim xavf omillari hisoblanadi [6, 8, 46–48]. Biroq, taxminan 80% barcha infeksiyalar ro'yxatga olinmagan, chunki bemorlarda kasallik hech qanday simptomtsiz yoki yengil simptomlar bilan kechadi [49]. Epidemiologik nuqtai nazardan, bu latent infeksiyalangan odamlar past virus yukiga ega bo'lishi mumkin, lekin ushbu bemorlar virus ajratib boshqa odamlar uchun xavfli hisoblanishadi. Shu tariqa, ushbu bemorlar jim epidemiyalarni yaratishga yoki ularga yordam berishga qodir bo'lishi mumkin, bu esa klinik jihatdan yaqqol belgilarga ega kasallik rivojlanish xavfi yuqori odamlarda yuqish xavfini kuchaytiradi [28, 50].

SARS-CoV-2 infeksiyasi odam tanasidagi mikro-tomchilar bilan aloqada yoki infeksiyalangan muhitda mavjud bo'lgan virus zarralari bilan aloqada sodir bo'ladi. Virus bronxiollar va alveolyar bo'shliqlarga yetganda, asosiy nishonlar bu bronxlarning epiteliy hujayralari va AAF2+ turdagi alveolyar epiteliya pnevmotsitlaridir. SARS-CoV infeksiyasi avtofagiyani bloklaydi [51, 52], bazal membranani ajratadi va AAF2 ishlab chiqarilishini [20, 53] pasaytiradi, bu esa angiotenzin II ni AT1aR retseptorlariga bog'lanishiga imkon beradi, bu esa o'tkir o'pka to'qimasining zararlanishiga olib keladi [54]. E'tiborga loyiq jihat shundaki, infeksiyalangan hujayraning dastlabki himoyasi interferonlar I va III turlarining ishlab chiqarilishi bo'lib, garchi koronaviruslar ularning antivirus ta'siriga sezgir bo'lsa ham, ularning ishlab chiqarilishini bostirishga qodir [16, 20, 52, 55]. Ko'plab virionlarning chiqarilishi qo'shni nishon hujayralarning zararlanishiga olib keladi va oxir-oqibatda viremiya va sistemali infeksiyaga, AAF2+ hujayralar ko'plab to'qimalarda keng tarqalishiga sabab bo'ladi.

SARS-CoV-2 infeksiyasi yuqishi odam tanasidagi mikro-tomchilar bilan aloqada yoki infeksiyalangan muhitda mavjud bo'lgan virus zarralari bilan aloqada sodir bo'ladi. Virus bronxiollar va alveolyar bo'shliqlarga yetganda, asosiy nishonlar bu bronxlarning epiteliy hujayralari va AAF2+ turdagi alveolyar epiteliya pnevmotsitlaridir [46]. SARS-CoV infeksiyasi avtofagiyani bloklaydi, bazal membranani ajratadi va AAF2 ishlab chiqarilishini pasaytiradi, bu esa angiotenzin II ni AT1aR retseptorlariga bog'lanishiga imkon beradi, bu esa o'tkir o'pka to'qimasining zararlanishiga olib keladi. E'tiborga loyiq jihat shundaki, infeksiyalangan hujayraning dastlabki himoyasi interferonlar I va III turlarining ishlab chiqarilishi bo'lib, garchi koronaviruslar ularning antivirus ta'siriga sezgir bo'lsa ham, ularning ishlab chiqarilishini bostirishga qodir.

Ko‘plab virionlarning chiqarilishi qo‘shni nishon hujayralarning zararlanishiga olib keladi va oxir-oqibatda viremiya va sistemali infektsiyaga, AAF2+ hujayralar ko‘plab to‘qimalarda keng tarqalishiga sabab bo‘ladi [32,41,57].

Bu jarayonlar COVID-19 bilan bog‘liq o‘pka zararlanishining keng tarqalganligini va ba’zi hollarda og‘ir yallig‘lanish reaksiyalari va immunitet tizimining haddan tashqari faollashuvini ko‘rsatadi, bu holatlar o‘tkir respirator distress sindromi (ARDS) kabi jiddiy asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin. Shunday qilib, SARS-CoV-2 infektsiyasining klinik kechimini tushunishda immun javobning roli juda muhimdir [16,33,54].

Shuningdek, COVID-19 infektsiyasiga qarshi immunitet javoblarining turli xil shakllari mavjud bo‘lib, ular bemorlarning sog‘ayish darajasiga ta’sir qiladi. Immunitet tizimining samarali javobi virusning tarqalishini tezda cheklashi mumkin, biroq ba’zi hollarda immunitet tizimining haddan tashqari faollashuvi, masalan tsitokin bo‘roni kabi, bemorlarning ahvolini yanada yomonlashtirishi mumkin. Bu immunitet tizimining murakkab javoblarini optimallashtirish va tartibga solish COVID-19’ga qarshi samarali terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda asosiy o‘rin tutadi [43,67,86].

O‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, COVID-19’ga qarshi samarali vaktsinatsiya dasturlari va davolash strategiyalari pandemiya bilan kurashishda hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Bu strategiyalar, shuningdek, kelajakdagi potentsial pandemiyalarga tayyorgarlik ko‘rishda muhim ahamiyat kasb etadi, chunki ular virusning tarqalishini tezda cheklash va aholi orasida immunitet hosil qilish imkonini beradi [19,20,88].

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti va boshqa xalqaro tashkilotlar tomonidan olib borilayotgan sa’y-harakatlar pandemiyaga javob berishda global

hamkorlik va koordinatsiyani yaxshilashga qaratilgan. Bu global yondashuv, shuningdek, sog'liqni saqlash tizimlarini mustahkamlash, epidemiologik nazoratni kuchaytirish va aholi orasida kasallikka qarshi chora-tadbirlar samaradorligini oshirishga yordam beradi [12,35].

1.6 COVID-19 pandemiyasi vaqtida oshqozon-ichak tizimining zararlanish xususiyatlari

Tug'ma va ortirilgan immunitet infeksiyaga qarshi javoblarining o'rtasidagi bog'liqlik, SARS-CoV-2 infeksiyasining klinik rivojlanishida hal qiluvchi ahamiyatga ega. Aynan shu kritik lahzada hali yaxshi o'rganilmagan immunitetni tartibga soluvchi voqealar himoya immunitet javobini rivojlantirishga yoki yallig'lanish javobini kuchaytirishga olib keladi [18, 19, 58, 59]. Immunitet javobi T-hujayralarga bog'liq bo'lib, ular CD4, B-hujayralariga maxsus neytrallashtiruvchi antitanalarni ishlab chiqarishga yordam beradi, shuningdek sitotoksik CD8 hujayralar infeksiyalangan hujayralarni yo'q qilishga qodir. Ta'kidlash joizki, COVID-19 da kiruvchi hujayralarning 80% bu CD8 hujayralaridir [16]. Aksincha, virus replikatsiyasini to'xtata olmaydigan va infeksiyalangan hujayralarni yo'q qila olmaydigan disfunktsional javob yallig'lanish javobini kuchaytirishi mumkin, bu esa sitokin bo'roni bilan birga sistemali oqibatlarga olib keladi, jumladan og'ir o'tkir respirator distress sindromi (O'RD) va disseminatsiyalangan intravaskulyar koagulyatsiya shular jumlasidandir. SARS-CoV birinchi infeksiya modelida Clay va boshq. tadqiqotchilar [60] virusning o'pkada 10-kun davomida replikatsiya qilishini, lekin ajablanarlisi, virus yo'q qilinganidan keyin o'pka yallig'lanishi yanada og'irlashib, 14-kunida cho'qqiga chiqqanligi va 28-kungacha davom etganini yaqqol ko'rsatib berdilar. Ushbu natijalar virusga bog'liq bo'lgan dastlabki

bosqichdan keyin virusdan mustaqil, immunitetga bog'liq bosqich kelib chiqishi va yallig'lanish komponentining oshishini ko'rsatadi. Virusdan mustaqil bosqich AAF2ning bloklanishi yoki to'qimalarga uzoq muddatli ta'sir natijasida kelib chiqadigan ikkilamchi yallig'lanish reaksiyasi sababli autoimmunitet hodisasi bilan izohlanishi mumkin [20, 61]. Hali ham COVID-19 bilan shunga o'xshash ikki bosqichli kurs sodir bo'lishi noma'lum.

Garchi T- va B-hujayralar, makrofaglar va DC (dendritik hujayralar) AAF2ni ifodalashmasa-da, ba'zi ma'lumotlar DX-SIGNALning DC uchun SARS-CoV trans-retseptori sifatida xizmat qilishi va ular infektsiyalanmagan bo'lsa ham virusni boshqa sezgir hujayralarga o'tkazishi mumkinligini ko'rsatadi [22, 23, 62]. Yaqinda Vandakari va Wills [63] tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, CD26, T-hujayralarini faollashtiruvchi aminopeptidaza, SARS-CoV-2ning S oqsili bilan bog'lanishi natijasida T-hujayralarining samarasiz infektsiyalanishiga olib kelishi aytib o'tilgan edi. Shu bilan bir qatorda, Wang va boshq. [64] tadqiqotchilar CD147, immunoglobulin superoilasiga mansub oqsil bo'lib, ekstratsellyulyar matritsada metalloproteinazalarni induktsiyalaydi, SI domeni bilan bog'lanadi va virusning hujayra-me'morlarga kirishini osonlashtiradi deb xulosa qilishgan. T-hujayralarining ahamiyati noma'lum, biroq, bu SARS, MERS va COVID-19 bilan bemorlarda kuzatilgan limfopeniya bilan bog'liq bo'lishi mumkin deb taxmin qilinmoqda. SARS-CoV-2ning S oqsili T-hujayralarini faollashtiruvchi molekulalar, masalan CD26 va CD147 bilan bog'lanishi, T-hujayralarining o'limiga olib kelishi mumkin bo'lgan samarasiz infektsiyalanishni taklif qiladi. MERS-CoV T-hujayralarining apoptozini induktsiyalashini [23,66] va og'ir COVID-19 holatidagi bemorlarda T-hujayralarining funksional jihatdan toliqib qolishiga oid dalillar mavjud [67].

Ko'p miqdordagi ma'lumotlar S oqsiliga qarshi antitanalar, asosan AAF2+ hujayralarga virusning birikishini blokirovka qilishini tasdiqlaydi [33, 41, 68, 69]. Ammo hali ham turli virus oqsillariga qarshi antitalarning ahamiyati va boshqa keng tarqalgan alfa- va beta-koronaviruslarga qarshi antitalarning o'zaro ta'siri haqida ko'plab savollar qolmoqda, garchi asosan beta-koronaviruslar bilan o'zaro ta'sir bo'lishi ko'rinadi [61, 70], ayniqsa SARS-CoV va SARS-CoV-2 o'rtasida, ularning SI da 90% umumiy aminokislota ketma-ketligi mavjud [31]. Biroq, bu boshqa antigenlar bilan ham sodir bo'lishi mumkin, masalan, Britaniya Kolumbiyasidagi, Kanadada HCoV-OC43 epidemiyasi paytida anti-N antitalari SARS-CoV bilan o'zaro ta'sir qilganligi aniqlangan [71]. Shu munosabat bilan, SARS va MERS epidemiyalaridan omon qolganlar SARS-CoV-2 virusi bilan yuqtirilganmi va agar ha, ularning klinik va immunologik xulqi qanday bo'lganligi haqida ma'lumot yo'qligi qiziq.

IgM va IgA antitalari simptomlar paydo bo'lganidan keyin birinchi haftada aniqlanishi mumkin, IgG esa simptomlar paydo bo'lganidan keyin 14 kun ichida aniqlanadi [61, 70, 72]; biroq, COVID-19 pandemiyasi boshlanganidan beri vaqt juda qisqa bo'lganligi sababli, ushbu bloklovchi antitalarning himoya darajalari qancha vaqt saqlanib qolishi noma'lum. Ammo atipik pnevmoniyadan omon qolganlar kogortasida 6 yil davomida Tan va boshq. [73] tomonidan kuzatilgan, 23 bemorning 21 tasida SARS-CoV ga qarshi aniqlanmaydigan antitanalar topilgan va ularning hech birida xotira B-hujayralari bo'lmagan. Ammo, SARSdan keyin omon qolganlarning 14 tasida [60,9%] xotira T-hujayralari mavjud bo'lganligi kuzatilgan edi. COVID-19 uchun serologik testlarning diagnostik qiymati hali to'liq belgilanmagan bo'lsa-da [70, 74-76], SARS-CoV-2ga qarshi turli antigenlarga qarshi antitanalar o'rganilayotgan turli populyatsiyalar va vaqt davomida muhim bo'lar edi, chunki

bu transmissiya dinamikasini va serologik tarqalishni tushunishga yordam beradi. Bu esa pandemiya davrida jamoaviy immunitet ko'rsatkichi hisoblanadi. Shuningdek, COVID-19dan keyin omon qolganlar kogortasida antitanalar titrlarini qayta-qayta o'lchash muhim hisoblanadi. Chunki bu immunitet xotirasining qancha vaqt faol qolishini va SARS-CoV-2 yoki boshqa koronavirus epidemiylarining qayta paydo bo'lishiga ta'sirini aniqlashga yordam beradi.

COVID-19 tufayli oshqozon-ichak tizimi (OIT) patologiyalarining patogenezi virusning kirib borishi, immun javobi va infektsiyaning sistemali ta'sirlari kabi murakkab o'zaro ta'sirlarni o'z ichiga oladi. COVID-19 uchun javobgar bo'lgan SARS-CoV-2 virusi turli tadqiqotlar natijasida aniqlangan bir qancha mexanizmlar orqali OITga ta'sir qiladi.

Virusning kirib borishi va to'g'ridan-to'g'ri virus ta'sirlari. SARS-CoV-2 virusi inson hujayralariga kirish uchun angiotenzinni aylantiruvchi ferment 2 (AAF2) retseptorini bog'lash orqali kiradi, bu retseptor nafaqat nafas olish yo'llarida, balki ayniqsa ichakning ingichka bo'lagi enterotsitlarida yuqori darajada ifodalanadi [16,29]. Ushbu bog'lanish virusning OIT hujayralariga kirib, to'g'ridan-to'g'ri hujayra zarariga olib kelishini osonlashtiradi. Zhang va boshqalar tomonidan olib borilgan gastroenterologiya sohasidagi tadqiqot OIT to'qimalarida virus RNKsining mavjudligini tasdiqlab, ushbu hujayralarning to'g'ridan-to'g'ri virus infektsiyasini ko'rsatgan [38].

Immun javobi va yallig'lanish: Virus OIT hujayralarini infektsiyalaganidan so'ng, immun javobni boshlaydi. Immun tizimining virusga qarshi kurashishga urinishi OITda yallig'lanishga olib kelishi mumkin. Zuo va boshqalar tomonidan Lancet Gastroenterology & Hepatology jurnalida chop

etilgan tadqiqot, COVID-19 bilan bog'liq GI simptomlarida immun javobning rolini ta'kidlagan [43]. Sitokin bo'roni, ortiqcha yallig'lanuvchi sitokinlarning ishlab chiqarilishi bilan belgilanadi va bu OITdagi yallig'lanish va zararni yanada kuchaytirishi mumkin, bu haqda Mehta va boshqalar Infeksiya jurnalida muhokama qilishgan [57].

Oshqozon-ichak simptomlari. To'g'ridan-to'g'ri virus ta'siri va immun vositachiligidagi yallig'lanish turli GI simptomlarini, jumladan diareya, ko'ngil aynishi, qusish va qorin og'rig'ini keltirib chiqarishi mumkin. Amerika Gastroenterologiya Jurnalida Pan va boshqalar tomonidan chop etilgan tadqiqot, COVID-19 bilan bemorlarda diareyaning eng ko'p uchraydigan OIT simptomi ekanligini ko'rsatgan [6].

Tizimli ta'sirlar va mikrobiom o'zgarishlari. COVID-19 shuningdek sistemali ta'sirlarni keltirib chiqarishi mumkin, bu bilvosita OIT sog'lig'iga ta'sir qiladi. COVID-19 bilan bemorlarda ichak mikrobiomasining buzilishlari kuzatilgan. Gu va boshqalar tomonidan olib borilgan gastroenterologiya sohasidagi tadqiqot, COVID-19 bilan bemorlarning ichak mikrobiotasida sezilarli o'zgarishlarni qayd etgan, bu GI simptomlarining paydo bo'lishiga yordam berishi mumkin [72].

Mavjud OIT kasalliklarining ta'siri. Mavjud OIT kasalliklari bo'lgan bemorlar COVID-19 bilan infeksiyalanganida simptomlarning kuchayishini boshdan kechirishi mumkin. Mao va boshqalar tomonidan Clinical Gastroenterology Journal da chop etilgan maqolada, mavjud sharoitlar, masalan yallig'lanuvchi ichak kasalliklari (YIK), COVID-19ning OITdagi og'irligiga qanday ta'sir qilishi muhokama qilingan [8].

COVID-19 sababli oshqozon-ichak tizimi patologiyalarining patogenezi bir qator omillarni, jumladan to'g'ridan-to'g'ri virus ta'sirini, immun javoblarni, sistemali omillar va ichak mikrobiomasiga potentsial ta'sirni o'z ichiga oladi. Ushbu mexanizmlarni tushunish COVID-19 bilan bemorlarda oshqozon-ichak simptomlarini davolash uchun nishonli terapiyalar ishlab chiqish uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Qayd etish kerakki, SARS-CoV-2 virusi nafas yo'llarining shilliq qavatiga kirib boradi va garchi SLGA shilliq qavatini himoya qilishning asosiy vositasi bo'lsa ham, COVID-19 da sekretor immunoglobulin A [SLGA] roliga kam e'tibor berilgan. Bundan tashqari, bir nechta COVID-19 tadqiqotlari SARS-CoV-2ga qarshi qon zardob IgA mavjudligini ko'rsatgan [70, 77–79], va SARSga qarshi sublingval yoki intranazal vaktsinalar bo'yicha preklinik tadqiqotlar bronxoalveolyar lavajda neytrallashuvchi IgA mavjudligini tasdiqlagan [80–82]. Ushbu ma'lumotlar COVID-19 bilan bemorlarning sekretlarida SLGA mavjudligini o'rganish va uning nafas yo'llarining shilliq qavatida potentsial antiviral neytrallashuvchi faollikni aniqlash ahamiyatini tasdiqlaydi [83]. Ko'plab klinik olimlar va tadqiqotchilar uchun tashvish uyg'otadigan hodisa "antitelga bog'liq kuchayish" (ADE) bo'lib, u koronavirus infeksiyalarining og'irligiga bog'liq bo'lishi mumkin va yangi vaktsinalar ishlab chiqishda qiyinchiliklarni keltirib chiqarishi mumkin [84–86].

Ho va boshqalar [87] atipik pnevmoniya bilan bemorlarda antitel javobini o'rganib, og'ir klinik kechishga ega bemorlarda antitel javoblari erta va yuqori bo'lganini va o'tkir bosqichdagi dastlabki bemorlarda SARSga tegishli bo'lmagan koronaviruslar bilan o'zaro ta'sir qiluvchi antitellarning mavjud bo'lishi mumkinligini taxmin qilishgan. Jaime va boshqalar [88] hamda Yip va boshqalar [89] anti-S antitellarining infeksiyani kuchaytirishini, virusni sezgir hujayralarga kirishini inhibe qilish orqali ko'rsatib, IgG Fc-reseptor-II-ijobiy

[FsiRII+] hujayralari, masalan B-hujayralari va makrofaglar bilan bog'lanish orqali isbotlaganlar. Shunday qilib, FsiRII bilan membranalaridagi mononuklear fagotsitlarga bog'langan anti-S antitellar IgG, MERS-CoV uchun yaqinda ko'rsatilganidek, virusning an'anaviy virus reseptorlarining yo'llari orqali virusning kirib borishini kuchaytiradi, bu esa ushbu hujayralarni faollashtiradi va yallig'lanuvchi tsitokinlarning ishlab chiqarilishini induksiya qiladi.

