

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.31.10.2019.Тиб.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУХАМЕДОВА ШАХНОЗА ТОЛИБОВНА

**ТИЗИМЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАВОБ СИНДРОМИ БЎЛГАН
ЧАҚАЛОҚЛАРДА ЦИТОКИНЛАР ДИНАМИКАСИНИНГ
ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.09 - Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Мухамедова Шахноза Толибовна

Тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган
чақалоқларда цитокинлар динамикасининг ўзига
хос хусусиятлари.....3

Мухамедова Шахноза Толибовна

Особенности динамики цитокинов у новорожденных
с синдромом системного воспалительного ответа.....23

Muxamedova Shakhnoza Tolibovna

Features of cytokine dynamics in newborns with
systemic inflammatory response syndrome.....43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....47

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.31.10.2019.Тиб.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУХАМЕДОВА ШАХНОЗА ТОЛИБОВНА

**ТИЗИМЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАВОБ СИНДРОМИ БЎЛГАН
ЧАҚАЛОҚЛАРДА ЦИТОКИНЛАР ДИНАМИКАСИНИНГ
ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.09 - Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib799 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Наврүзова Шакар Истамовна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Федоскова Татьяна Германовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Алиева Нигора Рустамовна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.31.10.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____куни соат 12:30 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Алишер Навоий шоҳ кўчаси,1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru)

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

А.Ш.Иноятов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

Н.У.Нарзуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Н.А.Нуралиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда чақалоқлар орасида уларни туғруқдан кейинги мослашув даврини издан чиқарувчи ҳомила патологияси сони ошиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...бир ёшгача бўлган болалар касалланишининг 39,8%и перинатал даврда юзага чиқадиган ҳолатлар сабабли ривожланади ва болалар ўлимига энг кўп сабаб бўлувчи омиллардан бири ҳисобланади»¹. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «...дунёда 5 ёшгача бўлган болалар ўлими кўрсаткичи ҳар 1000 та туғилишга 43 тани ташкил қилмоқда. Ушбу ҳолатларнинг сабаби 20% юқумли генезли бўлса, 80% юқумли бўлмаган генезга тўғри келмоқда»². Чақалоқларда туғруқдан кейинги мослашув даврида касалланишнинг юқорилиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда чақалоқлардаги тизимли яллиғланиш жавоб синдромининг шаклланиши ҳамда кечишини комплекс ташхислаш ва самарали даволашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Болаларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромини даволаш, касалликнинг олдини олишга қаратилган профилактик тадбирлар механизмини яратиш, касаллик асоратларини камайтириш ва бартараф этувчи замонавий усулларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади. Бу борада, касаллик предикторларини, иммун тизимда кечадиган ўзгаришларни ҳамда ушбу синдромнинг қондаги ва сийдикдаги муҳим информатив цитокинларини аниқлаш, болалар ҳаёти давомийлигини ва сифатини яхшиловчи турли профилактика чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш, янги патогенетик асосланган даволаш ва ташхислаш усулларни ишлаб чиқиш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан болаларда турли касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «... аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»³ вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, перинатал даврда юзага чиқадиган ҳолатларларни ташхислаш ва даволашнинг турли

¹ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.inthehealthinfostatistics>

² Б.Т. Тусупкалиев, А. К. Жумалина, Б.А. Жекеева, О.В. Заваленная, Р.М. Байжанова Синдром системной воспалительной реакции при герпетических инфекциях у новорожденных с малой массой тела при рождении // Вестник КазНМУ - 2015. - №4. - С. 72-75.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сонли Қарори.

усулларини такомиллаштириш, айниқса уларда кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки тизимли яллиғланиш жавоб синдроми патогенези асосини яллиғланишни қўлловчи (асосан ўсма некрози фактори-TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) цитокинларини кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши ташкил этади. Шу ўринда эндотелий дисфункцияси синдромида асосий вазифа TNF- α ва IL-6 зиммасига тушади. Яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар орасидаги мувозанат бузилишига, турли триггер омиллар билан бир қаторда ирсий детерминирланганлик муҳим ҳисобланади. Таъсир этаётган агент энгил агрессивлик кўрсатганда (масалан, физиологик ҳомиладорликда) цитокинлар фаоллиги уларнинг антагонистлари билан мувозанатлашади ҳамда жараён шу фазада тўхтайдди. Цитокинлар фаоллиги устунлик қилса жараён ривожланади, қонда яллиғланишнинг ўткир фаза оқсиллари ва цитокинлар, айниқса TNF кўрсаткичи ва эндотоксин миқдори ошади (Jorgensen I. et al.,2016).