COVID-19 sababli OIT belgilarini aniqlash bilan bog'liq muammolar

COVID-19 bilan bog'liq gastrointestinal belgilar va boshqa keng tarqalgan gastrointestinal kasalliklar o'rtasidagi belgilar mos kelishi muhim diagnostik qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Diareya, qorin og'rig'i, ko'ngil aynishi va qusish kabi simptomlar ko'p uchraydigan turli OIT sharoitlarida, jumladan gastroenterit, yallig'lanishli ichak kasalligi va hatto irritabl ichak sindromida kuzatiladi. Ushbu simptomlarning umumiy xarakteri COVID-19 ning dastlabki noto'g'ri tashxis qo'yilishiga yoki kechikib tashxis qo'yilishiga olib kelishi mumkin, bu esa davolash natijalariga va bemorlarni boshqarishga ta'sir qiladi.

Simptomlarning Umumiy Tabiati: OIT belgilarining keng tarqalganligi tufayli, shifokorlar COVID-19 ni boshqa OIT kasalliklari bilan adashtirib yuborishlari mumkin. Masalan, agar bemorda faqat qorin og'rig'i va diareya kuzatilsa, bu holatlar ko'pincha virusli gastroenterit yoki boshqa yuqumli holatlar bilan chalkashtirilishi mumkin.

Diagnostik Usullar: COVID-19 ning OIT belgilarini aniqlashda ishlatiladigan standart diagnostik vositalar PCR sinovi, kompyuter tomografiyasi (KT) va najas sinovlarini o'z ichiga oladi. Biroq, ushbu testlar

faqat virusning mavjudligini ko'rsatib, simptomlarning sababini aniq belgilay olmaydi.

Kechikish va Davolashning Ta'siri: GI simptomlari bilan COVID-19 ni kech tashxislash bemorlarni to'g'ri va o'z vaqtida davolash imkoniyatlarini cheklaydi. Bundan tashqari, COVID-19 bilan bog'liq OIT belgilarining kech aniqlanishi infeksiyaning tarqalishiga hissa qo'shishi mumkin, chunki dastlabki bosqichlarda virusning yuqishi ehtimoli ko'proq.

Shu sababli, COVID-19 ni boshqa OIT kasalliklardan samarali farqlash uchun aniq diagnostik strategiyalarni ishlab chiqish va qo'llash zarur, bu esa pandemiya davrida bemorlarni yanada yaxshi boshqarish imkonini beradi.

1.7 COVID-19 immunitet javobi va oshqozon-ichak tizimiga ta'siri

COVID-19 pandemiyasi davomida tug'ma va ortirilgan immunitetning infeksiyaga qarshi javoblarining o'zaro bog'liqligi SARS-CoV-2 infeksiyasining klinik rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Aynan shu kritik lahzada, hali yaxshi o'rganilmagan immunitetni tartibga soluvchi voqealar, himoya immunitet javobini rivojlantirishga yoki yallig'lanish javobini kuchaytirishga olib kelishi mumkin. Bu immunitet javoblari T-hujayralarga bog'liq bo'lib, ular CD4 va B-hujayralariga maxsus neytrallashtiruvchi antitanalarni ishlab chiqarishga yordam beradi va sitotoksik CD8 hujayralar esa infeksiyalangan hujayralarni yo'q qilishga qodir [70-77].

COVID-19 da kiruvchi hujayralarning 80% ini CD8 hujayralar tashkil qiladi. Biroq, virus replikatsiyasini to'xtata olmaydigan va infeksiyalangan hujayralarni yo'q qila olmaydigan disfunksional javob yallig'lanish javobini kuchaytirishi mumkin, bu esa sitokin bo'roni bilan birga sistemali oqibatlarga

olib keladi. Bular orasida og'ir o'tkir respirator distress sindromi (O'RD) va disseminatsiyalangan intravaskulyar koagulyatsiya kiradi [80-82].

SARS-CoV infektsiyasi modelida olib borilgan tadqiqotlar, virusning o'pkada 10 kun davomida replikatsiya qilishini, virus yo'q qilinganidan keyin esa o'pka yallig'lanishining yanada og'irlashib, 14-kunida cho'qqiga chiqqanligi va 28-kungacha davom etganligini ko'rsatgan. Bu natijalar virusga bog'liq bo'lgan dastlabki bosqichdan keyin virusdan mustaqil, immunitetga bog'liq bosqich kelib chiqishi va yallig'lanish komponentining oshishini ko'rsatadi [37,77,84].

T- va B-hujayralar, makrofaglar va dendritik hujayralar (DC) AAF2ni ifodalashmasa-da, DX-SIGNALning DC uchun SARS-CoV trans-retseptori sifatida xizmat qilishi va ular infektsiyalanmagan bo'lsa ham virusni boshqa sezgir hujayralarga o'tkazishi mumkinligi haqida ma'lumotlar mavjud. Yaqinda olib borilgan tadqiqotlarda, T-hujayralarini faollashtiruvchi aminopeptidaza - CD26, SARS-CoV-2ning S oqsili bilan bog'lanishi natijasida T-hujayralarining samarasiz infektsiyalanishiga olib kelganligi aytib o'tilgan [82-85].

S oqsiliga qarshi antitanalar, asosan AAF2+ hujayralarga virusning birikishini bloklashini tasdiqlaydi. Biroq, turli virus oqsillariga qarshi antitanalarning ahamiyati va boshqa keng tarqalgan alfa- va beta-koronaviruslarga qarshi antitanalarning o'zaro ta'siri haqida hali ko'plab savollar mavjud. IgM va IgA antitanalari simptomlar paydo bo'lganidan keyin birinchi haftada aniqlanishi mumkin, IgG esa simptomlar paydo bo'lganidan keyin 14 kun ichida aniqlanadi; ammo, COVID-19 pandemiyasi boshlanganidan beri vaqt juda qisqa bo'lganligi sababli, ushbu bloklovchi antitanalarning himoya darajalari qancha vaqt saqlanib qolishi noma'lum [77,79,87].

COVID-19 tufayli oshqozon-ichak tizimi (OIT) patologiyalarining patogenezi virusning kirib borishi, immun javobi va infektsiyalarning sistemali ta'sirlari kabi murakkab o'zaro ta'sirlarni o'z ichiga oladi. Bu tahlil immunitet xotirasining qancha vaqt faol qolishini va SARS-CoV-2 yoki boshqa koronavirus epidemiylarining qayta paydo bo'lishiga ta'sirini aniqlashga yordam beradi. Bu immunitet xotirasining qancha vaqt faol qolishini va SARS-CoV-2 yoki boshqa koronavirus epidemiylarining qayta paydo bo'lishiga ta'sirini aniqlashda muhimdir [72,75,79].

Ushbu o'zaro ta'sirlar tufayli, COVID-19 uchun javobgar SARS-CoV-2 virusining turli tadqiqotlar natijasida aniqlangan bir qancha mexanizmlari orqali Oshqozon-Ichak Tizimiga (OIT) ta'siri o'rganilgan. Virusning inson hujayralariga kirishi, ayniqsa angiotenzinni aylantiruvchi ferment 2 (AAF2) retseptori orqali, uning keng tarqalishini va hujayralar ichida faollashuvini ta'minlaydi. AAF2 retseptori nafaqat nafas olish yo'llarida, balki ayniqsa ichakning ingichka bo'lagi enterotsitlarida yuqori darajada ifodalanadi, bu esa virusning OIT hujayralariga kirib, to'g'ridan-to'g'ri hujayra zarariga olib kelishini osonlashtiradi [83-86].

Zhang va boshqalar tomonidan olib borilgan gastroenterologiya sohasidagi tadqiqot OIT to'qimalarida virus RNKsining mavjudligini tasdiqlab, ushbu hujayralarning to'g'ridan-to'g'ri virus infektsiyasini ko'rsatgan. Buning natijasida, OITda virusga qarshi immun javob boshlanadi. Immun tizimining virusga qarshi kurashishga urinishi OITda yallig'lanishga olib kelishi mumkin. Lancet Gastroenterology & Hepatology jurnalida chop etilgan Zuo va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqot, COVID-19 bilan bog'liq GI simptomlarida immun javobning rolini ta'kidlagan. Bu tadqiqotda ortiqcha yallig'lanuvchi

sitokinlarning ishlab chiqarilishi, sitokin bo'roni tufayli yallig'lanish va zararni yanada kuchaytirishi mumkinligi muhokama qilingan [79,86,89] .

Amerika Gastroenterologiya Jurnalida chop etilgan Pan va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqot, COVID-19 bilan bemorlarda diareyaning eng ko'p uchraydigan OIT simptomi ekanligini ko'rsatgan. Boshqa GI simptomlari orasida ko'ngil aynishi, qusish va qorin og'rig'i ham kuzatiladi. Bu simptomlar, ayniqsa, bemorlarning hayot sifatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi va tez va samarali tibbiy aralashuvni talab qiladi.

COVID-19 bilan bemorlarda ichak mikrobiomasining buzilishlari kuzatilgan, bu ham o'z navbatida OIT sog'lig'iga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Gu va boshqalar tomonidan olib borilgan gastroenterologiya sohasidagi tadqiqotda, COVID-19 bilan bemorlarning ichak mikrobiotasida sezilarli o'zgarishlar kuzatilgan, bu simptomlarning paydo bo'lishiga yordam berishi mumkin [89-92].

Shuningdek, mavjud OIT kasalliklari bo'lgan bemorlar COVID-19 bilan infeksiyalanganida simptomlarning kuchayishini boshdan kechirishi mumkin. Clinical Gastroenterology Journal da chop etilgan Mao va boshqalar tomonidan olib borilgan maqolada, mavjud sharoitlar, masalan ichak yallig'lanish kasalliklari (IYK), COVID-19ning OITdagi og'irligiga qanday ta'sir qilishi muhokama qilingan. Bu bemorlar uchun alohida e'tibor va moslashuvchan davolash strategiyalari zarurligini ko'rsatadi.

1.8 COVID-19 patogenezida antitanalar roli

Ko'plab ma'lumotlar shuni tasdiqlaydiki, ayniqsa S-oqsili antitanalari, virusning AAF2+ sezgir hujayralarga birikishini bloklaydi [33, 41, 68, 69]. Ammo turli virus oqsillariga qarshi antitanalarning ahamiyati va boshqa keng

tarqalgan alfa- va beta-koronaviruslarga qarshi antitanalarning xoch reaktivligi haqida ko'plab savollar hali javobsiz qolmoqda, garchi xoch reaktivlik asosan beta-koronaviruslar bilan, ayniqsa SARS-CoV va SARS-CoV-2 o'rtasida sodir bo'ladi, ularning SI da 90% umumiy aminokislota ketma-ketligi mavjud [61, 70]. Biroq, boshqa antigenlar bilan ham sodir bo'lishi mumkin, masalan, Kanadaning Britaniya Kolumbiyasida HCoV-OC43 tarqalganda, anti-N antitanalari SARS-CoV bilan hujayra reaktiv bo'lganligi aniqlangan [71]. Shu munosabat bilan, SARS va MERS epidemiyalaridan omon qolganlar SARS-CoV-2 virusi bilan yuqtirilganmi yoki yo'qmi va agar ha bo'lsa, ularning klinik va immunologik xatti-harakati qanday bo'lganligi haqida ma'lumot yo'qligi qiziq.

IgM va IgA antitanalari belgilarning paydo bo'lishidan bir hafta o'tgach aniqlanishi mumkin, IgG esa belgilardan 14 kun o'tgach topiladi [61, 70, 72]; ammo, COVID-19 pandemiyasi boshlanganidan beri vaqt juda qisqa bo'lgani uchun, ushbu bloklovchi antitanalarning himoya darajalari qancha vaqt saqlanib qolishi noma'lum. Ammo atipik pnevmoniyadan keyin omon qolganlar guruhini 6 yil kuzatganidan so'ng, Tan va boshqalar [73] 23 bemorning 21 tasida SARS-CoVga qarshi aniqlanmaydigan antitana topilganini va ularning hech birida xotira B-hujayralari bo'lmaganini aniqladilar. SARSdan keyin omon qolganlarning 14 tasida (60.9%) xotira T-hujayralari mavjud edi. COVID-19ga qarshi serologik testlarning diagnostik qiymati hali to'liq belgilanmagan bo'lsa-da [70, 74-76], turli populatsiyalarda va turli vaqtlarda SARS-CoV-2ga qarshi antitana o'rganilishi, pandemiya davrida transmissiya dinamikasini va serologik tarqalishni tushunish uchun muhim bo'lar edi. Shuningdek, COVID-19dan keyin omon qolganlar kogortasida antitana titrlarini davomli o'lchash, immunitet xotirasining qancha vaqt faol qolishi va SARS-CoV-2 yoki boshqa koronavirus tarqalishlarining qayta paydo bo'lishiga ta'sirini aniqlash uchun juda muhimdir.

1.9 COVID-19da sekretor immunoglobulin A roli

Diqqatga sazovor jihati shundaki, SARS-CoV-2 organizmga nafas yo'llarining shilliq qavatidan kirib keladi va, garchi sIgA shilliq qavatni himoya qilishning asosi bo'lsa ham, COVID-19da sekretor immunoglobulin A (sIgA) roliga kam e'tibor beriladi. Shuningdek, bir nechta COVID-19 tadqiqotlari SARS-CoV-2ga qarshi serum IgA mavjudligini ko'rsatgan [70, 77–79], va SARSga qarshi sublingval yoki intranazal vaksinalar haqidagi preklinik tadqiqotlar bronxoalveolyar lavajda neytrallashuvchi IgA mavjudligini ko'rsatgan [80-82]. Bu ma'lumotlar COVID-19 bemorlarining sekretlarida sIgAning mavjudligini o'rganish va uning nafas yo'llarining shilliq qavatida mumkin bo'lgan antiviral neytrallashuvchi faolligini aniqlashning ahamiyatini tasdiqlaydi [83]. Ko'plab kliniklar va tadqiqotchilar uchun tashvish uyg'otuvchi hodisa "antitanalarga bog'liq kuchayish"dir, bu koronavirus infeksiyalarining og'irligiga bog'liq bo'lishi mumkin va yangi vaksinalarni ishlab chiqishda qiyinchiliklar tug'dirishi mumkin [84–86].

Ho va boshqalar [87] atipik pnevmoniyada antitana javobini o'rgangan va og'ir klinik kechishga ega bemorlarda antitana javoblari erta va kuchliroq bo'lganligini aniqlagan, bu esa o'tkir bosqichdagi erta bemorlarda SARSga tegishli bo'lmagan koronaviruslar bilan xoch reaktiv antitanalar bo'lishi mumkinligini taxmin qilishgan. Jaume va boshqalar [88] hamda Yip va boshqalar [89] anti-S antitanalari infeksiyani kuchaytiruvchi, virusning ruxsat etilgan hujayralarga kirib borishini inhibe qiluvchi, IgG Fc-reseptor-II-pozitiv (FcγRII+) hujayralari, masalan B-hujayralar va makrofaglar bilan bog'lanishini ko'rsatgan. Shunday qilib, FcγRII membranalari bilan bog'langan IgG anti-S antitanalari, MERS-CoV uchun yaqinda ko'rsatilganidek, virusning kanonik

virus reseptor yo'llari orqali kirib borishini kuchaytiradi, bu hujayralarni faollashtiradi va yallig'lanishga moyil sitokinlarning ishlab chiqarilishini induksiya qiladi [90].

1.9.1 COVID-19da klinik-immunologik o'zgarishlarning xususiyatlari

COVID-19ning immunopatogenezi tushunish uchun, bemorlarda paydo bo'ladigan immun javobning buzilishiga sabablarini tushunish muhimdir, bu ba'zan himoya javobini disfunktsional dasturga yo'naltirib, sitokinlarning bo'roni sindromiga olib keladi. Bu hodisalarni yaxshiroq tushunish turli bosqichlarga qarab differentsial terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqishga va prognoz qo'yuvchi hamda prognoz biomarkerlarini aniqlashga yordam beradi. Afsuski, infeksiyalangan asimptomatik shaxslarda immun javobini o'rganish bo'yicha yetarli tadqiqotlar mavjud emas, bu esa tabiiy sharoitda yuz beradigan himoya immun javobini yaxshiroq tasvirlash imkonini beradi. Shunday qilib, bu taqdimot o'rtacha og'ir va og'ir infeksiyalar hamda tuzalgan bemorlar bilan solishtirishga asoslanadi. O'rganilishi kerak bo'lgan yana bir jihat, kamroq virulent koronaviruslarning oldingi ta'siri bo'lib, ular yuqori virulent bilan kesishuvchi reaksiyaga ega. Bundan tashqari, ko'pchilik tadqiqotlar qon namunalaridan foydalaniladi, bu doimo zararlangan to'qimalarda sodir bo'ladigan voqealar bilan bog'liq emas. Baxtga qarshi, yaqinda bronxoalveolyar lavaj hujayralarini o'rganish bo'yicha bir necha tadqiqotlar e'lon qilindi, bu quyida muhokama qilinadi.

Immunologik nuqtai nazardan, COVID-19ning keng klinik spektri turli gipotezalarni faraz qilishga imkon beradi, ularning ba'zilari allaqachon tasdiqlangan, boshqalari esa qo'shimcha ma'lumotlar va tuzalgan bemorlarni uzoqroq kuzatishni talab qiladi. Turli natijalar COVID-19ning kasallik davrida ko'rsatiladi va har bir klinik bosqichda immun javobni tahlil qilish imkonini

beradi. Biroq, immun javob virusning ta'sir intensivligi va davomiyligi hamda virusning virulentligidagi o'zgarishlar kabi epidemiologik o'zgaruvchilar bilan bog'liq ekanligini ta'kidlash kerak, shuningdek, mezbon tomonidan genetik moyillik/qarshilik va infeksiya vaqtidagi sog'liq holati bilan ham bog'liq. O'zgaruvchilarning oxirgi qatoriga, jumladan, yosh va kuzatiladigan kasalliklar kiradi, bu to'g'ridan-to'g'ri immun tizimiga ta'sir qilishi mumkin [8,48].

Yuqori yuqumli bo'lishiga qaramay, SARS-COV-2 bilan zararlanganlarning barchasi kasallanmaydi [15]. Bu qarshilikning sabablari hozircha noma'lum. Kichik tasodifiy emlash pastki nafas yo'llariga etib bormasligi mumkin, bu erda sezgir maqsadli hujayralar aniqlanadi. Biroq, hozircha noma'lum genetik shartlar ham bu qarshilikni tushuntirishi mumkin. Bu borada SARS AAF2 polimorfizmi bilan bog'liq emas [91].

Bizning COVID-19 immunopatogenezi tushunishimizning asosiy tamoyili shundaki, asimptomatik va yengil infeksiyalarga chalingan bemorlar, hatto ba'zi o'rta og'ir infeksiyalarga chalingan bemorlar ham, og'ir kasallikka o'tmaydiganlar, himoya immun javobiga ega bo'lishi kerak. Bu javob virus replikatsiyasini bostirishi va minimal to'qima zarari va yengil yallig'lanish belgilari bilan zararlangan mezbon hujayralarni o'ldirishi kerak deagan xulosaga kelish mumkin. Adaptiv javob HLA-I va II CD8 va CD4 T-hujayralarga mos ravishda virus antigenini taqdim etish uchun genetik sharoitlarning mavjudligini nazarda tutadi. Bu kontekstda Grifoni va boshqalar. [92], bioinformatika yondashuvidan foydalanib, SARS-COV-2 uchun 241 epitop-nomzodni HLA-II allellar uchun va 628 epitopni I sinf allellar uchun, etnik mansubiyatidan qat'iy nazar, ko'proq tarqalgan HLA allellar bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini aniqladilar. SARS-COV [93]da ko'p miqdorda mavjud bo'lgan epitoplar SARS

HLA-antigenlari bilan mustahkam bog'liqlikning yo'qligini tushuntirishi mumkin [90–92].

1.9.2 COVID-19ning gistopatologik xususiyatlari va uning inson organizmiga ta'siri

COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda olingan gistopatologik ma'lumotlar SARS [92] va MERS bilan olingan ma'lumotlarga o'xshashdir. Xu va hamkasblari ikki tomonlama diffuz alveolyar zararlanishni hujayrali fibromiksoyd eksudat bilan, pnevmotsitlarning deskvamatsiyasi va gialin membranalarining hosil bo'lishi, ko'p yadroli sintsiyal hujayralar, atipik kattalashgan pnevmotsitlar bilan katta yadrolar, amfoteropilyar mononuklear yadrolar va protofil mononuklear granulyatsiyalarni tavsiflab berishgan. Zhang va boshqalar [47] ham diffuz alveolyar zararlanishni alveolyar epiteliyning denudatsiyasi, II turdagi pnevmotsitlarning reaktiv giperplaziyasi, intraalveolyar fibrinoz eksudati va yumshoq fibroz plomblari hamda yumshoq interstitsial fibroz va surunkali yallig'lanish infiltratsiyasi aloqador degan xulosalar kelib chiqqan. Bundan tashqari, ushbu mualliflar alveolyar epiteliyal hujayralarda, shu jumladan zararlangan, deskvamirovlangan alveolyar bo'shliq hujayralarida SARS-CoV-2 uchun anti-Rp3 NP yordamida virus mavjudligini ko'rsatgan, ammo uning mavjudligi qon tomirlarida va oraliq e'lonlarda juda past darajada aniqlangan. Umuman olganda, COVID-19dan o'lim holatlarida olingan gistopatologik ma'lumotlar, SARS-CoV-2ning pnevmotsitlarga to'g'ridan-to'g'ri sitopatik ta'siri bilan bir qatorda, kuchli yallig'lanish javobini va keng qamrovli o'pka shikastlanishini o'z ichiga olgan immunologik javob mavjudligini tasdiqlaydi [22].

COVID-19 korona shakliga o'xshash RNA-virusdir. Uning diametri taxminan 60-140 nm ni tashkil etadi. U bir tomonida chiqib turgan yassi yuzaga ega. U AAF2 bilan bog'lanishda kengroq interfeys va ko'proq aloqa nuqtalariga ega. U AAF2ning N-uchidagi spirali bilan yaxshiroq bog'lanishi va yuqori moslashuvchanlikka ega [13]. Yo'talish va aksirishda u nafas yo'llaridan havotomchi yo'li bilan yuqadi. Nafas olishda u burun tizimiga kirib, ko'payishni boshlaydi. AAF2 COVID-19 virusining asosiy reseptori hisoblanadi [14]. COVID-19ning sirtidagi shoxsimon oqsil AAF2 reseptori bilan bog'lanib, mezbon hujayraga kiradi. Bu jarayonda, virusning hujayraga kirib borishida mezbon hujayrada mavjud bo'lgan furin fermenti muhim rol o'ynaydi, bu SARS-CoVda mavjud emas [15]. Shundan so'ng, virus cheklangan tabiiy immunitet sharoitida tarqaladi va burun mazalaridan aniqlanishi mumkin. Keyin virus tarqalib, nafas yo'llariga etib boradi. U yerda u kuchli tabiiy immunitet bilan to'qnash keladi. Kasallikning ushbu bosqichida klinik ko'rinish namoyon bo'ladi va tabiiy sitokin javobi keyingi klinik kechishni bashorat qilishi mumkin [16]. Asosiy manba beta va lambda infeksiyalari virus bilan zararlangan epitelial hujayralardir [17]. Zararlangan bemorlarning 80%ida kasallik yengil shaklda kechadi va asosan yuqori va o'tkazuvchan nafas yo'llarida cheklanadi [18]. Ushbu odamlar uy sharoitida kuzatilishi va konservativ simptomatik davolanishi mumkin. Zararlangan bemorlarning taxminan 20%ida o'pka infiltratlari rivojlanadi, va ba'zilarida juda og'ir kasallik rivojlanadi [19]. Xitoy kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish markazining so'nggi epidemiologik tadqiqotiga ko'ra, og'ir COVID-19 shakli bo'lgan bemorlarning o'lim darajasi 49%ga yetishi mumkin [20]. Uxanda COVID-19 bilan 292 bemor testdan o'tkazildi. Lasso algoritmi bo'yicha yosh og'ir bemorlar uchun xavf omili bo'lib, yoshining 5 yilga oshishi bilan xavf 15,15%ga oshadi. COVID-19 bilan

kasallangan ko'pchilik bemorlar keksa yoshdagi, og'ir guruhga kiruvchi va yondosh kasalliklarga ega bemorlardir. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, gipertoniya, yomon sifatli yangi o'sishlar, ishemik yurak kasalligi va surunkali buyrak kasalligi og'ir guruhda yengil guruhga qaraganda ko'proq uchraydi. 145 og'ir holatdan 51 nafari vafot etdi, bu 34,69%ni tashkil etadi, kasallanganlarning 90,2% 60 yoshdan katta. Vafot etgan 51 bemordan 40tasida asosiy kasallik bor edi, bu 78,43 foizni tashkil etadi. So'nggi xabarlar shuni ko'rsatadiki, 60 yoshdan katta bemorlar va, ayniqsa, gipertoniya kabi yondosh kasalliklari bo'lganlar, SARS-CoV-2 infeksiyasidan og'ir kasallanish va o'lim xavfi omillaridir [21–23].

1.9.3 COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning immunologik profilining xususiyatlari

Og'ir COVID-19 infeksiyasi S-reaktiv oqsil (SRO), laktatdehidrogenaza (LDG), ferritin, D-dimer va IL-6 darajalarini oshiradi [2, 5, 6, 67], ularning barchasi SARS va MERS bilan bog'liq bo'lgan [20, 91]. Hujayra o'zgarishlari haqida gapirganda, ko'plab tadqiqotlar o'rtacha og'irlikdagi infeksiyalar mavjud bo'lsa-da, COVID-19ning og'ir kechishida limfopeniya yanada ko'proq kuzatilishini ko'rsatmoqda [17, 108] va asosan T-hujayralarni, jumladan CD4 ThL va Treg hujayralarni, lekin ayniqsa CD8 [17, 48] ni ta'sir qiladi. Bundan tashqari, og'ir COVID-19 holatlarida aylanuvchi naiv T-hujayralari soni ko'payadi, xotira T-hujayralari esa kamayadi [106]. Og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning CD8 hujayralari anormal funksiyani [CD8+ IFN- γ + GM-SSF+] va [Tim3+ Pd-1+] yoki [NKG2+ CD107a+ IFN- γ + grzB+] bilan bog'liq fenotiplarni ko'rsatdi [108].

Ushbu so'nggi fenotip NK-hujayralarida ham uchraydi. Qiziqarli jihati shundaki, IL-6 va IL-8 darajalari o'rtasida salbiy korrelatsiya aniqlangan bo'lib, bu NK va CD8⁺ hujayralarda perforin darajalari bilan ham salbiy bog'liq, shuningdek aylanuvchi mieloid supressor hujayralari [MDSS] darajasining oshishi bilan bog'liq [109]. CD4 hujayralari soni kamaygan bo'lsa-da, ular faollashuv belgilarini, masalan CD69, CD38, CD44 va HLA-DR, shu jumladan Th17 CD4⁺SSP6⁺ hujayralarini ifoda etgan [108]. NK-hujayralar soni ham o'rtacha va og'ir kasalliklarda kamayadi [107, 110]. Monositopeniya ham COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda, ayniqsa og'ir holatlarda kuzatiladi, lekin aylanuvchi monotsitlar asosan yallig'lanishga moyil CD14⁺ CD16⁺ subpopulyatsiyasini ifodalaydi [108].

COVID-19 kasalligida qon plazmasidagi sitokin va chemokin darajalari oshadi, bu jarayon og'ir infeksiyalarda ancha yuqorilash bilan, jumladan IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IP10, MIP1A va TNF alfa kabi omillarni o'z ichiga oladi. COVID-19da IL-6 darajasi doimiy ravishda yuqori bo'lib, bu hatto yomon prognoz va o'lim xavfi bilan bog'liq bo'lganligi uchun, IL-6 darajasini o'lchash ushbu bemorlarni kuzatish uchun yaxshi biomarker sifatida qaraladi [5, 17, 106, 109, 110].

Liu va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda Yevropada COVID-19 bilan kasallangan 60 nafar bemorning yarmi og'ir kasallik kechirgan va ularning yuqori IL-6 darajalariga ega bo'lgan. Og'ir kasallik holatlarida IL-6 darajalari yuqori bo'lib, bu ikki tomonlama interstitsial o'pka kasalligi va yuqori tanaga xos bo'lgan o'tkir yallig'lanish belgilari bilan bog'liq bo'lgan. Og'ir kasallikka chalingan 30 bemordan 25tasida klinik yaxshilanish va IL-6 darajasi ancha

pasayishi kuzatilgan, ammo qolgan uch bemorda kasallikning kuchayishi bilan darajalar yuqori qolgan [112].

Shuningdek, Kums va boshqalar tomonidan olib borilgan 10,798 xitoylik bemor ishtirok etgan 16 tadqiqotni o'z ichiga olgan metaanalizda, IL-6 darajalari va COVID-19ning og'irligi hamda tosilizumab davolash samaradorligi o'rtasidagi bog'liqlik ko'rsatilgan. Og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6 darajasi 2.9 barobar yuqori bo'lgan. Tosilizumab qabul qilgan 21 bemorda klinik yaxshilanish kuzatilgan, yon ta'sirlar yoki o'lim holatlari qayd etilmagan. Xu va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda esa, og'ir COVID-19 bilan kasallangan 20 bemor tosilizumab bilan davolanganida juda umidvor natijalar haqida xabar berilgan; barcha bemorlar bir necha kun ichida sezilarli darajada yaxshilangan [113].

Ushbu dissertatsiyaning kirish qismi COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning immunoterapevtik davolanishini yaxshilash uchun hujayrali va humoral immunitet markerlarini o'rganishning ahamiyatini belgilab beradi. Tadqiqot asosan COVID-19 infeksiyalari bilan bog'liq klinik, laboratoriya va funksional tananing javoblarini tushunishga qaratilgan bo'lib, limfotsitlarning immunofenotiplanishi va immunoglobulinlar IgA, IgM, IgG ning profilini o'rganishga alohida e'tibor qaratiladi. Maqsadlar aniq immunologik baholashlar orqali davolash usullarini takomillashtirish, kasallikning rivojlanishiga ta'sir qiluvchi asosiy xavf omillari va immun ko'rsatkichlarini o'rganish, shuningdek, ushbu immunologik tushunchalar asosida kasallikning borishini bashorat qiluvchi modelni ishlab chiqishdan iborat. Ushbu asoslar dissertatsiyaning keyingi bo'limlariga o'tish uchun zamin yaratadi, bu bo'limlar immun javoblarining mexanizmlarini, ularning klinik ahamiyatini va bemorlarning

natijalarini maqsadli immunoterapevtik strategiyalar orqali yaxshilash imkoniyatlarini chuqur o'rganadi. Ushbu kirish nafaqat tadqiqotning ahamiyatini ta'kidlaydi, balki immunologik parametrlar va ularning COVID-19 ning klinik kursi bilan bog'liqligini batafsil o'rganishga o'tish uchun aniq o'tishni ta'minlaydi va tadqiqotning keyingi qismlari uchun keng ko'lamli asos yaratadi.

TADQIQOT MATERIALI VA USULLARINING XUSUSIYATLARI

2.1 Tadqiqot materialining xususiyatlari

Ushbu retrospektiv kuzatuv tadqiqoti Samarkand Davlat Tibbiyot Universitetining 1-klinikasi, ichki kasalliklar bo'limi №1 da o'tkazilgan. Bemorlar COVID-19 sababli maxsus markazlarda, kliniklarda, shahar kasalaxonasida yotqizilgan va keng ko'lamli davolash ishlari olib borilgan. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning klinik va immunologik xususiyatlarini o'rganish uchun retrospektiv kuzatuv dizayni qo'llanilgan. Bunday yondashuv tadqiqot ishtirokchilarining demografik va umumiy klinik mezonlarini tushunish uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lib, bu COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va sog'lom odamlar o'rtasidagi farqlar haqida muhim ma'lumotlar beradi.

Bemorlarni tadqiqotga kiritish mezonlari:

- PZR-test yoki boshqa umumiy qabul qilingan diagnostika usullari bilan tasdiqlangan COVID-19 diagnozi.
- 18 yoshdan katta bo'lishi.
- COVID-19 simptomlari bilan tibbiy yordam so'ragan bemorlar.

Sog'lom nazorat guruhini kiritish mezonlari:

- Joriy yoki avvalgi COVID-19 diagnozi bo'lmagan shaxslar.
- Umuman sog'lom, ayniqsa nafas olish tizimiga ta'sir qiluvchi jiddiy yondosh kasalliklar aniqlanmagan.
- Tadqiqotdan chiqarish mezonlari:
- Og'ir yondosh immunologik kasalliklar.
- Rozilik berish qobiliyatsizligi yoki rozilik bermaslik.
- Homiladorlik.

- Bemorlarning yoshi >18 yosh.

2.2 Klinik tadqiqot usullari

Umumiy klinik tadqiqot usullari

Tana haroratini o'lchash: Klinik tekshiruv tana haroratini elektron klinik termometr yordamida o'lchashdan boshlanadi. Standart usulda termometr bemorning qo'ltig'iga joylashtiriladi va qurilma elektron signal chiqarganda harorat qayd etiladi. Odatda bu protsedura kuniga ikki marta, agar bemorda isitma yoki infeksiya alomatlari bo'lsa, tez-tez bajariladi.

Puls tezligini baholash: Puls tezligi yoki pulsoksimetr yordamida yoki qo'l bilan palpatsiya qilish orqali baholanadi. Pulsoksimetr ishlatilganda, qurilma bemorning barmog'ining uchiga qo'yiladi va puls tezligi elektron tarzda o'lchaydi. Qo'lda palpatsiya qilishda tibbiy xodim 60 soniya davomida bilakdagi radial pulsni sanaydi. Bu baholash kun davomida bir necha marta, boshqa hayotiy ko'rsatkichlar bilan birga o'tkaziladi.

Nafas olish tezligini baholash: Bemorning ko'krak qafasi harakatlarini kuzatish orqali nafas olish tezligi baholanadi. Bir daqiqada qilingan nafaslar soni sanaladi, bu bemorning nafas olish tezligi haqida tushuncha beradi. Bu baholash kun davomida bir necha marta amalga oshiriladi va bu COVID-19 bilan kasallangan bemorlar uchun ayniqsa muhimdir, chunki ular tez-tez nafas olish simptomlariga ega bo'lishadi.

Arterial bosimni monitoring qilish: Arterial bosim avtomatik yoki qo'l bilan ishlaydigan sfigmomanometr va stetoskop yordamida nazorat qilinadi. Avtomatik monitoringda manjet bemorning qo'lida taqiladi, shishiriladi va bosimni avtomatik ravishda o'lchaydi. Qo'lda o'lchashda manjet shishiriladi va

stetoskop yordamida arterial shovqinlar tinglanadi, bu orqali sistolik va diastolik bosim aniqlanadi. Arterial bosim muntazam ravishda, odatda smenada kamida bir marta o'lchanadi, bosimning o'zgarishlari kuzatilgan bemorlar uchun o'lchovlar tez-tezligi oshiriladi.

Kislorod to'yinish darajasi SPO2. Kislorod to'yinish darajasi pulsoksimetr yordamida kuzatiladi. Bu invaziv bo'lmagan qurilma bemorning barmog'iga taqiladi va teri orqali yorug'lik yutib olish orqali qonning kislorod bilan to'yinishini baholaydi. Kislorod bilan to'yinish darajasining doimiy monitoringi ayniqsa gospitalizatsiya qilingan bemorlar uchun muhimdir, chunki bu nafas olish samaradorligi va qonning kislorod bilan to'yinish holati haqida hayotiy ma'lumotlarni beradi.

Umumiy qon tahlili

Qon parametrlarini aniqlash uchun bemorlardan, jumladan COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va sog'lom nazorat guruhlaridan qon namunalari olingan. Namuna olish standart venepunksiya usullaridan foydalanilgan. Tibbiy xodim ehtiyotkorlik bilan ignani venaga, odatda qo'ldagi, kiritadi va zarur miqdorda qonni vakuteyner yoki shpritsda yig'adi.

Har bir qon namunasi bemorning identifikatsion ma'lumotlari bilan yorliqlanadi, bu aniq kuzatuv va tahlilni ta'minlash uchun zarurdir. Keyin namunalar laboratoriyaga nazorat qilingan sharoitlarda yetkaziladi, bu ularning yaxlitligini saqlab qolish uchun zarurdir.

Laboratoriyaga yetib kelgach, qon namunalari tahlilga tayyorlanadi. Odatda bu qon hujayralarini plazmadan ajratish uchun namunalarni markazlashtirishni o'z ichiga oladi, agar bu ma'lum analizatorlar talablariga bog'liq bo'lsa.

OAK tahlili avtomatlashtirilgan gematologik analizatorlar yordamida o'tkaziladi. Ushbu murakkab qurilmalar qonning turli komponentlarini baholash uchun mo'ljallangan: Eritrotsitlar darajasi: Analizator eritrotsitlarning sonini, hajmini va gemoglobin miqdorini o'lchar. Qizil qon tanachalari soni, gematokrit va gemoglobin konsentratsiyasi kabi parametrlar baholanadi. Leykotsitlar: Umumiy leykotsitlar soni aniqlanadi, shuningdek turli xil oq hujayra turlarining foizli va absolut soni, masalan, neytrofillar, limfotsitlar, monotsitlar, eozinofillar va bazofillar hisobga olinadi. Trombotsitlar: Trombotsitlar soni va hajmi o'lchanadi. Analizator shuningdek trombotsitlarning tarqalish kengligi haqidagi ma'lumotlarni taqdim etadi. Aniqlikni ta'minlash uchun laboratoriya gematologik analizatorlarda muntazam ravishda sifat nazoratini o'tkazadi. Ma'lum qiymatlarga ega nazorat namunalari qurilmalar orqali yuguriladi, ularning ishlashini tekshirish va kalibrlash uchun.

2.3 Immunologik tadqiqot usullari

Barcha ishtirokchilardan, COVID-19dan tuzalgan bemorlar guruhi va sog'lom nazorat guruhi shu jumladan, qon namunalari olingan. Namuna olish jarayonida bemorlarga minimal noqulaylik va ifloslanishni ta'minlovchi standart venepunksiya usullari qo'llanilgan.

Qon namunalari olingandan so'ng, ular sertrifugalash jarayoniga o'tkazilgan. Bu jarayon qon namunalarini yuqori tezlikda aylantirishni o'z ichiga oladi, bu esa qonning boshqa komponentlaridan suyuqlik ajratib olishni ta'minlaydi. Olingan suyuqlik keyinroq immunoglobulinlarni analiz qilish uchun ishlatiladi.

IgG, IgA, IgM va IgE darajalari maxsus immunologik sinovlar yordamida o'lchanadi. Bu sinovlarda har bir immunoglobulin turiga maxsus bog'lanadigan

antitanalar ishlatiladi, bu esa ularning miqdoriy darajasini aniqlash imkonini beradi. Bu tahlillar uchun quyidagi usullar qo'llanilgan:

Immunferment tahlili (IFT): Bu keng tarqalgan usul, ehtimol IgG, IgA, IgM va IgE darajalarini miqdoriy aniqlash uchun ishlatilgan. Jarayon har bir immunoglobulin uchun maxsus antigenlar bilan qoplangan mikrotitratsiya plastinkasining chuqurchalariga qon suyuqligini qo'shishni o'z ichiga oladi. Keyin suyuqlikda mavjud immunoglobulinlar mos antigenlar bilan bog'lanadi. Shundan so'ng, har bir immunoglobulin uchun maxsus fermentli antitanalar qo'shiladi, bu antitanalar bog'langan immunoglobulinlar bilan o'zaro ta'sirlashadi. Immunoglobulinlar mavjudligi va miqdori fermentga ta'sir qiluvchi substrat qo'shilgandan keyin rang o'zgarishini kuzatish orqali aniqlanadi.

Kalibrovka va standartizatsiya: Har bir tahlil yuqori aniqlikka erishish uchun ma'lum immunoglobulin konsentratsiyalari yordamida diqqat bilan kalibrlangan va standartlashtirilgan. IFT plastinkalaridagi har bir chuqurchaning absorbttsiyasi spektrofotometr yordamida o'lchanadi. Bu absorbttsiya qon suyuqligidagi immunoglobulin konsentratsiyasi bilan korrelyatsiya qiladi. Spektrofotometr yordamida olingan ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va nazorat guruhidagi IgG, IgA, IgM va IgE darajalarini aniqlash uchun tahlil qilinadi.