Тизимли яллиғланиш жавоб синдроми одатий ҳомила тушиши, ҳомила олди сувларининг вақтидан олдин кетиши, амниотик суяқлик эмболияси, преэклампсия, HELLP-синдроми, ўткир йирингли гестацион пиелонефрит, ДВС синдроми, антифосфолипид синдроми, метаболик синдром ҳамда йўлдош етишмовчилиги синдроми ривожланишида иштирок этади (Безнощенко Г.Б., 2018).

Охирги ўн йилларда цитокинлар кенг ўрганилмоқда. Аммо бу изланишларнинг физиологик ва ташхисий муҳимлигига қарамасдан цитокинлар тизими ҳолати тўғрисида аниқ тўхтамга келиш қийин. Бир вақтнинг ўзида турли гуруҳларда цитокинлар кўрсаткичини баҳолашгина цитокинлар мувозанатини нисбатан аниқ баҳолаш имконини беради. (Савельев В.С., 2006., Андрианов Е.Н., 2008). Бундан ташқари қонда цитокинлар миқдори кўрсаткичи ҳар бир микроорганизм учун индивидуал. Шунинг учун цитокинлар кўрсаткичини давомли ўрганишгина маълум

қийматга эга (Цилина С.В. ва ҳаммуал., 2008). Адабиётларда янги туғилган чақалоқларга таъсир этувчи зарарли омиллардан келиб чиқиб, цитокинлар кўрсаткичлари тўғрисидаги маълумотлар жуда кам. Бу эса уларда ТЯЖС истиқболлини ишлаб чиқишда кейинги иммуно-биокимёвий текширишлар ўтказишни талаб қилади. Ўтказилган кўп сонли илмий изланишларга қарамасдан ТЯЖСни ташхислашда ва истиқболлини белгилашда цитокинлар кўрсаткичлари тўғрисида ягона фикр мавжуд эмас. Янги туғилган чақалоқларда ТЯЖСдан асоратланиш ва ўлим ҳолатларини камайтиришга қаратилган юқумли бўлмаган патологияларда ташхисот меъзонлари мавжуд эмаслиги бу соҳада ҳали кўп тадқиқотлар ўтказиш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотиининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.002 «Бухоро худуди иссиқ иқлими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқларда цитокинлар динамикасида ташхисий ва истиқболли белгилловчи аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

перинатал патологиянинг учраш даражаси ва тузилмасини аниқлаш;
тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқлар қони ва пешобида цитокинлар статуси кўрсаткичларини аниқлаш;

мослашув даврига мос ҳолда юқумли ва юқумли бўлмаган патологияли чақалоқлар қони ва пешоби цитокинлар кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлигини аниқлаш;

янги туғилган чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромининг оғирлашиш мезонларини ишлаб чиқиш;

ҳомила ва янги туғилган чақалоқлар иммун тизимига зарарли таъсир қилувчи омиллар даражасини, уларнинг таъсир этиш муддати бўйича аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2018 йилларда Бухоро шаҳар туғруқхонасида туғилган ва Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган 122 нафар бемор чақалоқлар ва 30 нафар соғлом чақалоқлар проспектив текширилди ҳамда 4161 нафар чақалоқлар касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида чақалоқлар веноз қони, қон зардоби ҳамда пешоби иммунологик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор инфекцион яллиғланиш касалликлари бўлган чақалоқларнинг эрта мослашув даврида қон зардобидаги IL-6, IFN- γ миқдорининг ортиши, кечки мослашув даврида эса қон зардобида TNF- α ва IL-8 миқдорининг кескин икки баробар камайиши пешобда мослашув даврига боғлиқ бўлмаган ҳолда TNF- α ва IL-6 миқдорининг ортиши билан кечиши исботланган;

илк бор юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларнинг эрта мослашув даври қон зардобида (TNF- α , IFN- γ , IL-6) цитокинлар миқдорининг ортиши пешобда IL-6 миқдорининг пропорционал равишда ортиши билан кечиши исботланган;

юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларнинг кечки мослашув даври қон зардобида IFN- γ миқдори, пешобда TNF- α , IFN- γ ва IL-6 миқдорларининг ортишига боғлиқлиги аниқланган;

юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоби синдромининг оғирлик мезонлари - эрта неонатал даврида пешобда TNF- α ва IFN- γ ортиши, кечки неонатал даврида қон зардобида IL-6 ва TNF- α , пешобда IL-8 миқдорининг ортишига боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқлар эрта ва кечки неонатал даврида қонда ва сийдикда цитокинлар миқдори ўзгаришлари динамикаси касаллик истиқболини белгилаш ва даво тактикасини аниқлаш имконини бериши исботланган;

чақалоқлар ва кўкрак ёшидаги болаларда ноинвазив уриноцитокиноташхисот имконини берувчи сийдик йиғиш мосламаси ишлаб чиқилган;

чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромида мавжуд хавфли омилларни эрта аниқлаш, касаллик оғирлиги ва истиқболини белгилаш имконини берадиган дастурий маҳсулот ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқларда цитокинлар миқдори ўзгаришлари динамикасининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш республикада келажақда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Тизимли яллиғланиш жавоб синдромида чақалоқларнинг эрта ва кечки мослашув даврида қон зардобиди ҳамда пешобда (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8) цитокинлар миқдори ўзгаришининг ўзаро боғлиқлиги, яллиғланиш жараёнига хос ўзгариши касаллик

патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқлар эрта ва кечки неонатал даврида ноинвазив уриноцитокиноташхисот имконини берувчи сийдик йиғиш мосламасини ишлаб чиқилгани, қонда ва сийдикда цитокинлар миқдори ўзгаришлари динамикаси касалликни истиқболини белгилаш ва даво тактикасини аниқлаш имконини бериши, касаллик ривожланиши олдини олиши ва беморлар хаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқларда цитокинлар динамикасининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Янги туғилган чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромини истиқболини аниқлаш усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 июндаги 8н-р/259-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома янги туғилган чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромини ташхислаш, касалликнинг олдини олиш ва истиқболини белгилашга хизмат қилган;

«Янги туғилган чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромининг янги ноинвазив цитокинодиагностик усулини қўллаш» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 июндаги 8н-р/260-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромини эрта ташхислаш ва иммун тизим цитокинлари бўғинидаги бузилишларни аниқлаш, ўз вақтида даволашнинг оптимал усуллари танлашга ва касалликнинг олдини олишга хизмат қилган;

тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқларда цитокинлар динамикасининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Бухоро вилоят перинатал маркази, Вобкент ва Бухоро туманлари ҳамда Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 июндаги 8н-д/162-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома янги туғилган чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромини ташхислаш, эрта даволаш чора тадбирларини қўллаш орқали касаллик асоратларини камайтириш, стационарда даволаш муддатини қисқартириш билан иқтисодий самарадорликка эришиш ва тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имконият яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола,

жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 123 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Чақалоқлар тизимли яллиғланиш жавоб синдроми ташхисотида замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар шарҳи, ундан ташқари ТЯЖСнинг замонавий таърифи ва клиник меъзонлари, перинатал давр патологияларида она-йўлдош-ҳомила тизими вазифалари, ҳамда цитокинлар тизимининг айрим жиҳатлари ёритилган. Келажақда ўрганилиши талаб қилинаётган муаммоли саволлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Текширилган чақалоқлар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган болаларнинг умумий хусусиятлари ва махсус тадқиқот усуллари келтирилган. Мақсад ва вазифага эришиш учун 4161 та Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг неонатология бўлимида даволанган чақалоқларнинг касаллик тарихлари ретроспектив ўрганилган. 2016-2018 йилларда Бухоро вилоят перинатал марказида туғилган ва 2-бўғинга (Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, неонатология бўлими) кўчирилган, онасида иммун тизими касалликлари бўлмаган 122 нафар чақалоқлар текширувлардан ўтказилган.

Бемор чақалоқларнинг қон иммунологик текшируви ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти, иммуноморфология лабораториясида ўтказилган. Чақалоқлар қони ва пешобидаги цитокинлар ҳолати (IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ) ўрганилган. Қон ва пешоб таҳлиллари эрта (хаётининг 8- суткасигача) ва кечки (хаётининг 8-28 кунлари давомида) даврларда олинган.