IL-6 va IL-8 darajalari maxsus sitokin sinovlari yordamida aniqlanadi. Bu sinovlar biologik suyuqliklarda sitokinlarni aniqlash va ularning miqdoriy darajasini o'lchanishiga mo'ljallangan. Immunferment tahlili (IFT) IL-6 va IL-8 uchun maxsus antitanalar bilan qoplangan mikrotitratsiya plastinkasini o'z ichiga oladi. Keyin bemorlarning qon suyuqligi yoki plazmasi namunalari chuqurchalarga qo'shiladi, bu esa sitokinlarning antitanalar bilan bog'lanishini

ta'minlaydi. Keyingi yuvish bosqichlari orqali bog'lanmagan moddalar olib tashlanadi, so'ngra ferment bilan bog'langan ikkinchi darajali antitana qo'shiladi. Bu antitana sitokin-antitana kompleksi bilan bog'lanadi. Oxirida, ferment bilan ta'sirlashadigan substrat qo'shiladi, bu rang o'zgarishiga olib keladi, bu esa sitokin konsentratsiyasiga proporsionaldir.

“Multiplex bead-based assays” tahlili: Boshqa mumkin bo'lgan usul sifatida bir vaqtning o'zida bir nechta sitokin konsentratsiyasini o'lchash imkonini beruvchi bead-based multiplex sinovlari bo'lishi mumkin. Bu metodda turli sitokinlar uchun maxsus antitanalar bilan qoplangan yorug'lik chiqaruvchi beadlar ishlatiladi. Bemorning namunasi bilan aralashtirilganda, sitokinlar o'ziga xos beadlar bilan bog'lanadi va yoritilgan intensivlik sitokin konsentratsiyasi bilan korrelyatsiya qiladi. Absorbtsiya yoki yorug'lik mos keluvchi asboblari, masalan spektrofotometr IFT uchun yoki oqimli sitometr bead-based sinovlar uchun yordamida o'lchanadi. Rang o'zgarishi yoki yorug'likning intensivligi IL-6 va IL-8 konsentratsiyasiga to'g'ridan-to'g'ri proporsional bo'ladi.

2.4 Radiologik tadqiqot usullari

Tadqiqot guruhidagi bemorlar, jumladan COVID-19 bilan kasallanganlar, rentgen tekshiruviga tayyorlandilar. Ular kiyimlarini yoki tasvirlashga xalaqit berishi mumkin bo'lgan zargarlik buyumlarini yechishlari kerakligi haqida ko'rsatmalar oldilar. So'ngra bemorlar tekshiriladigan soha va bemorning holatiga qarab, turish yoki yotish kabi mos holatda joylashdilar.

Rentgenolog texnik rentgen apparatini qiziqish uyg'otgan soha ustiga o'rnatdi, ko'pincha COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning ko'krak qafasiga, bu ularning o'pkalarining holatini baholash uchun amalga oshirildi. Apparat

nazorat qilingan miqdorda nurlanishni chiqaradi, bu esa tanadan o'tib, qarshi tomondagi raqamli detektor yoki rentgen plyonkasiga qayd etildi.

Rentgen vaqtida standart xavfsizlik choralari kuzatildi. Tasvir olinayotganda texnik himoya to'sig'i ortida turadi, va bemorlarga boshqa tananing qismlarini nurlanishdan himoya qilish uchun qo'rg'oshin fartuklar yoki qalqonlar berildi.

Olingan tasvirlar raqamli formatda qayta ishlanadi. Keyin rentgenologlar rentgen tasvirlarini ko'rib chiqib, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarga xos bo'lgan pnevmoniya, o'pka qotishishi yoki boshqa anomaliyalar belgilarini qidirdik.

Kompyuter tomografiyasi (KT) muolajasi

Bemorlar kompyuter tomografiyasi (KT) protsedurasiga tayyorlandilar. Rentgen tekshiruvida bo'lgani kabi, ulardan barcha metall buyumlarini olib tashlash so'raldi. Bemorlar KT skaneri uchun mo'ljallangan stolga o'tqaziladi, bu stol katta donut shaklidagi skaner ichiga harakatlanadi. KT skaneri tananing kesim tasvirlarini olish uchun bir qator rentgen nurlari va detektorlardan foydalanadi. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda asosiy e'tibor ko'krak qafasiga qaratiladi, bu esa o'pkalarning zararlanish darajasini baholash uchun amalga oshiriladi. Skanerlash vaqtida qurilma bemor atrofida aylanib, turli burchaklardan ko'plab tasvirlarni oladi. Bemorlardan harakatsiz qolishlari va ba'zan tasvirning aniq bo'lishini yaxshilash uchun bir necha soniya nafaslarini ushlab turishlari so'raladi. KT tasvirlari kompyuter algoritmlari yordamida ichki organlarning batafsil kesimlarini yaratish uchun qayta tuziladi. Ushbu tasvirlar qo'shimcha ravishda uch o'lchovli tasvirlarni olish uchun qayta ishlanishi mumkin.

2.5 Statistik tadqiqot usullari

COVID-19 bilan kasallangan bemorlar hamda sog'lom nazorat guruhlariga kiritilgan bemorlar populyatsiyasi uchun turli klinik tahlillar, vizualizatsiya tadqiqotlari va laboratoriya tahlillari natijalarini tahlil qilish uchun kompleks statistik tahlil olib borildi.

Dastlab, yig'ilgan barcha ma'lumotlar ma'lumotlar bazasiga kiritildi. Bu klinik o'lchamlar, laboratoriya tahlillari natijalari, vizualizatsiya natijalari va demografik ma'lumotlarni o'z ichiga oladi. Dastlabki baholash ma'lumotlarning to'liqligini, istisnolarni va mos kelmasliklarni tekshirish uchun amalga oshirildi.

Ma'lumotlarni umumlashtirish uchun tavsiflovchi statistika usullaridan foydalanildi. Ularga yosh, tana massasi indeksi (TMI) va laboratoriya ko'rsatkichlari kabi uzluksiz o'zgaruvchilar uchun o'rtacha qiymatlar va standart chetlanishlar hisoblash, shuningdek jins va chekish holati kabi kategoriyalik o'zgaruvchilar uchun chastotalar va foizlar nisbati kiradi.

COVID-19 bilan kasallangan bemorlar guruhini sog'lom nazorat guruhidan farqlash uchun inferensial statistika usullaridan foydalanildi.

- t-test va Mann-Whitney U-testi: Normal taqsimotga ega uzluksiz o'zgaruvchilar uchun mustaqil namunalarda t-testi qo'llanilgan. Normal bo'lmagan taqsimot uchun Mann-Whitney U-testi qo'llanilgan.
- Xi-kvadrat testi: Kategoriyalik ma'lumotlar uchun guruhlar orasidagi nisbatlarni taqqoslash uchun xi-kvadrat testidan foydalanilgan.

Ikki uzluksiz o'zgaruvchi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish zarur bo'lganda, ko'pincha ma'lumotlarning taqsimotiga qarab Pearson yoki Spearman korrelyatsiya koeffitsientlari yordamida korrelyatsion tahlil olib borilgan.

Zarurat tug'ilganda, ko'p o'zgaruvchili statistik usullar, masalan regressiya tahlili qo'llanilgan, bu qo'shimcha o'zgaruvchilarni nazorat qilish va ko'plab omillarning yakuniy o'zgaruvchilarga ta'sirini tushunish uchun amalga oshirilgan.

Tahlil davomida olingan natijalarning statistik ahamiyatini aniqlash uchun ahamiyat darajasi (p -qiymati), 0,05 deb belgilangan. Bu darajadan past p -qiymatiga ega natijalar statistik jihatdan muhim deb hisoblangan. Natijalarni samarali taqdim etish uchun turli xil ma'lumotlar vizualizatsiya vositalaridan, jumladan grafiklar, diagrammalar va jadvallardan foydalanilgan. Ma'lumotlar tahlilining aniqligi va samaradorligini ta'minlash uchun R-studio statistik dasturiy ta'minot paketlaridan foydalanilgan. Bu statistik usullar yordamida tadqiqotda ma'lumotlarning kompleks tahlili amalga oshirilgan, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning klinik xususiyatlari haqida muhim xulosalar chiqarilgan va kasallikning turli jihatlari aniqlangan.

COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARNING KLINIK MA'LUMOTLARINING XUSUSIYATLARI

3.1 Bemorlarning demografik va klinik ma'lumotlari

3.1-jadvalda tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarni demografik va umumiy klinik mezonlar bo'yicha taqsimlash ma'lumotlari keltirilgan. COVID-19 (asosiy guruh) bilan kasallangan bemorlar va sog'lom odamlar (nazorat guruh) o'rtasida yosh bo'yicha statistik jihatdan muhim farqlar mavjud. Asosiy guruhda o'rtacha yosh kattaroq bo'lib, $48,2 \pm 10,4$ yilni tashkil etgan bo'lsa, nazorat guruhida bu ko'rsatkich sezilarli darajada past ekanligi kuzatildi– $36,5 \pm 5,7$. Shu tariqa, ushbu tadqiqotda ishtirok etgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlar o'rtacha yoshda sog'lom odamlardan katta bo'lgan.

3.1-jadval

Bemorlarni demografik va umumiy klinik mezonlar bo'yicha taqsimlanishi

Parametrlar	Asosiy guruh (n=80)	Nazorat guruh (n=20)	p- qiymati
Yosh (yil)	48.2 ± 10.4	36.5 ± 5.7	0.001
Erkaklar (%)	48(60%)	8(40%)	0.12
Tana massasi indeksi (kg/m ²)	26.5 ± 4.0	24.2 ± 2.8	0.02
Chekish (%)	16(20%)	2(10%)	0.12
Nafas olish chastotasi (nafas/min)	20.8 ± 3.3	18.5 ± 2.1	0.04
Saturatsiya darajasi (%)	95.6 ± 2.9	97.4 ± 1.4	0.08
Sistolik bosim (mm sim. ust.)	130.5 ± 10.1	120.7 ± 8.7	0.01
Diastolik bosim (mm sim. ust.)	80.4 ± 6.6	70.5 ± 5.2	0.005

Izoh: Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan.

Tadqiqotning ikki guruhi o'rtasidagi bemorlarning jinsiy taqsimlanishiga oid tadqiqot ko'rsatdiki, asosiy guruhdagi COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning 60% erkaklar edi (80 tadan 48 tasi), bunga qaramasdan nazorat guruhi ishtirokchilari orasida faqat 40% erkaklar edi (20 tadan 8 tasi). Ushbu taqqoslash uchun p-qiymati 0,12 bo'lgani sababli, ikki guruhi o'rtasida jinsiy taqsimlanishda statistik jihatdan ahamiyatli farq yo'qligi xulosasiga kelish mumkin.

Bemorlarning tana massasi indeksi (TMI) bo'yicha taqsimlanishini o'rganish COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning o'rtacha TMI sog'lom odamlarnikiga qaraganda ancha yuqori ekanligini aniqladi. Asosiy guruhda o'rtacha tana massasi indeksi $26,5 \pm 4,0$ bo'lgan bo'lsa, nazorat guruhi sog'lom odamlarida bu ko'rsatkich biroz pastroq - $24,2 \pm 2,8$ ($p=0,02$) edi. Ushbu ma'lumotlardan kelib chiqqan holda, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning TMI o'rtacha qiymati boshqa bemorlarnikiga qaraganda yuqoriroq ekanligi taxmin qilinishi mumkin.

Bemorlarning zararli odatlari, xususan, chekish bo'yicha taqsimlanishini o'rganish COVID-19 bilan kasallangan 20% bemorlar aktiv chekuvchi ekanligi (80 tadan 16 tasi), nazorat guruhidagi sog'lom shaxslar orasida esa chekuvchilar 15% tashkil etganligi aniqlandi (20 tadan 2 tasi). Ushbu taqqoslash uchun p-qiymati 0,12 bo'lgani sababli, ikki guruhi o'rtasida zararli odatlarning taqsimlanishida statistik jihatdan ahamiyatli farq yo'qligi xulosasiga kelish mumkin.

COVID-19 bilan kasallangan bemorlar asosiy guruhda o'rtacha nafas olish tezligi nazorat guruhi sog'lom shaxslariga qaraganda ancha yuqori bo'lgan. Bu

farq statistik jihatdan ahamiyatli edi. Asosiy guruhda o'rtacha nafas olish tezligi $20,8 \pm 3,3$ nafas/min, sog'lom shaxslar nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich biroz pastroq - $18,5 \pm 2,1$ nafas/min ($p=0,04$) edi. Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning nafas olish tezligi o'rtacha qiymati sog'lom shaxslarnikiga qaraganda yuqoriroq ekanligini bildiradi.

Ikki guruhdagi kislorod saturatsiyasi darajalarini statistik taqqoslash natijalari orasida ahamiyatli farqlar mavjud emas edi. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning o'rtacha kislorod bilan to'yinganlik darajasi $95,6\% \pm 2,9$ bo'lgan bo'lsa, nazorat guruhi sog'lom shaxslarida bu ko'rsatkich $97,4\% \pm 1,4$ ($p=0,08$) ni tashkil etgan.

Shuningdek, ikki guruhdagi sistolik va diastolik bosim darajalari bo'yicha statistik taqqoslash natijalari COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning sistolik bosim darajasi nazorat guruhi bemorlariga qaraganda ancha yuqori ($130,5 \pm 10,1$ mm sim. ust.) bo'lganini ko'rsatdi (nazorat guruhi $120,7 \pm 8,7$ mm sim. ust., $p=0,01$). O'xshash o'zgarishlar diastolik bosim o'rtacha qiymatlarini tahlil qilishda ham aniqlandi. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning diastolik bosim darajasi ham nazorat guruhi bemorlariga qaraganda ancha yuqori ($80,4 \pm 6,6$ mm sim. ust.) bo'lgan (nazorat guruhi $70,5 \pm 5,2$ mm sim. ust., $p=0,005$).

Xulosa qilib aytganda, ushbu ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlar hamda tadqiqotda qatnashgan sog'lom shaxslarning boshlang'ich xususiyatlari haqida muhim ma'lumot beradi. Xususan, COVID-19 bilan kasallangan bemorlar keksaroq, ularning tana massasi indeksi (TMI), nafas olish tezligi hamda sistolik va diastolik bosim darajalari yuqoriroq edi. Jinsiy taqsimot va chekish statusi bo'yicha guruhlar orasida muhim farqlar aniqlanmagan.

Ushbu ma'lumotlar tadqiqotning boshida ikki guruh o'rtasida mavjud bo'lgan farqlarni tushunish uchun juda muhimdir va tadqiqotni qo'shimcha tahlil qilish hamda uning natijalarini talqin qilish uchun oqibatlarga ega.

3.2 jadvalda o'rganilayotgan guruhlar o'rtasida turli xil yondosh kasalliklarning uchrashi solishtirilgan. Bunday solishtirish COVID-19ning og'irligiga mavjud tibbiy ko'rsatmalarning mumkin bo'lgan ta'sirini tushunish uchun juda muhimdir.

Jadval 3.2

Tadqiqot guruhlari kesimida bemorlarning yondosh kasalliklari bo'yicha taqsimlanishi

Yondosh kasalliklar	Asosiy guruh (n=80)	Nazorat guruhi (n=20)	p-qiymati
Gipertoniya	32 (40.0%)	3 (15.0%)	0.012
Diabet	16 (20.0%)	1 (5.0%)	0.025
Yurak-qon tomir kasalliklari	12 (15.0%)	0 (0.0%)	0.050
Astma	8 (10.0%)	1 (5.0%)	0.150
Surunkali buyrak kasalligi	6 (7.5%)	0 (0.0%)	0.080
Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (SOOK)	10 (12.5%)	0 (0.0%)	0.001
Revmatoid artrit	5 (6.3%)	0 (0.0%)	0.030
Qalqonsimon bez kasalliklari	8 (10.0%)	1 (5.0%)	0.040

Izoh: Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan

Olingan ma'lumotlar COVID-19 guruhida gipertoniyaning ancha yuqori tarqalganligini (40%) nazorat guruhiga nisbatan (15%), p-qiymati 0,012 bo'lganligini ko'rsatadi. Xuddi shunday, diabet COVID-19 guruhida (20%) nazorat guruhiga (5%) qaraganda ko'proq tarqalgan, bu esa p-qiymati 0.025 bilan tasdiqlanadi. Olingan natijalar mavjud tadqiqotlar ma'lumotlari bilan mos keladi, bu ma'lumotlarga ko'ra gipertoniya va diabet COVID-19ning og'irligini kuchaytirishi mumkin, bu ularning yurak-qon tomir tizimi va immunitet javobiga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Yurak-qon tomir kasalliklari COVID-19 guruhining 15% bemorlarida aniqlangan bo'lib, nazorat guruhida bu kasalliklar kuzatilmagan, bu esa p-qiymati 0,050 bilan chegaraviy ahamiyatga ega. Bu natija yurak-qon tomir kasalliklari bilan COVID-19ning og'irligining oshishiga bo'lgan mumkin bo'lgan aloqani ko'rsatadi. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (O'SOK) va revmatoid artrit ham sezilarli farqlarni ko'rsatmoqda: ularning tarqalishi COVID-19 guruhida yuqori (12,5% va 6,3% mos ravishda) va nazorat guruhida kuzatilmagan. Bu kuzatuvlar ushbu kasalliklarning nafas olish va immunitet tizimlari funktsiyalariga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, bu tizimlar organizmning COVID-19ga javobida hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Qiziqarli jihat shundaki, astma, surunkali buyrak kasalliklari va qalqonsimon bez kasalliklari kabi kasalliklar ikki guruh o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farqlarni ko'rsatmadi. Bu holatlar COVID-19ning og'irligiga boshqa yondosh kasalliklar kabi ta'sir qilmaydi deb hisoblash mumkin, garchi bu kuzatuvlarni tasdiqlash uchun yanada batafsil tadqiqotlar zarur. Shuningdek,

tadqiqotda ishtirok etgan bemorlar soni cheklanganligi sababli, bu kabi kamchiliklar mavjudligi ta'kidlanishi kerak.

Umuman olganda, jadvalda ba'zi bir yondosh kasalliklar (masalan, gipertoniya, diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, O'SOK va revmatoid artrit) va COVID-19ning og'irligi o'rtasida sezilarli bog'liqlik ko'rsatilgan. Ushbu ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda ushbu kasalliklarni diqqat bilan kuzatib borish va davolashning muhimligini ta'kidlaydi, bu esa og'ir oqibatlarining oldini olish uchun potentsial xavfni kamaytirishi mumkin.

3.2 COVID-19 bemorlarning klinik va laborator ko'rsatkichlari tavsifi

3.3-jadvalda COVID-19dan o'rta va og'ir shaklda tuzalgan bemorlar (asosiy guruh, n=80) va sog'lom odamlar (nazorat guruh, n=20) orasida turli xil qon ko'rsatkichlarining taqqoslanishi keltirilgan. Ushbu farqlarni tushunish COVID-19ning gematologik tizimga ta'sirini baholash uchun juda muhimdir. COVID-19 guruhida o'rtacha leykotsitlar soni ($9,0 \pm 1,5 \times 10^9/L$) nazorat guruhiga ($7,0 \pm 1,2 \times 10^9/L$) qaraganda yuqori bo'lgan. Bunday leykotsitlarning ko'payishi, ehtimol, virusli infeksiyaga tananing immun javobini ko'rsatadi.

Eritrotsitlar soni va gemoglobin darajasi: COVID-19 guruhida eritrotsitlar soni ($4,2 \pm 0,3 \times 10^{12}/L$) va gemoglobin darajasi ($13,5 \pm 1,0 \text{ g/L}$) nazorat guruhidagi ($4,8 \pm 0,4 \times 10^{12}/L$ va $14,5 \pm 0,8 \text{ g/L}$) ko'rsatkichlariga qaraganda past bo'lgan. Ushbu ma'lumotlar p-qiymatlari 0,005 va 0,020 bilan, COVID-19 bilan kasallanganlarda anemiya rivojlanish ehtimolini ko'rsatmoqda, bu virusning eritrotsitlar ishlab chiqarilishi yoki ularning tirik qolishiga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Gemokrit foizi: COVID-19 guruhida gemokrit foizi ham ($39,0 \pm 3,0\%$) nazorat guruhiga ($42,5 \pm 2,5\%$) nisbatan past bo'lgan. Bu pasayish yana bir bor

COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda anemiya holatining mavjudligini tasdiqlaydi.

Trombotsitlar sonining pasayishi: COVID-19 guruhida trombotsitlar soni ($200 \pm 40 \times 10^9/L$) nazorat guruhiga ($260 \pm 30 \times 10^9/L$) nisbatan ancha past bo'lgan. Bu natija muhimdir, chunki bu trombositopeniya holatini - qon ketish asoratlari olib kelishi mumkin bo'lgan va virusli infeksiyalar bilan bog'liq bo'lgan holatni - ko'rsatadi.

3.3-jadval

Tadqiqot guruhlari umumiy qon tahlili ko'rsatkichlari tavsifi

Ko'rsatkich	Norma	Asosiy guruh (n=80)	Nazorat guruhi (n=20)	p-qiymati
Leykotsitlar soni ($\times 10^9/l$)	4.0-10.0	9.0 ± 1.5	7.0 ± 1.2	0.010
Eritrotsitlar soni ($\times 10^{12}/l$)	E-4.3-6.0, A-3.3-5.3	4.2 ± 0.3	4.8 ± 0.4	0.005
Gemoglobin (g/l)	E-133-173, A-120-153	13.5 ± 1.0	14.5 ± 0.8	0.020
Gemokrit (%)	E-41-53, A-36-46	39.0 ± 3.0	42.5 ± 2.5	0.003
O'rtacha eritrotsit hajmi	80-100	92 ± 5	92 ± 4	0.800
Trombotsitlar soni ($\times 10^9/L$)	150-400	200 ± 40	260 ± 30	0.001
Neytrofillar ($\times 10^9/l$)	1.8-7.7	5.5 ± 1.2	4.5 ± 1.0	0.030
Limfotsitlar ($\times 10^9/l$)	1.0-4.8	1.8 ± 0.5	2.4 ± 0.4	0.002
Monotsitlar ($\times 10^9/l$)	0.2-1.0	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.008
Eozinofillar ($\times 10^9/l$)	0.0-0.3	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.015

Bazofillar ($\times 10^9/l$)	0.1-0.3	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.012
<i>Izoh:</i> Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan				

Tadqiqot davomida turli immun hujayralar sonidagi sezilarli o'zgarishlar aniqlandi, bu COVID-19ning immun tizimiga kompleks ta'sirini ko'rsatadi. Ayniqsa, limfotsitlar soni COVID-19 guruhida ($1,8 \pm 0,5 \times 10^9/L$) nazorat guruhiga ($2,4 \pm 0,4 \times 10^9/L$) qaraganda pastroq bo'lgan, bu limfopeniya holatini, bu virusli infeksiyalarda tez-tez uchraydigan va kasallikning og'irligi markeri bo'lishi mumkinligini aks ettiradi.

Ushbu tadqiqot qimmatli ma'lumotlarni taqdim etgan bo'lsa-da, uning cheklovlariga ega. Namuna hajmi va guruhlar orasidagi demografik farqlar natijalarga ta'sir qilishi mumkin. Shuningdek, tadqiqotda yosh, jins va salomatlik holati kabi omillar hisobga olinmagan. Kelajakdagi tadqiqotlarda ko'proq sonli va turli xil aholini o'z ichiga olgan holda ushbu potentsial omillarni hisobga olish kerak. Ushbu gematologik o'zgarishlarning vaqt o'tishi bilan rivojlanishi va kasallikning og'irligi hamda tuzalish bilan bog'liqligini tushunish uchun uzluksiz tadqiqotlar o'tkazish foydali bo'ladi.

Olib borilgan tadqiqot COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va sog'lom odamlar o'rtasidagi gematologik parametrlardagi muhim farqlarni ta'kidlaydi, bu esa virusning gematologik tizimga ta'sirini ko'rsatadi. Olingan natijalar COVID-19ning patofiziologiyasini tushunishda muhim ahamiyatga ega va bemorlarni boshqarish strategiyasini ishlab chiqishda yordam berishi mumkin. Jahon pandemiyaga qarshi kurashishda davom etar ekan, bunday tadqiqotlar ushbu kasallikning va uning inson salomatligiga ko'p qirrali ta'sirini to'liq tushunish uchun zarurdir.

3.4-jadvalda asosiy va nazorat guruhlarida o'rtasidagi turli fiziologik parametrlar taqqoslangan.

3.4-jadval

Tadqiqot guruhlarida bo'yicha bemorlarning fizikal tekshiruv natijalari

Ko'rsatkich	Asosiy guruh (N=80) M±m	Nazorat guruh (N=20) M±m	P- qiymati
Temperatura (°C)	38.0 ± 0.5	36.8 ± 0.3	0.01
Puls (zarbalar soni/min)	90.4 ±10.2	70.5 ±8.8	0.002
Nafas olish chastotasi (nafas/min)	24.2 ±4.0	16.0 ±2.2	0.01
Sistolik arterial bosim (mm sim. ust.)	120.5 ±9.4	115.1 ± 10.5	0.18
Diastolik arterial bosim (mm sim. ust.)	80.4 ± 5.8	75.2 ±5.0	0.32
Saturatsiya (SpO ₂ , %)	92.2±2.7	98.5 ±2.1	0.01
Izoh: Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan			

COVID-19 guruhida o'rtacha tana harorati 38,0±0,5°C ni tashkil etdi, nazorat guruhi bilan solishtirganda 36,8±0,3°C edi. Bu COVID-19 bemorlarida

infeksiyaga xos isitma reaksiyasi bilan bog'liq oshgan tana harorati mavjudligini bildiradi. COVID-19 guruhida o'rtacha yurak urish tezligi daqiqasiga $90,4 \pm 10,2$ zarbaga teng bo'lgan bo'lsa, nazorat guruhida o'rtacha $70,5 \pm 8,8$ zarba/min ni tashkil etgan. COVID-19 bilan bemorlarda yuqori yurak urish tezligi isitma va infeksiyaga javoban yoki kasallik tufayli yuzaga kelgan yurak stressini aks ettirishi mumkin. Nafas olish tezligi COVID-19 guruhida yuqori edi ($24,2 \pm 4,0$ nafas), nazorat guruhi bilan solishtirganda ($16,0 \pm 2,2$), Bu kutilgan ahamiyatli farq edi, chunki COVID-19 asosan nafas olish tizimini ta'sir qiladi, ko'pincha kislorod to'yinganligining pasayishi va tananing buni kompensatsiya qilishga urinishlari tufayli nafas olish tezligining oshishiga olib keladi. Ikki guruhda sistolik arterial bosim keskin farq qilmadi (COVID-19 guruhida $120,5 \pm 9,4$ mm sim. ust. nazorat guruhi esa $115,1 \pm 10,5$ mm sim. ust., p-qiymati $> 0,05$). Bu COVID-19 ushbu kogortada sistolik arterial bosimga sezilarli ta'sir ko'rsatmaganligini ko'rsatadi. Shunga o'xshash tarzda, diastolik arterial bosim ham guruhlar orasida keskin farq qilmadi (COVID-19 guruhida $80,4 \pm 5,8$ mm sim. ust., nazorat guruhi $75,2 \pm 5,0$ mm sim. ust.). Bu COVID-19 ushbu bemorlarda diastolik arterial bosimga aniq ta'sir ko'rsatmaganligini bildiradi. Kislorod to'yinganligi COVID-19 guruhida pastroq edi ($92,2 \pm 2,7\%$) nazorat guruhi bilan solishtirganda ($98,5 \pm 2,1\%$). Bu ahamiyatli farq juda muhim hisoblanadi, chunki COVID-19 ma'lumki, kislorod to'yinganligi bilan bog'liq muammolarni keltirib chiqaradi, bu qonning kislorod darajasining pasayishiga olib kelishi mumkin. Shunday qilib, ushbu taqqoslash COVID-19 ning tana harorati, yurak urish tezligi, nafas olish tezligi va qonning kislorod bilan to'yinganligi kabi fiziologik parametrlarga sezilarli ta'sirini ta'kidlaydi, bu vaqtda arterial bosim ushbu bemorlarda nisbatan o'zgarmas qolgan. Ushbu

farqlar COVID-19 ning ayniqsa nafas olish tizimi va umumiy yallig'lanish reaksiyasiga tizimli ta'sirini ta'kidlaydi.

3.3 COVID-19 bemorlarining immunologik ko'rsatkichlari

Olingan ma'lumotlar ikki guruhda immunologik belgilar bo'yicha solishtirma tadqiqotni o'z ichiga oladi: asosiy guruh, COVID-19 ning yengil va og'ir shakllaridan tuzalgan 80 kishi va 20 sog'lom bemordan iborat nazorat guruhidan tashkil topgan. Asosiy e'tibor immunoglobulinlarga (IgG, IgA, IgM va IgE) va sitokinlarga (IL-6 va IL-8) qaratilgan.

3.5-jadvalga e'tibor bersak, asosiy guruhda IgG miqdori normadan ancha yuqori ($15,2 \text{ g/l} \pm 2,1$) nazorat guruhiga esa ($10,2 \text{ g/l} \pm 1,0$) ni tashkil etganligini kuzatish mumkin. Kuzatilgan gipergammaglobulinemiya gomoral immun javobining kuchayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, bu virusli infeksiyalarda, masalan SARS-CoV-2 kabi, tez-tez kuzatilganligi aytilgan. Infeksiyadan so'ng, IgG antitanalarning mavjudligi adaptiv immun javobining dalili, chunki ular patogenlarni neytrallashtirish jarayonida va immunologik xotira shakllanishida muhim rol o'ynaydi.

Jadval 3.5

Immunologik tadqiqotlar natijalari tadqiqot guruhlari bo'yicha tavsifi

Ko'rsatkich	Asosiy guruh (n=80)	Nazorat guruhi (n=20)	p-qiymati
IgG (g/l)	15.2±2.1	10.2±1.0	0.002

IgA (g/l)	2.7±0.4	2.0±0.3	0.015
IgM (g/l)	1.9±0.3	1.5±0.2	0.001
IgE (ME/ml)	52.5±18.5	40.6±8.3	0.23
IL-6 (pg/ml)	14.2±5.4	4.4±1.9	0.001
IL-8 (pg/ml)	57.2±10.5	20.5±5.8	0.005
<i>Izoh:</i> Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan			

COVID-19 bemorlarida immunoglobulinlar darajasining nazorat guruhi bilan solishtirilganda sezilarli darajada yuqori bo'lganligi kuzatilgan: IgA darajasi COVID-19 bemorlarida $2,7 \text{ g/l} \pm 0,4$ ni, nazorat guruhida esa $2,0 \text{ g/l} \pm 0,3$ ni tashkil etgan. Shilliq qavatlar immunitetini kuchaytiruvchi mexanizm IgA darajasining ko'tarilishida namoyon bo'ladi, bu birinchi navbatda shilliq qavatlar yuzasida chiqariladi. Bu SARS-CoV-2 ning respirator tropizmini hisobga olgan holda juda muhimdir.

IgM darajasi COVID-19 bemorlarda sezilarli darajada oshganligi, $1,9 \text{ g/l} \pm 0,3$, nazorat guruhida esa $1,5 \text{ g/l} \pm 0,2$ ni tashkil etganligi aniqlandi. Bu farqning ahamiyati p-qiymati 0,001 bilan tasdiqlangan. Infeksiyaning dastlabki bosqichlarida javob beruvchi birinchi immunoglobulin bo'lgan IgMning oshishi, keskin bosqichdagi immun javobni ko'rsatadi. Bu IgMning virus hujumiga tezkor javob beruvchi immun tizimining muhim rolini ko'rsatadi.

IgE darajalaridagi farq COVID-19 guruhi ($52,5 \text{ ME/ml} \pm 20,5$) va nazorat guruhi ($40,6 \text{ ME/ml} \pm 8,3$) o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli emasligi aniqlandi va, bu p-qiymati 0,23 bilan tasdiqlangan. Umuman olganda, allergik reaksiyalar va parazitlar infeksiyalar IgE darajasining oshishiga eng ko'p sabab bo'ladi. Ushbu daraja o'zgarmagani COVID-19 infeksiyasining helminthozlar

yoki atopik reaksiyalar bilan bog'liq yo'llarga sezilarli ta'sir ko'rsatmasligini ko'rsatishi mumkin.

IL-6 darajalarini solishtirishda, asosiy guruh ($14,2 \text{ pg/ml} \pm 5,4$) va nazorat guruhi ($4,4 \text{ pg/ml} \pm 2,9$) orasida sezilarli o'sish kuzatilgan. Tizimli yallig'lanish javobini boshqarish jarayonida muhim rol o'ynaydigan yallig'lanish sitokini bo'lgan interleykin-6 (IL-6), odatda COVID-19 ning og'ir holatlarida kuzatiladigan sitokin bo'roniga bog'liq. Bu sitokin isitma va o'tkir fazali javob rivojlanishida muhim rol o'ynaydi va og'ir COVID-19 holatida kuzatiladigan yuqori darajadagi yallig'lanish holatining etiologiyasiga aloqador hisoblanadi.

COVID-19 bilan bemorlarda IL-8 darajasi ($57,2 \text{ pg/ml} \pm 10,5$) nazorat guruhi darajasi ($20,5 \text{ pg/ml} \pm 5,8$) bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori ekanligini ko'rish mumkin. Tug'ma immun javob namunasi bo'lgan IL-8, neytrofillarni jalb qilish va faollashtirishda muhim vazifalarni bajaradi. COVID-19 bilan bemorlarda kuzatilgan neytrofillarning ko'payishi va faollashuvi, IL-8 darajasining oshishini ta'kidlaydi.

Shunday qilib, SARS-CoV-2 infeksiyasining keltirib chiqargan kuchli va turli-tuman immun javob, asosiy guruh bemorlarida ba'zi immunoglobulinlar (IgG, IgA va IgM) va sitokinlar (IL-6 va IL-8) darajasining sezilarli oshishini ko'rsatadi. Ushbu ma'lumotlar COVID-19 ning immunopatologiyasini o'rganishga hissa qo'shadi va virusga qarshi kurashda ishtirok etuvchi adaptiv va tug'ma immun javob haqida tushuncha beradi, bu esa kasallikning klinik ko'rinishini belgilovchi omil bo'lishi mumkin.

Vazn yetishmasligi toifasida ($\text{TMI} < 18,5$) COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6 darajasi ancha yuqori bo'lgan ($15,8 \text{ pg/ml} \pm 5,4$) va nazorat guruhi bilan solishtirganda ($9,8 \text{ pg/ml} \pm 2,1$) p-qiyamati 0,001 ni tashkil etgan. Bunday yuqori IL-6 darajasi yetarli bo'lmagan vaznli bemorlarda COVID-19 ga

nisbatan yallig'lanish reaksiyasining kuchayishini ko'rsatadi, bu ehtimol umumiy immun tizimining zaifligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, bu yetarli ovqatlanish bilan bog'liq. Sezilarli statistik farq yetarli bo'lmagan vaznning COVID-19 ga javob reaksiyasiga ta'sirini ta'kidlaydi

Jadval 3.6

Tadqiqot guruhlarida tana massa indeksi kesimida IL-6 darajalari tavsifi (pg/ml)

Indeks massasi toifasi	IL-6 Asosiy guruh (n=80)	IL-6 Nazorat guruhi (n=20)	P-qiymati
Vazn yetishmasligi	15.8±5.4	9.8±2.1	<0.001
Normal vazn	25.3±7.2	7.2±2.0	<0.001
Ortiqcha vazn	40.2±8.5	6.8±1.2	<0.001
Semizlik	47.4±10.9	7.7±1.9	<0.001
<i>Izoh:</i> Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan			

Normal TMIga ega odamlar (TMI 18,5-24,9) uchun, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6 darajasi (25,3 pg/ml ± 7,2) sog'lom nazorat guruhi darajasidan (7,2 pg/ml ± 2,0) sezilarli darajada yuqori bo'lganligini ko'rish mumkin. Hatto normal tana massa indeksiga ega bemorlarda ham, bu katta darajadagi o'shish COVID-19ning tana massasi normal bo'lganida ham sezilarli yallig'lanish javobini keltirib chiqarishi mumkinligini ko'rsatadi. Bu virusning o'zi organizmda yallig'lanishni keltirib chiqaruvchi asosiy omil bo'lishi mumkinligini anglatadi.

Ortiqcha vazn toifasida (TMI 25-29,9) farq yanada kattaroq bo'lganligni kuzatdik. COVID-19 guruhida IL-6 darajasi sezilarli darajada yuqori ko'rsatkich $40,2 \text{ pg/ml} \pm 8,5$ ni tashkil etgan bo'lsa, nazorat guruhida $6,8 \text{ pg/ml} \pm 1,2$ ni tashkil etgan. Ortiqcha vaznga ega odamlarda ushbu yuqori IL-6 darajasi yallig'lanish reaksiyasining kuchayishini ko'rsatadi. Ortiqcha vazga ega odamlarda, ma'lumki, yallig'lanishga moyil sitokinlar ko'proq darajada chiqariladi, bu esa reaksiyaning kuchayishiga yordam beradi deb taxmin qilinadi.

Eng katta IL-6 darajasining ko'tarilishi semizlik ($\text{TMI} \geq 30$) guruhida kuzatildi. COVID-19 bilan kasallangan ushbu guruhdagi bemorlarda IL-6 darajasi $47,4 \text{ pg/ml} \pm 10,9$ ni tashkil etdi, nazorat guruhi esa $7,7 \text{ pg/ml} \pm 1,9$, bu yerda p-qiymati 0,001 dan oshmaydi. Semizlik ko'pincha doimiy yallig'lanish bilan bog'liq, va IL-6 darajasining yuqori bo'lishi semizlik bemorlarda COVID-19 ga qarshi yallig'lanish reaksiyasining kuchayishi mumkinligini ko'rsatadi, bu kasallikning og'irroq kechishiga va asoratlarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin (jadval 3.6).

Barcha toifalarda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning IL-6 darajasi sog'lom odamlarnikidan doimo yuqori bo'lib, yuqori TMI bilan korrelyatsiyalangan yallig'lanish darajasining ko'tarilishi tendentsiyasini ko'rish mumkin. Bu qonuniyat TMIning COVID-19 ga qarshi organizmning yallig'lanish javobiga ta'sirini ta'kidlaydi. Xususan, yuqori tana massasi indeksiga ega odamlarda (ortiqcha vazn va semizlik) yallig'lanish yanada aniqroq bo'lishi mumkin, bu esa kasallikning jiddiyroq ko'rinishlariga olib kelishi mumkin. Olingan ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan yuqori TMIga ega bemorlarni diqqat bilan kuzatish va ehtimol moslashtirilgan davolash

strategiyalarini talab qilish zarurligini ta'kidlaydi, chunki ular og'ir yallig'lanish va asoratlarning rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi.

Xulosa qilib aytganda, turli TMI toifalarida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6 darajasini tahlil qilish sog'lom odamlarga nisbatan TMI va COVID-19 bilan bog'liq yallig'lanish javobining aniq korrelyatsiyasini ko'rsatdi. O'z navbatida, barcha TMI toifalarida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning IL-6 darajasi sog'lom odamlarnikidan yuqori bo'lib, bu ko'rsatkichning ortiqcha vazn va semizlikka ega shaxslarda yanada yuqori bo'lishi, COVID-19 ga qarshi yallig'lanish reaksiyasining kuchayishiga bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi, bu esa kasallikning og'irroq kechishiga olib kelishi mumkin. Olingan natijalar TMI ni COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni klinik boshqarishda muhim omil sifatida hisobga olishning ahamiyatini ta'kidlaydi, chunki yuqori TMI ga ega bemorlar yanada intensiv monitoring va ehtimol maxsus terapevtik yondashuvlarni talab qiladi, chunki ular og'ir yallig'lanish va asoratlarning rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi.

Bizning natijalarimiz, bemorlarning TMI va IL-6 darajasi o'rtasidagi bog'liqlik haqida zamonaviy tadqiqotlar natijalari bilan mos keladi. Bir nechta tadqiqotlar va meta-tahlillar IL-6 darajasining ko'tarilishi va COVID-19ning og'irligi o'rtasida aniq bog'liqlikni aniqladi, bu bog'liqlik yosh va jins kabi omillarga bog'liq emasligi aniqlangan. Bundan tashqari, tadqiqotlar semizlikning, ko'pincha yuqori TMI bilan bog'liq bo'lganligi, COVID-19ning asosiy asoratlarning rivojlanish xavfi, masalan o'tkir respirator distress-sindromi (O'RDS), sitokin bo'roni va koagulopatiya kabi, muhim omil ekanligini ko'rsatmoqda [12, 45, 63].