Цитокинлар (IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ) қон зардобидида ва пешобда ИФА усулида кўрсатмага асосан аниқланган. «Цитокин» тест тўпламидан (СПб, РФ) фойдаланилган.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулидан фойдаланиб, амалга оширилган. Ўртача фарқлар ишончлилиги Стьюдент (t)

мезони асосида тарқалиш нормаллиги ва асосий дисперсия тенглигини (F – Фишер мезони) текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб, баҳоланган. Корреляцион таҳлил Пирсон (r) усулидан фойдаланиб, олиб борилган. Чизиқли корреляцион таҳлил қондаги ва пешобдаги цитокинлар кўрсаткичи ва уларнинг мутлақ кўрстагичи орасидаги тўғри боғлиқлик меъзонлари Чеддок шкаласи бўйича (2015) баҳоланган.

Диссертациянинг «**Янги туғилган чақалоқлар патологияси ривожланишида зарарловчи омиллар таъсирининг аҳамияти**» деб номланган учинчи бобида чақалоқлар ва эрта ёшдаги болаларда ТЯЖС ривожланишининг истиқболи келтирилган. Ҳомиладорликда оналарга таъсир этган инвазив ва ноинвазив муолажаларни ўрганиш мақсадида хавф омиллари рўйхати тузилган.

Таъсир қилиш вақтига қараб хавф омиллари антенатал, интранатал ва постнатал хавф омилларига бўлинган. Ҳомиладор аёлга таъсир этган ҳам юқумли ҳам юқумли бўлмаган омиллар инobatга олинган, жумладан ҳомиладорлик даврида ўтказилган тиббий муолажалар ҳам.

Ўрганилган хавф омиллари асосида чақалоқларда ТЯЖС ривожланишининг истиқболини белгиловчи жадвал ишлаб чиқиш учун меъёрий интенсив кўрсаткич (МИК) ва нисбий хавф даражаси (R) ҳисоблаб чиқилган. Нисбий хавф даражаси J.A.Cornfield (1951) формуласи асосида ҳисобланган (1-жадвал).

1-жадвал

Чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдроми ривожланишининг хавф омилларини интеграл баҳолаш

Хавф омиллари	Юқумли патологияли чақалоқлар гуруҳи, n=60		Юқумли бўлмаган патологияли чақалоқлар гуруҳи, n=62		Нисбий хавф	Имкониятлар нисбати
	Абсолют	Ҳисоб	Абсолют	Ҳисоб		
Ота онада TORCH инфекциянинг мавжудлиги	37	61,7	14	22,6	2,73	5,52
Онада сурункали инфекция ўчоқларининг мавжудлиги	45	75,0	23	37,0	2,02	5,09
Ҳомиладорлик даврида ўтказилган ўткир респиратор вирусли касаллик	16	26,7	11	17,7	3,22	6,18
Ҳомила тушиш хавфи	36	60,0	28	45,2	1,33	1,82
Йўлдошнинг қисман кўчиши	26	43,3	15	24,2	1,79	2,40

Йўлдошда гематома ва кальцификатлар мавжудлиги	12	20,0	19	30,6	0,65	0,65
Қоғоноқ сувларининг кам ёки кўплиги	18	30,0	7	11,3	2,66	3,37
Ультратовуш текширувида қоғоноқ сувларининг хиралашганлиги	48	80,0	16	25,8	3,10	3,1
Гестоз	20	33,3	13	21,0	1,59	1,88
Онанинг анемия билан касалланганлиги	48	80,0	39	62,9	1,27	2,36
Ота онанинг зарарли одатлари (алкоголь, никотин)	11	18,3	14	22,6	0,81	0,81
Кечиккан туғруқ	6	10,0	8	12,9	0,78	0,75
Ҳомиланинг она қорнида аномал жойлашуви	13	21,7	4	6,5	3,36	4,01
Оператив туғруқ	49	81,7	51	82,2	0,98	0,88
Туғруқ даврида хорионамнионит	17	28,3	7	11,3	2,51	3,11
Туғруқда акушерлик ускуналаридан фойдаланиш	3	5,0	4	6,4	0,78	0,76
Давомли сувсизлик даври (18 соатдан кўп)	40	66,7,	14	22,5	2,95	6,86
Мекониал қоғоноқ сувлари	19	31,7	15	24,2	1,31	1,45
Туғруқ йўллариининг зарарланганлик белгилари	41	68,3	13	21,0	3,26	8,13
Чақалоққа кўрсатилган тўлиқ реанимация чора тадбирлари	25	41,7	21	33,9	1,23	1,39
Трахеа интубацияси	5	8,3	8	12,9	0,65	0,61
Инъекциялар	49	81,7	32	51,8	1,58	4,18
Вакцинация	56	93,3	58	96,7	0,88	0,32
Фототерапия	17	28,3	13	17,7	1,60	1,83