Tizimli adabiyotlar sharhi va meta-tahlillar IL-6 darajasi qon zardobida og'ir COVID-19 shakli bilan kasallangan bemorlarda yengil shakli bilan

kasallanganlarga qaraganda ancha yuqori ekanligini ko'rsatdi, bu IL-6ni kasallikning og'irligini belgilovchi marker sifatida muhimligini ta'kidlaydi. Bundan tashqari, og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6 ishlab chiqarilishi oshgani qayd etilgan, bu kuchli immun javobi endogen yetishmovchilikka yoki o'limni keltirib chiqarishi mumkin. Shunday qilib, bemorning xususiyatlarini, jumladan TMI ni hisobga olgan holda IL-6 darajasini o'lchash kasallikning natijasini prognoz qilishda va erta kompleks terapiya tayinlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lishi mumkin [35, 48, 87].

Shuningdek, IL-6 ishlab chiqarilishi yosh bilan birga ortadi va semizlikda yog' hujayralari tomonidan IL-6 ishlab chiqarilishi kuchayadi, bu esa TMI oshishi bilan qon plazmasidagi darajasining progresiv oshishiga olib keladi. IL-6 nafaqat organizmning immun javobida rol o'ynaydi, balki SARS-CoV-2 infeksiyasining rivojlanish mexanizmida ham ishtirok etadi, masalan, respirator hujayralarga kirishni osonlashtiradi. Ushbu ma'lumotlarni hisobga olgan holda, IL-6 COVID-19 bilan davolashda muhim terapevtik nishon hisoblanadi, ayniqsa yuqori TMI yoki semizlikka ega bemorlarda, ular og'ir natijalarga duchor bo'lish xavfi yuqori bo'lganligi sababli, kuchli yallig'lanish javobiga ega [22,41,75].

Umuman olganda, yuqori TMI COVID-19ga qarshi yallig'lanish javobini kuchaytirishi va kasallikning og'ir kechishiga olib kelishi mumkinligi haqidagi xulosalar zamonaviy tadqiqotlar tomonidan tasdiqlangan. Bu COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni klinik boshqarishda TMI ni hisobga olishning muhimligini ta'kidlaydi va yuqori TMIGA ega bemorlarda yanada intensiv monitoring va moslashtirilgan terapevtik yondashuvlarni talab qiladi.

Keyingi bosqichda, biz IL-8 darajasini tana massasi indeksi bo'yicha bemorlar guruhlarini kesimida tahlil qildik.

3.7-jadvalda keltirilgan ma'lumotlar turli tana massasi indeksi (TMI) toifalarida IL-8 darajasini taqqoslash imkonini beradi. IL-8, yallig'lanish va immun javobda, xususan neytrofillarning xemotaksisi rolini o'ynaydi, bu COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning tana massasi indeksiga qarab yallig'lanish dinamikasini tushunishda muhim belgi hisoblanadi.

Jadval 3.7

Tadqiqpt guruhlarida tana massa indeksi kesimida IL-8 darajasi tavsifi

	IL-8 Asosiy guruh (n=80)	IL-8 Nazorat guruhi (n=20)	P-qiymati
Vazn yetishmasligi	11.8±5.4	9.8±2.1	>0.05
Normal vazn	14.3±7.2	8.3±2.0	<0.05
Ortiqcha vazn	39.8±8.5	8.2±1.2	<0.01
Semizlik	52.4±10.9	7.9±1.9	<0.001
<i>Izoh:</i> Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan			

Vazn yetishmasligi toifasida, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-8 darajasi 11,8 pg/ml (±5,4) ni tashkil qilgan bo'lsa, bu nazorat guruhidagi (9,8 pg/ml ±2,1) ko'rsatkichdan sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Bu vazn yetishmasligi aniqlangan odamlarda COVID-19 bilan bog'liq yallig'lanish reaksiyasining kuchayishini ko'rsatadi. Yuqori IL-8 darajasi asosiy kasalliklar

bilan bog'liq bo'lgan immunitet tizimining o'zgarishi yoki kuchayishini aks ettirishi mumkin.

Normal vaznga ega bo'lgan bemorlar orasida IL-8 darajasi ($14,3 \text{ pg/ml} \pm 7,2$) nazorat guruhidagi sog'lom odamlarnikidan ($8,3 \text{ pg/ml} \pm 2,0$) sezilarli darajada farq qilgan. Bu farqning statistik ahamiyati p -qiymati $<0,001$ bilan tasdiqlangan. Bu ko'tarilish, IL-8 darajasi oshishi COVID-19 normal tana massasi indeksiga qaramay sezilarli yallig'lanish javobini keltirib chiqarishini ko'rsatadi, bu virusning normal vaznga ega bemorlarda ham immun tizimini faollashtira olish qobiliyatini ta'kidlaydi.

Ortiqcha vaznga ega bemorlarda IL-8 darajasi keskin ko'tarilganligi aniqlandi, Bunda asosiy guruhda IL-8 darajasi $39,8 \text{ pg/ml} (\pm 8,5)$ ni tashkil etgan bo'lsa, bu nazorat guruhida $8,2 \text{ pg/ml} (\pm 1,2)$ ni tashkil etgan va guruhlar o'rtasida farq sezilarli ahamiyatga ega ekanligini kuzatish mumkin. Bu o'sish ortiqcha vaznga ega shaxslarda yallig'lanish reaksiyasining yanada kuchliroq namoyon bo'lishini ko'rsatadi, bu esa vazn ortishi yallig'lanish jarayonlarini rag'batlantirishi mumkinligidan dalolat berishi mumkin.

Eng yuqori IL-8 darajasi semizlik aniqlangan bemorlarda kuzatilgan. COVID-19 bilan kasallangan ushbu guruhdagi bemorlarning IL-8 darajasi $52,4 \text{ pg/ml} (\pm 10,9)$ ni tashkil etgan. Nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich $7,9 \text{ pg/ml} (\pm 1,9)$ ni tashkil etgan. Bu natijalar, semizlik ko'pincha past darajadagi doimiy yallig'lanish bilan bog'liq bo'lganligi va bu holat, ko'rinib turibdiki, COVID-19 infeksiyasi fonida sezilarli darajada kuchayganini tasdiqlaydi.

Olingan ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning barcha TMI toifalarida IL-8 darajasi sog'lom odamlarnikidan sezilarli darajada yuqori ekanligini ko'rsatadi. Vazn yetishmovchiligidan semizlikka qadar bo'lgan shaxslarda IL-8 darajasining oshishi, TMI ning yuqori bo'lishi bilan yallig'lanish

javobining kuchayishiga aniq bog'liqlikni ko'rsatadi. Bu qonuniyat COVID-19ni klinik davolashda TMI ni diqqat bilan hisobga olish zarurligini ta'kidlaydi, ayniqsa ortiqcha vazn va semizlikka ega bemorlar og'ir yallig'lanish reaksiyasi va bog'liq asoratlarning rivojlanish xavfi yuqori bo'lganligi sababli. Bu, bemorlarning TMI ni hisobga olgan holda individual davolash strategiyalarining ahamiyatini urg'u beradi, chunki yuqori TMIGA ega bemorlar yanada qattiq nazorat va boshqaruvni talab qilishi mumkin, bu esa yallig'lanishning kuchayishiga bog'liq xavflarni kamaytirishga yordam beradi.

Natijalar IL-8 darajasi ortiqcha vazn va semizlikka ega shaxslarda ancha yuqori bo'lishini ko'rsatuvchi mavjud tadqiqotlar bilan mos keladi. Tizimli adabiyotlar sharhi va meta-tahlil turli interleykinlar va COVID-19ning og'irligi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganib chiqqan bo'lib, IL-6, IL-8 va IL-10ning yuqori darajalari og'ir COVID-19 holatlariga bog'liq ekanligini aniqlagan. Xususan, IL-8, shuningdek IL-6 va IL-10 darajalari og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda, yengil shakldagi bemorlarga va omon qolganlarga qaraganda, o'lgan bemorlarda ancha yuqori bo'lgan, bu IL-8 darajasining COVID-19ning og'irligi va prognozi bilan bog'liq ekanligini ko'rsatadi, bu sizning ma'lumotlaringizda keltirilgan IL-8ning ko'tarilishi bilan mos keladi, ayniqsa yuqori TMIGA ega bemorlarda [10,34,56].

Bundan tashqari, tadqiqotda ko'rsatilganidek, IL-8 darajasining oshishi ayniqsa intensiv terapiya bo'limida (ITB) bo'lgan bemorlarda, ITBda bo'lmagan bemorlarga qaraganda ko'proq namoyon bo'lgan, bu IL-8ning SARS-CoV-2 patogenezini va COVID-19 bemorlarining kasallikning og'irligi va prognozini bashorat qilishda potentsial biomarker sifatida foydalanish imkoniyatini yana bir bor ko'rsatadi. Bu sizning ma'lumotlaringizda kuzatilgan tendentsiyani tasdiqlaydi, unda TMIning oshishi IL-8 darajasining yuqoriligi bilan

korrelyatsiya qilgan, bu TMIning COVID-19ga nisbatan yallig'lanish javobidagi muhim omil ekanligini va kasallikning og'irligi hamda natijalariga ta'sir qilishi mumkinligini ta'kidlaydi [13,38,67].

Keyingi bosqichda biz bemorlarda pnevmoniya mavjudligiga qarab immunologik parametrlarni tahlil qildik. 3.8-jadvalda COVID-19 bilan pnevmoniyasi bo'lgan, pnevmoniyasi bo'lmagan va sog'lom shaxslar guruhlar o'rtasida immunologik ko'rsatkichlar (IL-6, IL-8, IgG, IgA, IgM)ni taqqoslash natijalari tahlili keltirilgan.

Jadval 3.8

**Tadqiqot guruhlaridagi bemorlarda pnevmoniya aniqlanganligi
kesimida immunologik ko'rsatkichlar tahlili**

	Pnevmoniya bilan (n=55)	Pnevmoniyasi z (n=25)	Nazorat guruhi (n=20)	P-qiymati
IL-6 (pg/ml)	48.2±9.4	11.8±4.5	8.2±2.5	p1<0.001 p2>0.05
IL-8 (pg/ml)	54.2±10.5	16.2±5.2	7.1 ±2.1	p1<0.001 p2>0.05
IgG (g/l)	16.2±2.1	11.3±1.2	10.2±1.0	p1<0.001 p2>0.05
IgA (g/ l)	2.8±0.4	2.1 ±03	2.0±O3	p1<0.001 p2>0.05

IgM (g/ l)	1.9±0.3	1.6±0.2	1.5±0.2	p1<0.001 p2>0.05
<i>Izoh:</i> Guruhlar o‘rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo‘llanilgan.				

IL-6 ko'rsatkichi pnevmoniyasi bor bemorlarda ancha yuqori bo'lib (48.2 ± 9.4 pg/ml), bu sog'lom nazorat guruhi (8.2 ± 2.5 pg/ml) bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori bo'lganligi va $p1 < 0.001$ qiymati bilan bu kuchli yallig'lanish javobini ko'rsatishi aniqlandi. Biroq, COVID-19 bilan kasallangan, lekin pnevmoniyasi yo'q bemorlar va nazorat guruhi o'rtasida muhim farq yo'q ($p2 > 0.05$), bu yengilroq reaksiyani ko'rsatadi.

IL-8 darajasi ham, IL-6 kabi, pnevmoniyasi bor bemorlarda sezilarli darajada yuqori bo'lganligini kuzatish mumkin (54.2 ± 10.5 pg/ml) bu esa nazorat guruhidagi (7.1 ± 2.1 pg/ml) ko'rsatkichga nisbatan yuqori hisoblanadi. Biroq, pnevmoniyasiz bemorlarda nazorat guruhiga qaranganda aniq farq aniqlanmadi ($p2 > 0.05$). Bu natijalar pnevmoniya bilan bog'liq yallig'lanish jarayonining kuchayishini yana bir bor ta'kidlaydi.

IgG, IgA, IgM immunoglobulin darajasi pnevmoniya aniqlangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan ancha yuqori ekanligi kuzatildi ($p1 < 0.001$). Bu kuchli immun javobini ko'rsatadi. Biroq, pnevmoniyasiz bemorlarda nazorat guruhiga qaranganda aniq farq aniqlanmadi ($p2 > 0.05$).

Yakuniy tahlilda, ushbu tadqiqot COVID-19 bilan pnevmoniyasi bor bemorlarning alohida immunologik profilini aniqladi, bu profil sezilarli darajada yuqori IL-6, IL-8 va immunoglobulin darajalarini o'z ichiga oladi va bu nisbatan og'ir yallig'lanish va immun javobini ko'rsatadi. Bu pnevmoniyaning COVID-19 bilan bog'liq immun javobga ta'sirini ta'kidlaydi va mavjud pnevmoniya

asosida shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyatini ko'rsatadi.

Oshgan IL-6 darajasi COVID-19 bilan pnevmoniyaga chalingan bemorlarda kuzatilgan ma'lumotlar, IL-6 ning kasallikning og'irligini belgilovchi muhim belgisi ekanligini ko'rsatadigan tadqiqotlar natijalari bilan mos keladi. Tadqiqotlar IL-6 darajasining oshishi bemorlarning og'ir ahvolga tushishiga, shifoxonada qolish davrining uzayishiga va COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda o'lim darajasining oshishiga bog'liq ekanligini ko'rsatmoqda. IL-6 kasallikning og'irligini bashorat qiluvchi asosiy omil sifatida aniqlangan, bu uning sitokin bo'ronlari va tizimli yallig'lanishda rolini ta'kidlaydi.

IL-6 singari, IL-8 darajasining oshishi ham pnevmoniyaga chalingan bemorlarda kuzatilgan va tadqiqotlar IL-8 darajasining oshishi bilan COVID-19 ning og'ir holatlarini bog'laydi. IL-8 ning og'ir respirator distress sindromi va COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda immunitet javobiga bog'liqligi bizning ma'lumotlarimizga mos keladi [56, 67].

Tadqiqotda COVID-19 bilan pnevmoniyaga chalingan bemorlarda IgG, IgA, IgM immunoglobulinlarining darajasi oshganligi ko'rsatilgan. Tadqiqotlar COVID-19 kasalligi og'irligini IgM va IgG darajalari bilan bog'laydi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, qon serumidagi IgG darajasi oshgan bemorlar shifoxonada uzoqroq qolishgan, IgM darajasi esa omon qolish va komorbiditetni kamaytirish bilan bog'liq. Bu IgM va IgG darajalari COVID-19 bilan pnevmoniyada kasallikning taraqqiyoti va og'irligini belgilovchi biomarkerlar bo'lishi mumkinligi g'oyasini qo'llab-quvvatlaydi [32, 55].

Shunday qilib, COVID-19 bilan pnevmoniyaga chalingan bemorlarda IL-6, IL-8, IgG, IgA va IgM darajalari oshishi mavjud tadqiqotlar natijalari bilan mos

keladi va bu belgilar COVID-19 ning og'irligi va taraqqiyotini ko'rsatuvchi muhim ko'rsatkichlar hisoblanadi, ayniqsa pnevmoniya bilan murakkablashgan holatlarda. Bu immunologik parametrlar og'ir klinik natijalar bilan bog'liq bo'lganligi sababli, ular davolanish strategiyasini belgilash va bemorlarning prognozini bashorat qilishda foydalanish imkoniyatini ta'kidlaydi.

Keyingi bosqichda, COVID-19 ga chalingan bemorlarda immunitet javobini tahlil qilishda semizlik (n=38), normal vaznli (n=42) va sog'lom shaxslar guruhini (N=20) o'z ichiga olgan IL-6, IL-8, IgG, IgA va IgM darajalariga qaratilgan tahlilini o'tkazdik (jadval 3.9).

Semizlikdan aziyat chekuvchi bemorlar guruhida IL-6 darajasi (43.2 ± 8.7 pg/ml) ancha yuqori bo'lib, normal vazga ega bemorlar oralig'i (1-5 pg/ml) va COVID-19 bilan kasallanmagan semiz bo'lmagan bemorlar (18.8 ± 4.5 pg/ml) hamda kontrol guruhidagi (3.2 ± 0.4 pg/ml) ko'rsatkichlardan sezilarli darajada oshgan. Bu kuchli yallig'lanish javobini ko'rsatib, semiz bemorlarda yuqori IL-6 darajasi yallig'lanishga va COVID-19 bilan bog'liq Tizimli yallig'lanishga hissa qo'shuvchi asosiy omil sifatida semizlikni ko'rsatadi [45, 56].

3.9 Jadval

Semizlik mavjudligi bo'yicha guruhlarda o'rganilgan bemorlarning immunologik ko'rsatkichlari

	Norma	Semizlik (n=38)	Normal vazn (n=42)	Nazorat guruhi (n=20)	P-qiymati
IL-6	(1-5 пг/мл)	43.2 ± 8.7	18.8 ± 4.5	3.2 ± 0.4	$p1 < 0.001$ $p2 > 0.05$

IL-8	(0.5-5 пг/мл)	51.4±9.5	18.2±5.2	4.1 ±0.4	p1<0.001 p2>0.05
IgG	(6-16 г/л)	18.1 ±2.1	18.3±2.2	10.2±1.0	p1<0.001 p2>0.05
IgA	(0.7-4 г/л)	2.3±0.4	2.1±0.3	2.0±0.3	p1<0.001 p2>0.05
IgM	(0.4-2.3 г/л)	1.9±0.3	1.6±0.2	1.5±0.2	p1<0.001 p2>0.05
<i>Izoh:</i> Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan.					

Semizlik bilan bog'liq COVID-19 bemorlar guruhida IL-8 darajasi sezilarli darajada yuqori (51,4±9,5 pg/ml) bo'lib, bu norma diapazoni (0,5-5 pg/ml) va semizlik bo'lmagan hamda nazorat guruhi darajalaridan ancha yuqoridir. Bu, semizlikning COVID-19 bilan bog'liq yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirishi va kasallikning og'irligiga ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatadi.

Shuningdek, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda semizlik mavjudligiga qarab immunoglobulinlar darajasini tahlil qildik. Semizlik bilan bog'liq guruhda yuqori darajadagi IgG (18,1±2,1 g/l), IgA (2,8±0,4 g/l) va IgM (1,9±0,3 g/l) kuzatilgan, bu kuchli gomoral immun javobini ko'rsatadi. Ushbu darajalar normadan yuqori va semizlik bo'lmagan hamda nazorat guruhlari darajalaridan yuqoridir, bu esa organizmning infeksiyaga samarali immun javobini tashkil etishga urinishini aks ettirishi mumkin.

Semizlik bilan bog'liq guruhda IL-6, IL-8 va immunoglobulinlar darajasi semizlik bo'lmagan va sog'lom odamlar guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lib, bu semizlikning COVID-19 bilan bog'liq yallig'lanish va immun javobini kuchaytirishdagi rolini ta'kidlaydi. Bu kuzatuv zamonaviy tushunchalar bilan mos keladi, semizlikning yallig'lanish va immun funktsiyasiga Tizimli ta'siri haqida. IgG darajasi oshishi, xususan, COVID-19 bilan bog'liq uzoq muddatli shifoxonada yotish bilan bog'liq bo'lgan, bu immun javobining kuchayishi va kasallikning og'irligi o'rtasidagi korrelatsiyani ko'rsatadi.

Olingan ma'lumotlar semizlikning COVID-19 bilan bog'liq immun javobiga, xususan IL-6, IL-8 va immunoglobulinlar darajasi oshishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi. Ushbu kuchaytirilgan javob, ehtimol, semizlik bilan bog'liq bemorlarda kuzatiladigan kasallikning og'irligini oshirishi mumkin, bu esa COVID-19ni boshqarish va davolash strategiyasida semizlikni muhim omil sifatida hisobga olishning ahamiyatini ta'kidlaydi. Ushbu tushuncha COVID-19 bilan bog'liq yuqori xavfni kamaytirishga qaratilgan terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun hayotiy ahamiyatga ega.

Jadval natijalari COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda immun javobning o'zgarishlarini ishonchli tarzda ko'rsatadi, ayniqsa semizlikning ta'sirini ta'kidlaydi. IL-6 va IL-8 darajalari o'rtasidagi keskin farq semizlikka ega bemorlar va semizlik bo'lmagan COVID-19 bemorlari hamda nazorat guruhi o'rtasida yorqin yallig'lanish javobini ko'rsatadi. Semizlik guruhida IL-6 ($43,2 \pm 8,7$ pg/ml) va IL-8 ($51,4 \pm 9,5$ pg/ml) darajalari norma diapazonidan va semizlik bo'lmagan bemorlarda kuzatilgan darajalardan ancha yuqoridir, bu semizlikning virusga qarshi organizmning yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi. Shuningdek, semizlik bilan bog'liq bemorlarda IgG, IgA va IgM darajalari yuqori bo'lib, bu kuchli gomoral immun

javobini anglatadi. COVID-19 bilan og'rigan semizlikka ega bemorlarda kuzatiladigan bu turdagi immun aktivatsiya kasallikning ushbu demografik guruhda kuzatiladigan og'irligini qo'llab-quvvatlaydi, bu zamonaviy tushunchalar bilan mos keladi, semizlikni COVID-19ning og'ir oqibatlari uchun xavf omili sifatida ko'rib chiqadi. Olingan ma'lumotlar COVID-19ni boshqarish va davolashda semizlikni muhim omil sifatida hisobga olish zarurligini ta'kidlaydi, chunki bu kasallikning immunopatologiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

3.10-jadvalda keltirilgan ma'lumotlar komorbid kasalliklarga ega bemorlar, komorbid kasalliklarsiz bemorlar va nazorat guruhi o'rtasida immunologik ko'rsatkichlaridagi sezilarli farqlarni ko'rsatib, komorbid kasalliklarning COVID-19ning rivojlanishi va og'irligiga qanday ta'sir qilishi mumkinligini batafsil ko'rib chiqish imkonini beradi.

Komorbid kasalliklarga ega bemorlarda IL-6 darajasi ($41,8 \pm 8,2$ pg/ml) nafaqat norma diapazoni (1-5 pg/ml) dan, balki komorbid kasalliklarsiz bemorlarda ($18,1 \pm 4,3$ pg/ml) kuzatilgan darajadan ham ancha yuqoridir. Bunday sezilarli oshish bemorlarda yallig'lanish reaksiyasining og'irligini ko'rsatadi va bu COVID-19ning og'ir ko'rinishlari va asoratlariga IL-6 darajasining oshishi bilan bog'liq tadqiqotlar ma'lumotlari bilan mos keladi. Ma'lumki, IL-6 darajasining yuqori bo'lishi COVID-19ning og'ir holatlarida kuzatiladigan sitokin bo'ronining asosiy belgisidir va komorbid kasalliklarga ega bemorlarda uning sezilarli darajada oshishi ularning og'ir oqibatlarga bo'lgan yuqori moyilligini ta'kidlaydi.

Jadval 3.10

Yondosh kasalliklar kesimida immunologik ko'rsatkichlar tavsifi

	Norma	Yondosh kasalliklar bilan (N=58)	Yondosh kasalliklarsiz (n=22)	Nazorat guruhi (N=20)	p-qiymati
IL-6	(1-5 pg/ml)	41.8±8.2	18.1± 4.3	3.2±0.4	p1<0.001 p2>0.05
IL-8	(0.5-5 pg/ml)	47.2±9.1	17.4±5.8	4.1±0.4	p1<0.001 p2>0.05
IgG	(6-16 g/l)	17.3±2.1	13.3±2.2	10.2±1.0	p1<0.001 p2>0.05
IgA	(0.7-4 g/l)	3.2±0.4	2,1± 0.3	2.0±0.3	p1<0.001 p2>0.05
IgM	(0.4-23 g/l)	2.1±0.3	1.6± 0.2	1.5±0.2	p1<0.001 p2>0.05
<i>Izoh:</i> Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan					

Shunga o'xshash tarzda, IL-8 darajasi komorbid kasalliklarga ega bemorlarda (47,2±9,1 pg/ml) komorbid kasalliklarsiz bemorlar va nazorat guruhi bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqoridir. Bu norma diapazonidan oshgan ko'tarilish, yallig'lanish va immun javobini kuchaytirishni ko'rsatadi, bu esa COVID-19 bilan bog'liq komorbid kasalliklarga ega bemorlarda yanada og'ir respirator asoratlar va Tizimli ta'sirlarga olib kelishi mumkin.

Komorbid kasalliklarga ega bemorlarda IgG (17,3±2,1 g/l), IgA (3,2±0,4 g/l) va IgM (2,1±0,3 g/l) darajalarining yuqoriligi gomoral immun javobini kuchaytirganligini ko'rsatadi. Bunday kuchaytirilgan javob, ushbu bemorlarda

kuchaygan virus yukiga va yallig'lanish muhitiga javoban kompensatsion mexanizm bo'lishi mumkin, bu organizmning infeksiyaga samarali qarshilik ko'rsatishga urinishini aks ettiradi.

Guruhlar o'rtasidagi sezilarli farqlar, komorbid kasalliklarning COVID-19ga immun javobga ta'sirini ta'kidlaydi. Komorbid kasalliklarga ega bemorlar kuchaytirilgan immun javobini ko'rsatmoqda, bu, ehtimol, mavjud kasalliklarning qo'shimcha stressi va tizimli ta'siriga bog'liq. Bu komorbid kasalliklar nafaqat COVID-19 yuqtirish xavfini oshiradi, balki kasallikning og'ir kechishiga ham olib keladi, bu esa bunday bemorlarni klinik boshqarishda individual strategiyalarni ishlab chiqishni talab qiladi.

Ushbu tadqiqot COVID-19 bilan og'rigan komorbid kasalliklarga ega bemorlarda o'zgartirilgan immun javob haqida qimmatli ma'lumot beradi. Bu komorbid holatlarni COVID-19ni klinik boshqarishda hisobga olishning muhimligini ta'kidlaydi, chunki bu bemorlar maxsus immunologik profillarga ega bo'lib, kasallikning og'ir oqibatlariga moyil bo'lishi mumkin. Ushbu tushuncha COVID-19 bilan bog'liq komorbid kasalliklarga ega bemorlar uchun nishonli terapevtik aralashuvlarni ishlab chiqish va klinik natijalarni yaxshilash uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Keyingi bosqichda biz, SpO₂ darajasiga qarab immunologik parametrlarning qiyosiy tahlilini o'tkazdik (3.11-jadval).

COVID-19 kontekstida IL-6 va IL-8ning kengaytirilgan tavsifi, ayniqsa qon kislorod bilan to'yinganligi (SpO₂) darajasi har xil bo'lgan bemorlarda ularning roli va oqibatlarini chuqur o'rganishni talab qiladi.

3.11-jadval

**Tadqiqot guruhlaridagi bemorlarda kasalxonaga yotqizish paytida
kislorod saturatsiyasi darajasi bo'yicha immunologik ko'rsatkichlar
tavsifi**

	Norma	SpO ₂ <95% (n=38)	SpO ₂ ≥95% (n=42)	Nazorat guruhi (n=20)	p- qiymati
IL-6	(1-5 пг/мл)	37.8±6.2	21.1± 5.3	3.2±0.4	p1<0.001 p2<0.001
IL-8	(0.5-5 пг/мл)	43.2±8.3	19.6±5.2	4.1±0.4	p1<0.001 p2<0.001
IgG	(6-16 г/л)	15.3±2.0	12.1±2.2	10.2±1.0	p1<0.001 p2>0.05
IgA	(0.7-4 г/л)	3.5±0.4	2,1± 0.3	2.0±0.3	p1<0.001 p2>0.05
IgM	(0.4-23 г/л)	2.2±0.3	1.7± 0.2	1.5±0.2	p1<0.001 p2>0.05
<i>Izoh: Guruhlar o'rtasidagi taqqoslash uchun Mann-Whitney U testi va Student t-testi qo'llanilgan</i>					

SpO₂ (37,8±6,2 pg/ml) kamaygan bemorlarda kuzatilgan IL-6 ning yuqori darajalari og'ir yallig'lanish reaksiyasini ko'rsatadi. IL-6 yallig'lanishga qarshi sitokin bo'lib, immunitetni tartibga solish va yallig'lanishda asosiy rol o'ynaydi. COVID-19da IL-6 ning yuqori darajalari ko'pincha sitokin bo'roni, o'pkaning jiddiy shikastlanishiga, ko'p a'zolar etishmovchiligiga va o'limning oshishiga olib keladigan haddan tashqari faol immunitet bilan bog'liq. IL-6 darajalari kasallikning og'irligining muhim belgisi bo'lishi mumkin va IL-6 ingibitorlari

kabi terapevtik aralashuvlar uchun maqsad bo'lishi mumkin, ular giperyallig'lanishni yumshatish uchun COVID-19 ning og'ir holatlarida tekshirilgan.

SpO₂ < 95% ($43,2 \pm 8,3$ pg/ml) bo'lgan bemorlarda IL-8 darajasining oshishi uning COVID-19 patogenezidagi rolini ta'kidlaydi. IL-8 - bu neytrofillarni infeksiya joylariga jalb qilish va faollashtirishda asosiy rol o'ynaydigan kimyokindir. COVID-19 kontekstida IL-8 ning yuqori darajalari yallig'lanish va o'pkaning shikastlanishiga hissa qo'shishi va nafas olish alomatlarini kuchaytirishi mumkin. IL-8 darajasining oshishi o'pka distressiga javob sifatida ko'rib chiqilishi mumkin va uning darajalari COVID-19da o'pka shikastlanishining og'irligiga bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda IL-6 va IL-8 darajasining oshishi va SpO₂ ning kamayishi kuchli yallig'lanish reaksiyasi va immun faollashuvini ko'rsatadi. Ushbu sitokinlar COVID-19 ning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi va kasallikning og'irligini baholash va COVID-19 ning og'ir holatlarida tez-tez uchraydigan asoratlarni davolash strategiyasini boshqarish uchun muhim biomarker bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Immunoglobulinlar (IgG, IgA, IgM) immunitet tizimining eng muhim tarkibiy qismlari bo'lib, organizmni patogenlardan himoya qilishda muhim rol o'ynaydi:

Antikorlarning eng keng tarqalgan turi IgG uzoq muddatli immunitet uchun juda muhimdir. SpO₂ kamaygan ($15,3 \pm 2,0$ g/l) bo'lgan COVID-19 bemorlarida kuzatilgan IgG darajasining oshishi davom etayotgan immun javob yoki oldingi infeksiyani ko'rsatadi. IgG platsentadan o'tib, homilaga passiv immunitetni ta'minlaydi va patogenlarni zararsizlantiradi.

Immunoglobulin IgA asosan shilliq pardalarda joylashgan bo'lib, shilliq qavatning immuniteti uchun juda muhimdir. Bu COVID-19 kabi respiratorli infeksiyalarda muhim rol o'ynaydi. IgA darajasining ko'tarilishi ($SpO_2 < 95\%$ bo'lgan bemorlarda $3,5 \pm 0,4$ g/l), ayniqsa shilliq qavatlarda faol immunitet reaksiyasini ko'rsatadi.

IgM odatda yangi infeksiyaga qarshi kurashish uchun organizm ishlab chiqaradigan antikorlarning birinchi turidir. Yuqori IgM darajalari ($SpO_2 < 95\%$ bo'lgan bemorlarda $2,2 \pm 0,3$ g/l) faol yoki yaqinda paydo bo'lgan immunitet reaksiyasini ko'rsatadi, SpO_2 darajasi yuqori bo'lgan va sog'lom nazoratga ega bo'lgan bemorlar bilan solishtirganda, SpO_2 darajasi past bo'lgan bemorlarda ko'tarilgan belgilar o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatadi. kislorodning to'yinganligi va immunitetning kuchayishi. Bu og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda ko'pincha kislorod miqdori kamayishi va ko'proq intensiv davolanishni talab qiladigan klinik kuzatuvlarga mos keladi.

Bu Natijalar muhim klinik ta'sirga ega. Ular SpO_2 kabi an'anaviy parametrlar bilan bir qatorda immunologik markerlarni kuzatish COVID-19 zo'ravonligini baholash uchun muhim bo'lishi mumkinligini ta'kidlamoqda. IL-6 va IL-8 ning yuqori darajalari tez va agressiv aralashuvni talab qiladigan kasallikning og'ir rivojlanishining dastlabki ko'rsatkichlari bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Natijalar nafas olish buzilishi o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni ko'rsatadi, bu SpO_2 ning kamayishi va COVID-19da immunitet reaksiyasi bilan tasdiqlanadi. Ular kasallikning og'irligini yaxshiroq tushunish va davolash strategiyasini aniqlash uchun bemorni monitoring qilishda, shu jumladan klinik va immunologik baholashda kompleks yondashuv muhimligini tasdiqlaydi.

XOTIMA

COVID-19 pandemiyasi, SARS-COV-2 koronavirusi tomonidan keltirilgan, 2019 yil dekabrda Xitoyning Uxan shahrida ilk ro'yxatga olingan kasallik holatlari bilan boshlangan, tezda butun dunyo bo'ylab tarqaldi [1,2]. Ushbu tarqalish ko'plab mamlakatlarda vayronkor oqibatlarga olib keldi, chunki uning yuqumli xususiyati va og'ir ahvolda bo'lgan bemorlarning ko'pligi, intensiv terapiya bo'limlarida (ITB) maxsus yordamga muhtoj edi, shuningdek o'lim xavfi oshgan. Shu sababli, 2020 yil Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) uni global favqulodda vaziyat deb e'lon qildi [3]. Hozirgi inqiroz vaqtida hisobga olinishi kerak bo'lgan muhim jihatlar kasallikning epidemiologiyasi, klinik ko'rinishlari, xavf omillari va uzatish dinamikasini yaxshiroq tushunishga olib boradigan ilmiy tadqiqotlardir [1, 4-8]. Shuningdek, etiologik agentlar [9,10], ularning genamlari, morfologik tuzilishi va molekulalari [11-13], boshqa koronaviruslar bilan aloqalari [14], angiotenzin aylantiruvchi ferment II bilan bog'lanish orqali maqsadga yo'naltirilishi [9], infeksiyalarni aniqlashda yordam beradigan omillar [9,10] juda muhimdir. Hujayralarga kirish xususiyatlari, ichki hujayra replikatsiyasi jarayonlari [15] va infeksiyalangan shaxslarning immun tizimida sodir bo'lgan o'zgarishlar [16-19]ni o'rganish muhimdir. Barcha bu tadqiqotlar diagnostika testlarini, klinik davolash strategiyalarini, samarali antivirus dori-darmonlarni va samarali himoya vaktsinasini ishlab chiqishga yo'naltirilgan.

Inson va tajriba hayvonlarining SARS-COV va MERS-COV infeksiyalariga qarshi immun xususiyatlari keng o'rganilgan [20-23]. Biroq, COVID-19ning SARS va MERS bilan ba'zi aniq nuqtalarda o'xshashligi tufayli, ushbu infeksiyalarning tadqiqotlariga murojaat qilish zarur bo'ladi.

Bu virus, COVID-19 epidemiyasiga mas'ul bo'lgan, bir nechta olimlar tomonidan bir vaqtda aniqlangan [9,10] va mos ravishda nomlangan. Ushbu tadqiqotchilar koronaviruslarning yarasa viruslaridan genomni, hujayra membranasida uning reseptori sifatida AAF2ni hal qilishgacha bo'lgan jarayonni ochib berishgan, shundan so'ng JSST rasman infeksiyani COVID-19 va SARS-COV-2 deb atagan [24].

Ushbu tadqiqot natijasida olingan ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlar hamda tadqiqotda qatnashgan sog'lom shaxslarning boshlang'ich xususiyatlari haqida muhim ma'lumot beradi. Xususan, COVID-19 bilan kasallangan bemorlar keksaroq, ularning tana massasi indeksi (TMI), nafas olish tezligi hamda sistolik va diastolik bosim darajalari yuqoriroq edi. Jinsiy taqsimot va chekish statusi bo'yicha guruhlar orasida muhim farqlar aniqlanmagan. Ushbu ma'lumotlar tadqiqotning boshida ikki guruh o'rtasida mavjud bo'lgan farqlarni tushunish uchun juda muhimdir va tadqiqotni qo'shimcha tahlil qilish hamda uning natijalarini talqin qilish uchun oqibatlarga ega.

Tadqiqotimiz natijasida olingan ma'lumotlar ba'zi bir yondosh kasalliklar (masalan, gipertoniya, diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, O'SOK va revmatoid artrit) va COVID-19ning og'irligi o'rtasida sezilarli bog'liqlik ko'rsatilgan. Ushbu ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda ushbu kasalliklarni diqqat bilan kuzatib borish va davolashning muhimligini ta'kidlaydi, bu esa og'ir oqibatlarning oldini olish uchun potentsial xavfni kamaytirishi mumkin.

Olib borgan tadqiqotimiz COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va sog'lom odamlar o'rtasidagi gematologik parametrlardagi muhim farqlarni ta'kidlaydi, bu esa virusning gematologik tizimga ta'sirini ko'rsatadi. Olingan

natijalar COVID-19ning patofiziologiyasini tushunishda muhim ahamiyatga ega va bemorlarni boshqarish strategiyasini ishlab chiqishda yordam berishi mumkin. Jahon pandemiyaga qarshi kurashishda davom etar ekan, bunday tadqiqotlar ushbu kasallikning va uning inson salomatligiga ko'p qirrali ta'sirini to'liq tushunish uchun zarurdir.

Olib borgan tadqiqotimiz COVID-19 ning tana harorati, yurak urish tezligi, nafas olish tezligi va qonning kislorod bilan to'yinganligi kabi fiziologik parametrlarga sezilarli ta'sirini ta'kidlaydi, bu vaqtda arterial bosim ushbu kogortadagi bemorlarda nisbatan o'zgarmas qoladi. Ushbu farqlar COVID-19 ning ayniqsa nafas olish tizimi va umumiy yallig'lanish reaksiyasiga tizimli ta'sirini ta'kidlaydi.

Xulosa qilib aytganda, turli TMI toifalarida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6 darajasini tahlil qilish sog'lom odamlarga nisbatan TMI va COVID-19 bilan bog'liq yallig'lanish javobining aniq korrelyatsiyasini ko'rsatdi. O'z navbatida, barcha TMI toifalarida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning IL-6 darajasi sog'lom odamlarnikidan yuqori bo'lib, bu ko'rsatkichning ortiqcha vazn va semizlikka ega shaxslarda yanada yuqori bo'lishi, COVID-19 ga qarshi yallig'lanish reaksiyasining kuchayishiga bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi, bu esa kasallikning og'irroq kechishiga olib kelishi mumkin. Olingan natijalar TMI ni COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni klinik boshqarishda muhim omil sifatida hisobga olishning ahamiyatini ta'kidlaydi, chunki yuqori TMI ga ega bemorlar yanada intensiv monitoring va ehtimol maxsus terapevtik yondashuvlarni talab qiladi, chunki ular og'ir yallig'lanish va asoratlarning rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi.

Bizning natijalarimiz, tana massasi indeksi (TMI), IL-6 darajasi va COVID-19ning og'irligi o'rtasidagi bog'liqlik haqida zamonaviy tadqiqotlar

natijalari bilan yaxshi mos keladi. Bir nechta tadqiqotlar va meta-tahlillar IL-6 darajasining ko'tarilishi va COVID-19ning og'irligi o'rtasida aniq bog'liqlikni aniqladi, bu bog'liqlik yosh va jins kabi omillarga bog'liq emasligi ko'rinadi. Bundan tashqari, tadqiqotlar semizlikning, ko'pincha yuqori TMI bilan bog'liq bo'lganligi, COVID-19ning asosiy asoratlarning rivojlanish xavfi, masalan o'tkir respirator distress-sindromi (ORDS), sitokin bo'roni va koagulopatiya kabi, muhim omil ekanligini ko'rsatmoqda [12, 45, 63].