Ҳомиладор аёл организмига таъсир этувчи антенатал омиллардан ҳомиладорлик даврида ўтказилган ўткир респиратор вирусли касаллик

(RR=3,22), қоғоноқ сувларининг кам ёки кўплиги (RR =2,66) ва туғруқ йўллариининг зарарланганлик белгилари (RR=3,26) чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдроми ривожланишида юқори нисбий хавфга эга эканлиги аниқланган.

Интранатал омиллар орасида ҳомиланинг она қорнида аномал жойлашуви (RR=3,36), узоқ давом этган сувсизлик даври (18 соатдан ортик) (RR=2,95) ва туғруқ давридаги хориоамнионит (RR =2,51) устунлик қилгани эътиборни жалб қилади. Улар табиий ҳимоя баръерларнинг яллиғланишга қаршилиқ кўрсатиш хусусиятини бузувчи омил сифатида намоён бўлади ва чақалоқ организмида яллиғланишга қарши жавоб реакцияси шаклланишига сабаб бўлади.

Текширишларда инъекциялар (RR=1,58) ва фототерапия муолажаларининг (RR=1,60) чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдроми ривожланишида юқори нисбий хавфга эга эканлиги қайд этилган. Хавф омилларининг таъсири ТЯЖС белгилари (тана ҳароратининг 38С ° дан юқорилиги ёки 36 °Сдан пастлиги; юрак қисқаришлар кўрсаткичининг 1 дақиқада 90 мартадан кўплиги; нафас кўрсаткичининг 1 дақиқада 40 мартадан кўплиги ва периферик қонда лейкоцитлар кўрсаткичининг 12×10^9 /л дан юқорилиги ёки 4×10^9 /л дан пастлиги.

Хавф омилларини интеграл баҳолашнинг кейинги босқичида меъёрий интенсив кўрсаткич аниқланган (МИК).

Истикболни белгиловчи жадвал тузиш мақсадида истикболи ўрганилаётган белгининг солиштириш имкони бўлган муҳим омиллари ва градациялари олинган. Омилларнинг аҳамияти нисбий хавф кўрсаткичидан (R) фойдаланиб ҳисобланган (2-жадвал).

2 жадвал

ТЯЖС нинг ривожланиш хавфини мажмуавий баҳолаш учун истикболни белгиловчи матрица

Хавф омиллари	Омиллар градацияси	%	МИК	R	X		
					Min/max	мин	мах
Ота оналарда TORCH инфекциянинг мавжудлиги	Бор	61,7	1,464	2,73	1,46	1,46	4,00
	Йўқ	22,6	0,536		4,00		
Она организмида сурункали инфекция ўчоғининг мавжудлиги	Бор	75,0	1,338	2,02	1,34	1,34	2,71
	Йўқ	32,1	0,662		2,71		
Ҳомиладорликда ўтказилган ўткир респиратор вирусли касаллик	Бор	26,7	1,201	1,50	1,20	1,20	1,81
	Йўқ	17,7	0,799		1,81		

Ҳомила тушиш хавфи	Бор	60,0	1,141	1,33	1,14	1,14	1,52
	Йўқ	45,2	0,859		1,52		
Йўлдошнинг қисман кўчиши	Бор	43,3	1,283	1,79	1,28	1,28	2,30
	Йўқ	24,2	0,717		2,30		
Қоғоноқ сувларининг камлиги	Бор	30,0	1,453	2,66	1,45	1,45	3,86
	Йўқ	11,3	0,547		3,86		
УТТда қоғоноқ сувларининг хиралашганлиги	Бор	80,0	1,512	3,10	1,51	1,51	4,69
	Йўқ	25,8	0,488		4,69		
Гестоз	Бор	36,4	1,212	1,54	1,21	1,21	1,86
	Йўқ	23,6	0,788		1,86		
Онанинг анемия билан касаллангани	Бор	87,3	1,103	1,23	1,10	1,10	1,36
	Йўқ	70,9	0,897		1,36		
Ҳомилани она қорнида аномал жойлашуви	Бор	21,7	1,541	3,36	1,54	1,54	5,18
	Йўқ	6,5	0,459		5,18		
Туғруқ давридаги хорионамнионит	Бор	28,3	1,430	2,51	1,43	1,43	3,59
	Йўқ	11,3	0,570		3,59		
Давомли сувсизлик даври (18 соатдан кўп)	Бор	66,7	1,494	2,95	1,49	1,49	4,41
	Йўқ	22,6	0,506		4,41		
Меконийли қоғоноқ сувлари	Бор	31,7	1,134	1,31	1,13	1,13	1,48
	Йўқ	24,2	0,866		1,48		
Туғруқ йўлларининг зарарланганлик белгилари	Бор	68,3	1,530	3,26	1,53	1,53	4,99
	Йўқ	21,0	0,470		4,99		
Инъекции	Бор	81,7	1,225	1,58	1,23	1,23	1,94
	Йўқ	51,6	0,775		1,94		
Фототерапия	Бор	28,3	1,230	1,60	1,23	1,23	1,96
	Йўқ	17,7	0,770		1,96		

Хавф диапазони (21,33÷47,80) ва унинг турлари аниқланган. Амалий жиҳатдан диапазонлар 3 хил интервалга: ТЯЖС ривожланишининг кучсиз

(21,33÷30,15), ўртача (30,16÷38,98) ва юқори (38,99÷47,80) хавф эҳтимолига ажратилган (3-жадвал):

3 жадвал

ТЯЖС ривожланиш хавфининг истиқболини белгиловчи диапазон ва гуруҳларнинг аҳамияти

Эҳтимоллик	Эҳтимоллик чегаралари	Хавф гуруҳлари
Кучсиз эҳтимоллик	21,33÷30,15	Истиқболи қониқарли
Ўртача эҳтимоллик	30,16÷38,98	Диққат
Юқори эҳтимоллик	38,99÷47,80	Истиқболи қониқарсиз

Чақалоқларда ТЯЖСнинг ривожланиш истиқболини баҳолаш имконини берувчи ушбу жадвалдан фойдаланиб уларнинг мослашув даврининг истиқболини баҳолаш ва ТЯЖСни эрта ташхислаш имкониятига эга бўлди.

Чақалоқ қайси гуруҳга мансублигига кўра, мос равишда тавсиялар ишлаб чиқилган.

Шундан келиб чиққан ҳолда, агар чақалоқ «истиқболи қониқарли» гуруҳига мансуб бўлса, педиатр назорати остида туғруқхонадан уйига жўнатилади; агар чақалоқ «диққат» гуруҳига мансуб бўлса, унга алоҳида ёндошган ҳолда касаллик туридан келиб чиқиб, тор мутахасисликлар назорати остида кейинги кузатув ва даво тактикаси танланади; агар чақалоқ «истиқболи қониқарсиз» гуруҳига мансуб бўлса, уни ихтисослаштирилган тиббий муассасаларнинг 2-парвариш босқичи бўлимларида даволанади.

Диссертациянинг «Тизимли яллиғланиш жавоб синдроми бўлган чақалоқларда цитокинлар динамикасининг ўзига хос хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида юқумли ва юқумли бўлмаган патологияли чақалоқлар қони ва сийдигидаги цитокинлар кўрсаткичлари ўрганилган.

Чақалоқларнинг иммунологик тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 1-гуруҳ чақалоқларда эрта неонатал даврда қонда IL-6 миқдорини (77,5±4,1 пг/л) назорат гуруҳига нисбатан (56,9±1,2 пг/л) 1,4 марта ортиқлиги аниқланди. IFN-γ -65,5±2,6 пг/л, назорат гуруҳи - 38,7±2,3 пг/л (P<0,05)га нисбатан 1,7 марта ошганлиги, IL-8 соғлом гуруҳ кўрсаткичи даражасида, ҳамда TNF-α- 31,1±0,7 пг/л, соғлом гуруҳ - 39,0±2,8 (P<0,05)га нисбатан камайганлиги аниқланди(4-жадвал).

Инфекцион яллиғланишли касалликлари бор чақалоқларни веноз қонида эрта мослашув даврида IL-6 ва IFN-γ миқдорининг сезиларли ошганлиги (мос равишда 77,5±4,1 пг/л (p<0,001) ва 65,5±2,6 пг/л, p<0,001), бола организмни нафақат юқумли омилга, балки эмлаш, инвазив ва ноинвазив муолажалар, фототерапия каби омилларга жавоб реакциясидан далолат беради. Кечки неонатал даврда клиник белгиларнинг ижобий динамикаси билан IL-6 ва IFN-γ миқдорининг меъёрлашуви (52,2±2,0 пг/мл, P<0,05 ва 38,8±2,2 пг/мл аниқланди.

Юқумли омил таъсир этган чақалоқлар қонида цитокинлар миқдори

Цитокинлар	Назорат гуруҳи	Эрта неонатал даврда (n=30)	Кечки неонатал даврда (n=30)
TNF- α	39,0 \pm 2,8	31,1 \pm 0,7**	18,4 \pm 1,5***
INF- γ	38,7 \pm 2,3	65,5 \pm 2,6***	38,8 \pm 2,2
IL-6	56,9 \pm 1,2	77,5 \pm 4,1***	52,2 \pm 2,0*
IL-8	60,7 \pm 6,7	59,4 \pm 0,9	35,8 \pm 4,4**

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Кечки неонатал даврда TNF- α ва IL-8 миқдорларининг назорат гуруҳи кўрсаткичидан 2 марта камайиши кузатилган ва юқумли генезли перинатал патологиянинг чақалоқларда клиник ижобий истикболини кўрсатди. Бу эса организмни фақат юқумли агентга эмас, балки юқумли бўлмаган табиатли зарарловчи омилларга ҳам жавоб реакциясини исботлайди.

Инвазив муолажаларни максимал камайтириш, чақалоқлар травматизациясининг олдини олиш, қон ва пешобдаги цитокинлар миқдор кўрсаткичларини солиштириш мақсадида пешобда цитокинлар миқдори ўрганилган. Бунда юқумли гуруҳли чақалоқларда эрта неонатал даврнинг ўзидаёқ TNF- α ва IL-6 нинг пешобдаги миқдори ишончли ошганлиги аниқланган. Шунга кўра TNF- α нинг эрта неонатал даврдаги миқдори 23,3 \pm 0,6 пг/мл (P<0,001) тенг бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичига (20,3 \pm 0,3 пг/мл) нисбатан ишончли юқоридир. Мазкур юқори кўрсаткичлар шу гуруҳда кечки неонатал даврда ҳам сақланиб туради.

Юқумли яллиғланиш касалликлари бўлган чақалоқлар ҳолатини баҳолашда ижобий клиник натижа кузатилганларнинг қонида эрта неонатал даврда TNF- α миқдорининг 31,1 \pm 0,7 пг/мл гача камайиши ҳамда пешобда унинг миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан 20,3 \pm 0,3 пг/мл ишончли ошиши-(23,3 \pm 0,6 пг/мл) тасдиқланган (P<0,001).

1- гуруҳ чақалоқлари пешобда IFN- γ миқдори ишончли кўрсаткични бермади.

IL-6 фаол яллиғланиш жараёнининг белгиси сифатида 1- гуруҳда, ҳам эрта ҳам кечки неонатал даврда назорат гуруҳининг меъёрий кўрсаткичларидан анча юқори кўрсаткичга эга бўлган. Унинг пешобдаги концентрацияси соғлом гуруҳга нисбатан 10 баробардан ортиқроқ эканлиги аниқланди (юқумли гуруҳда 140,6 \pm 35,5 пг/мл, назорат гуруҳида 13,5 \pm 0,8 пг/мл, (P<0,001) (5-жадвал).

Кечки мослашув даврида ҳам IL-6 миқдорининг ўсиш сурати 8,6 марта (116,3 \pm 35,4 пг/мл гача) ошиб борган (P<0,05). Биринчи ва назорат гуруҳларининг IL-6 кўрсаткичлари орасида фарқ кузатув даври мобайнида ишончилиги гача қолди.

Юқумли омил таъсир этган чақалоқлар пешобда цитокинлар миқдори

Цитокинлар	Назорат гуруҳи	эрта неонатал давр (n=30)	Кечки неонатал давр (n=30)
TNF- α	20,3 \pm 0,3	23,3 \pm 0,6***	22,7 \pm 0,9*
INF- γ	9,2 \pm 0,07	9,5 \pm 0,3	9,5 \pm 0,26
IL-6	13,5 \pm 0,8	140,6 \pm 35,5***	116,3 \pm 35,4**
IL-8	1,1 \pm 0,1	4,6 \pm 2,12	1,5 \pm 0,3

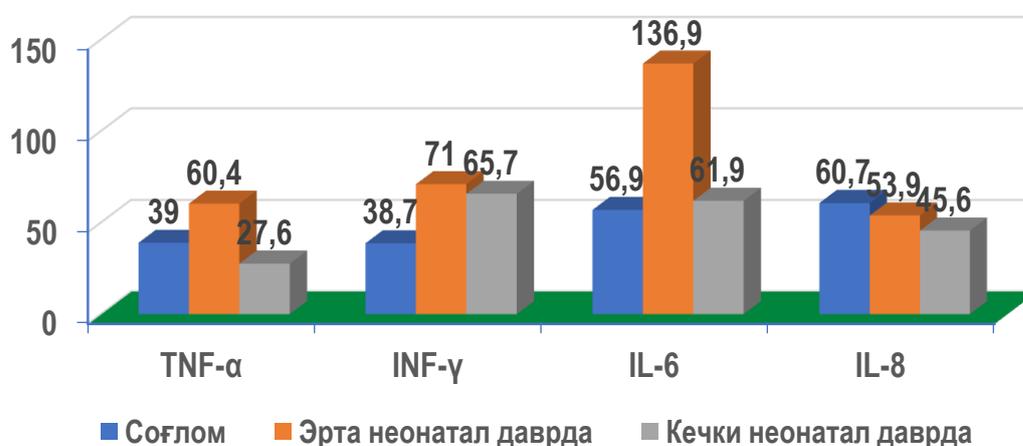
Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Цитокинлар ҳолатини текшириш натижасида олинган натижалар клиник-биокимёвий кўрсаткичлар билан таққосланганда юқумли патологияли чақалоқларда тизимли яллиғланиш симптомлари: гипертермия, лейкоцитоз, С реактив оксил ошиши ва протромбин индексининг ўзгариш ҳолатлари кузатилди.

Тадқиқотдан олинган натижалар цитокинларни яллиғланиш ўчоғида йиғилиши ва яллиғланиш жараёнининг фаоллигидан дарак беради ҳамда аниқ яллиғланишга қарши даवони талаб қилади.

Текширишларда 1- гуруҳ чақалоқлар қонида эрта неонатал даврда IL-8 миқдори (35,8 \pm 4,4 пг/мл) назорат гуруҳи кўрсаткичига (60,7 \pm 6,7 пг/мл) нисбатан пастлиги аниқланган (P<0,05). Пешобда эса унинг миқдори (4,6 \pm 2,12 пг/мл) назорат гуруҳига нисбатан (1,1 \pm 0,1 пг/мл) ишончсиз ошганлиги аниқланган.

2-гуруҳнинг иммунологик текширув натижасида қонда TNF- α миқдорининг 1,5 марта (60,4 \pm 1,6 пг/мл, P<0,001), INF- γ миқдорининг 1,8 марта (71 \pm 1,01 пг/мл, P<0,001) ва IL-6 миқдорининг 2,5 марта (136,9 \pm 34,1 пг/мл, P<0,001) ишончли ошганлиги аниқланди. IL-8 миқдори эса эрта неонатал даврда ишончсиз пасайиши (53,9 \pm 0,89 пг/мл) аниқланган (1-расм).



1-расм. Юқумли бўлмаган перинатал патологияси бўлган чақалоқлар қонида цитокинлар миқдори

Эрта неонатал даврда юқумли бўлмаган патологияли чақалоқлар гуруҳи қонида TNF- α миқдорининг ишончли ошиши касалликнинг оғирлик даражаси билан боғлиқлигини исботлайди.

Мазкур гуруҳда эрта неонатал даврда клиник жиҳатдан нафас етишмовчилиги, церебрал ва юрак қон томир