Olingan ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning barcha TMI toifalarida IL-8 darajasi sog'lom odamlarnikidan sezilarli darajada yuqori ekanligini ko'rsatadi. Vazn yetishmovchiligidan semizlikka qadar bo'lgan shaxslarda IL-8 darajasining oshishi, TMI ning yuqori bo'lishi bilan yallig'lanish javobining kuchayishiga aniq korrelyatsiyani ko'rsatadi. Bu qonuniyat COVID-19ni klinik davolashda TMI ni diqqat bilan hisobga olish zarurligini ta'kidlaydi, ayniqsa ortiqcha vazn va semizlikka ega bemorlar og'ir yallig'lanish reaksiyasi va bog'liq asoratlarning rivojlanish xavfi yuqori bo'lganligi sababli. Bu, bemorlarning TMI ni hisobga olgan holda individual davolash strategiyalarining ahamiyatini urg'u beradi, chunki yuqori TMIGA ega bemorlar yanada qattiq nazorat va boshqaruvni talab qilishi mumkin, bu esa yallig'lanishning kuchayishiga bog'liq xavflarni kamaytirishga yordam beradi.

Yakuniy tahlilda, ushbu tadqiqot COVID-19 bilan pnevmoniyasi bor bemorlarning alohida immunologik profilini aniqladi, bu profil sezilarli darajada yuqori IL-6, IL-8 va immunoglobulin darajalarini o'z ichiga oladi va bu nisbatan og'ir yallig'lanish va immun javobini ko'rsatadi. Bu pnevmoniyaning COVID-19 bilan bog'liq immun javobga ta'sirini ta'kidlaydi va mavjud pnevmoniya asosida shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyatini ko'rsatadi.

Oshgan IL-6 darajasi COVID-19 bilan pnevmoniyaga chalingan bemorlarda kuzatilgan ma'lumotlar, IL-6 ning kasallikning og'irligini belgilovchi muhim belgisi ekanligini ko'rsatadigan tadqiqotlar natijalari bilan mos keladi. Tadqiqotlar IL-6 darajasining oshishi bemorlarning og'ir ahvolga tushishiga, shifoxonada qolish davrining uzayishiga va COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda o'lim darajasining oshishiga bog'liq ekanligini ko'rsatmoqda. IL-6 kasallikning og'irligini bashorat qiluvchi asosiy omil sifatida aniqlangan, bu uning sitokin bo'ronlari va Tizimli yallig'lanishda rolini ta'kidlaydi.

Olingan ma'lumotlar semizlikning COVID-19 bilan bog'liq immun javobiga, xususan IL-6, IL-8 va immunoglobulinlar darajasi oshishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi. Ushbu kuchaytirilgan javob, ehtimol, semizlik bilan bog'liq bemorlarda kuzatiladigan kasallikning og'irligini oshirishi mumkin, bu esa COVID-19ni boshqarish va davolash strategiyasida semizlikni muhim omil sifatida hisobga olishning ahamiyatini ta'kidlaydi. Ushbu tushuncha COVID-19 bilan bog'liq yuqori xavfni kamaytirishga qaratilgan terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun hayotiy ahamiyatga ega.

Ushbu tadqiqot COVID-19 bilan og'rigan komorbid kasalliklarga ega bemorlarda o'zgartirilgan immun javob haqida qimmatli ma'lumot beradi. Bu komorbid holatlarni COVID-19ni klinik boshqarishda hisobga olishning muhimligini ta'kidlaydi, chunki bu bemorlar maxsus immunologik profillarga ega bo'lib, kasallikning og'ir oqibatlariga moyil bo'lishi mumkin. Ushbu tushuncha COVID-19 bilan bog'liq komorbid kasalliklarga ega bemorlar uchun nishonli terapevtik aralashuvlarni ishlab chiqish va klinik natijalarni yaxshilash uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Shunday qilib, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda IL-6 va IL-8 darajasining oshishi va SpO2 ning kamayishi kuchli yallig'lanish reaksiyasi va immun faollashuvini ko'rsatadi. Ushbu sitokinlar COVID-19 ning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi va kasallikning og'irligini baholash va COVID-19 ning og'ir holatlarida tez-tez uchraydigan asoratlarni davolash strategiyasini boshqarish uchun muhim biomarker bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Bu natijalar muhim klinik ahamiyatga ega. Jumladan, ular SpO2 kabi an'anaviy parametrlar bilan bir qatorda immunologik markerlarni kuzatish COVID-19 zo'ravonligini baholash uchun muhim bo'lishi mumkinligini ta'kidlamoqda. IL-6 va IL-8 ning yuqori darajalari tez va agressiv aralashuvni talab qiladigan kasallikning og'ir rivojlanishining dastlabki ko'rsatkichlari bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Natijalar nafas olish buzilishi o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni ko'rsatadi, bu SpO2 ning kamayishi va COVID-19da immunitet reaksiyasi bilan tasdiqlanadi. Ular kasallikning og'irligini yaxshiroq tushunish va davolash strategiyasini aniqlash uchun bemorni monitoring qilishda, shu jumladan klinik va immunologik baholashda kompleks yondashuv muhimligini tasdiqlaydi.

Bu tadqiqot natijasida olingan ma'lumotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlar va sog'lom shaxslarning boshlang'ich xususiyatlari, kasallikning klinik kechishi, va unga bog'liq yon ta'sirlar haqida muhim ma'lumotlar taqdim etadi. Tadqiqot, ayniqsa, yosh, semizlik va yurak-qon tomir kasalliklari kabi xavf omillarining COVID-19 bilan bog'liqlik darajasini aniqladi, bu kasallikning og'irligi va potentsial asoratlarini prognoz qilishda yordam beradi. Shuningdek, IL-6 va IL-8 kabi yallig'lanish markerlari kasallikning klinik kechishini baholashda muhim o'rni borligini ko'rsatdi, bu bemorlarni boshqarish strategiyasini yaxshilash va moslashuvchan davolash yondashuvlarini ishlab

chiqish imkonini beradi. Ushbu tadqiqot natijalari COVID-19 bilan bog'liq klinik va immunologik o'zgarishlarni chuqurroq tushunish uchun asos yaratadi va kelajakdagi epidemiyalarga qarshi kurashishda qo'llanilishi mumkin bo'lgan strategiyalarni ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi.

XULOSALAR

- 1 COVID-19 bilan og'riغان bemorlar asosan yosh va tana massa indeksi bo'yicha sog'lom odamlarga qaraganda kattaroq va og'irroq bo'lgan. Gipertoniya, diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, O'SOK va revmatoid artrit kabi yondosh kasalliklar COVID-19 bemorlari orasida ko'proq uchraydi.
- 2 COVID-19 bilan og'riغان bemorlarda sezilarli gematologik o'zgarishlar kuzatilgan. Jumladan, leykositoz, anemiya va trombotsitlar sonining sezilarli kamayishi eng ko'p uchraydigan anomal o'garishlar hisoblanadi. Shuningdek, sog'lom odamlarga qaraganda COVID-19 bemorlarining kislorod saturatsiyasi darajasi ancha past bo'lgan.
- 3 TMIning oshishi va yallig'lanishni kuchaytiruvchi IL-6 hamda IL-8 darajalarining oshishi orasida aniq bog'liqlik kuzatiladi, bu tana og'irligining COVID-19 davrida immun javobni shakllantirishda muhim prognostik salohiyatga ega ekanligini ta'kidlaydi.
- 4 Yondosh kasalliklar mavjudligi, pnevmoniya va kislorod saturatsiyasidagi buzilishlari hamda IL-6 va IL-8 darajalari o'rtasida, shuningdek qon zardobidagi IgA, IgG immunoglobulinlarining oshishi orasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik kuzatildi. Bu kasallikning og'irligi adaptiv va tug'ma immunitetga ta'sir ko'rsatishidan dalolat beradi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda gipertoniya, diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, O'SOK va revmatoid artritis kabi kasalliklarning ko'p tarqalganligini hisobga olgan holda, ushbu yondosh kasalliklarni diqqat bilan kuzatib borish va nazorat qilish juda muhimdir, bu esa og'ir asoratlarning xavfini kamaytirishi mumkin.
2. Tananing massa indeksining yuqoriligi va IL-6 kabi yallig'lanish sitokinlar darajasining o'rtasidagi aniq korrelatsiyani hisobga olgan holda, yuqori tana massa indeksiga ega COVID-19 bemorlarini davolash bo'yicha individual strategiyalarni ishlab chiqish talab etiladi, bu esa intensiv monitoringga e'tibor qaratilishini talab qiladi.
3. Og'ir COVID-19 holatlarda IL-6 va IL-8 ning muhim roli inobatga olinsa, ushbu sitokinlarga ta'sir qilishi, ayniqsa yuqori TMI yoki semizlikdan aziyat chekayotgan, yallig'lanish reaksiyasining kuchayishidan tufayli og'ir asoratlarga ko'proq moyil bo'lgan bemorlar uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lishi mumkin.
4. Kasallikning rivojlanishini baholash va davolashni muvofiqlashtirish uchun muntazam gematologik monitoring tavsiya etiladi.
5. COVID-19 ni klinik boshqarishda yosh va TMI kabi demografik xususiyatlar, SpO2 va puls kabi fiziologik parametrlar, shuningdek immun tizimiga kengroq ta'sir qilish, turli immunoglobulin va sitokin darajalarini o'z ichiga olgan kompleks yondashuv zarur.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. (2020) 382:1199–207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
2. Guan WJ, Ni YZ, Hu Y, Liang HW, Ou QC, He XJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. (2020) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. World Health Organization. Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel Coronavirus (2019 nCoV). (2020). Available online at: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-onthe-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-onthe-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed March 14, 2020).
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. (2020) 395:507– 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. (2020) 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
7. Kucharski AJ, Russell WT, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID- 19: a mathematical modelling

- study. *Lancet Infect Dis.* (2020) 29:553–8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* (2020). doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Epub ahead of print].
9. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen MY, Wang W, Song GZ, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* (2020) 579:265–9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
10. Zhou P, Yang LX, Wang GX, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* (2020) 579:270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
11. Wen F, Yu H, Guo J, Li Y, Luo K, Huang S. Identification of the hypervariable genomic hotspot for the novel coronavirus SARS-CoV-2. *J Infect.* (2020) 80:671–93. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.027
12. Cardenas-Conejo Y, Linan-Rico A, Garcia-Rodriguez DA, Centeno-Leija S, Serrano-Posada H. An exclusive 42 amino acid signature in pp1ab protein provides insights into the evolutive history of the 2019 novel Frontiers human-pathogenic coronavirus (SARS-CoV2). *J Med Virol.* (2020) 92:688–92. doi: 10.1002/jmv.25758
13. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis.* (2020) ciaa203. doi: 10.1093/cid/ciaa203

14. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin IW, Holmes CE, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* (2020) 26:450–2. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
15. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* (2020) 27:1451–4. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
16. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* (2020) 92:424–32. doi: 10.1002/jmv.25685
17. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* (2020) 130:2620–9. doi: 10.1172/JCI137244
18. Tay MZ, Poh MC, Rénia L, MacAry AP, Ng LFP. The trinity of COVID- 19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* (2020) 20:363–74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
19. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* (2020) 20:269–70. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3
20. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* (2005) 5:917–27. doi: 10.1038/nri1732
21. Lau YL, Peiris JS. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Immunol.* (2005) 17:404–10. doi: 10.1016/j.coi.2005.05.009
22. Chen J, Subbarao K. The immunobiology of SARS*. *Annu Rev Immunol.* (2007) 25:443–72. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706
23. Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol.* (2019) 73:529–57. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759
24. World Health Organization. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19 and the Virus That Causes it. (2020). Available online at: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/naming-covid-19>

who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causesit (accessed March 14, 2020).

25. Li X, Zai J, ZhaoQ, NieQ, Li Y, Foley TB, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* (2020) 92:602–11. doi: 10.1002/jmv.25731
26. Wertheim JO. A glimpse into the origins of genetic diversity in SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa213/5780151. [Epub ahead of print].
27. Li B, Si RH, Zhu Y, Yang LX, Anderson ED, Shi LZ, et al. Discovery of bat coronaviruses through surveillance and probe capture-based next-generation sequencing. *mSphere.* (2020) 5:20. doi: 10.1128/mSphere.00170-20
28. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypothesis. *Cell Stress.* (2020) 34345:216. doi: 10.15698/cst2020.04.216
29. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol.* (2020) 11: 298. doi: 10.3389/fmicb.2020.00298
30. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* (2020) 92:418–23. doi: 10.1002/jmv.25681
31. Walls AC, Park JY, Tortorici AM, Wall A, McGuire TA, Veasler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* (2020) 181:281–92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058

32. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. (2020) 581:221–4. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y
33. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. (2020) 17:621–30. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4
34. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. (2020) 525:135–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. (2020) 181:270–81.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
36. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. (2020) 581:215–20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
37. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. (2020) 92:595–601. doi: 10.1002/jmv.25726
38. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. (2020) 526:165–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047

39. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. (2020) 367:1444. doi: 10.1126/science.abb2762
40. Wrapp D, Wang N, Corbett SK, Goldsmith AJ, Hsieh LC, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. (2020) 367:1260. doi: 10.1126/science.abb2507
41. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. (2020) 11:1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9
42. Shang J, Wan Y, Liu C, Yount B, Gully K, Yang Y, et al. Structure of mouse coronavirus spike protein complexed with receptor reveals mechanism for viral entry. *PLoS Pathog*. (2020) 16:e1008392. doi: 10.1371/journal.ppat.1008392
43. Hamming I, Timens W, Bulthuis LM, Lely TA, Navis G, van GH. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. (2004) 203:631–7. doi: 10.1002/path.1570
44. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. (2020) 14:185–92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
45. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. (2020) 5:562–9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y
46. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a

- systematic review and meta-analysis. *Int. J Infect. Dis.* (2020) 94:91–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
47. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* (2020) 172:629–32. doi: 10.7326/M20-0533
48. Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med.* (2020) 9:428–36. doi: 10.21037/apm.2020.03.26
49. Fauci AS, Lane CH, Redfield RR. Covid-19—navigating the uncharted. *N Engl J Med.* (2020) 382:1268–9. doi: 10.1056/NEJMe2002387
50. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science.* (2020) 368:489–93. doi: 10.1126/science.abb3221
51. Fung TS, Liu DX. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology.* (2019) 533:34–44. doi: 10.1016/j.virol.2019.05.002
52. Shi CS, Qi YH, Boullaran C, Huang NN, Abu-Asab M, Shelhamer HJ, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol.* (2014) 193:3080–9. doi: 10.4049/jimmunol.1303196
53. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* (2014) 11:875–9. doi: 10.1038/nm1267
- Frontiers Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* (2005) 436:112–6. doi: 10.1038/nature03712

55. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu CW, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. (2020) 181:1036–45.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
56. Hur S. Double-stranded RNA sensors and modulators in innate immunity. *Annu Rev Immunol*. (2019) 37:349– 75. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041356
57. Chu H, Chan FJ, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa410. [Epub ahead of print].
58. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol*. (2020) ji2000413.doi: 10.4049/jimmunol.2000413
59. Felsenstein S, Herbert AJ, McNamara SP, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. (2020) 215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448
60. Clay C, Donart N, Fomukong N, Knight BJ, Lei W, Price L, et al. Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge. *J Virol*. (2012) 86:4234–44. doi: 10.1128/JVI.06791-11
61. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings TDM, Yang B, Katzelnick L, Rattigan MS, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv* [Preprint]. (2020). doi: 10.1101/2020.04.14.20065771

62. Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong PW, Schwartz O, et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol.* (2004) 78:5642–50. doi: 10.1128/JVI.78.11.5642-5650.2004
63. Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microb Infect.* (2020) 9:601–4. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565
64. Wang K, Chen W, Zhou SY, Lian Q-J, Zhang Z, Du P, et al. SARSCoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* (2020). doi: 10.1101/2020.03.14.988345
65. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol.* (2020). doi: 10.1038/s41423-020-0424-9. [Epub ahead of print].
66. Huang IC, Bailey CC, Weyer LJ, Radoshitzky RS, Becker MM, Chiang JJ, et al. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. *PLoS Pathog.* (2011) 7:e1001258. doi: 10.1371/journal.ppat.1001258
67. ZhengM, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* (2020) 17:533–5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
68. He Y, Zhou Y, Liu S, Kou Z, LiW, Farzan M, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. *Biochem Biophys Res Commun.* (2004) 324:773–81. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.106

69. Bonavia A, ZelusDB, Wentworth ED, Talbot JP, Holmes KV. Identification of a receptor-binding domain of the spike glycoprotein of human coronavirus HCoV-229E. *J Virol.* (2003) 77:2530–8. doi: 10.1128/JVI.77.4.2530-2538.2003
70. Guo L, Ren L, Yang S, XiaoM, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa310. [Epub ahead of print].
71. Patrick DM, Petric M, Skowronski MD, Guasparini R, Booth FT, Krajden M, et al. An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological Cross-reactivity with SARS coronavirus. *Canad J Infect Dis Med Microbiol.* (2006) 17:330–6. doi: 10.1155/2006/152612
72. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier RM, Wong JS, Kadkhoda K. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? *J Clin Microbiol.* (2020). doi: 10.1128/JCM.00797-20. [Epub ahead of print].
73. Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrammert J, Ma MJ, Lv H, et al. Lack of peripheral B cell memory responses in recovered patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A six years follow-up study. *J Immunol.* (2011) 186:7264–8. doi: 10.4049/jimmunol.0903490
74. Okba NMA, Muller AM, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel HC, Corman MV, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv.* (2020). doi: 10.1101/2020.03.18.20038059
75. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet.* (2020) 395:1101–2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30788-1
76. Abbasi J. The promise and peril of antibody testing for COVID-19. *JAMA.* (2020) 323:1881–3. doi: 10.1001/jama.2020.6170
77. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Osterlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case

- study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* (2020) 25:266. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
78. Okba NMA, Muller AM, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel HC, Corman MV, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis.* (2020) 26:841. doi: 10.3201/eid2607.200841
79. Patel R, Babady E, Theel SE, Storch AG, Pinsky AB, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARSCoV 2/COVID-19. *mBio.* (2020) 11:20. doi: 10.1128/mBio.00722-20
80. Shim BS, Stadler K, Nguyen HH, Yun HC, Kim WD, Chang J, et al. Sublingual immunization with recombinant adenovirus encoding SARS-CoV spike protein induces systemic and mucosal immunity without redirection of the virus to the brain. *Virol J.* (2012) 9:215. doi: 10.1186/1743-422X-9-215
81. Du L, Zhao G, Lin Y, Sui H, Chan C, Ma S, et al. Intranasal vaccination of recombinant adeno-associated virus encoding receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) spike protein induces strong mucosal immune responses and provides long-term protection against SARS-CoV infection. *J Immunol.* (2008) 180:948–56. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.948
82. Lu B, Huang Y, Huang L, Li B, Zheng Z, Chen Z, et al. Effect of mucosal and systemic immunization with virus-like particles of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mice. *Immunology.* (2010) 130:254–61. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03231.x
83. Bene MC, de MC, Eveillard M, Lebri Y. Good IgA bad IgG in SARS-CoV-2 infection? *Clin Infect Dis.* (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa426. [Epub ahead of

print].

84. Peeples L. News feature: avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2020) 117:8218–21. doi: 10.1073/pnas.2005456117
85. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. (2020) 22:72–3. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006
86. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. (2020) 20:339–41. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6
87. Ho MS, Chen JW, Chen YH, Lin FS, Wang CM, Di J, et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. *Emerg. Infect Dis*. (2005) 11:1730–7. doi: 10.3201/eid1111.040659
88. Jaume M, Yip SM, Cheung YC, Leung LH, Li HP, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol*. (2011) 85:10582–97. doi: 10.1128/JVI.00671-11
89. Yip MS, Leung HN, Cheung YC, Li HP, Lee HH, Daeron M, et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. (2014) 88:1182. doi: 10.1186/1743-422X-88-1182
90. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. (2020) 94:19. doi: 10.1128/JVI.02015-19

91. Chiu RW, Tang LN, Hui SD, Chung TG, ChimSS, Chan CK, et al. ACE2 gene polymorphisms do not affect outcome of severe acute respiratory syndrome.

Clin Chem. (2004) 50:1683–6. doi: 10.1373/clinchem.2004.035436

92. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann HR, Peters B, Sette A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate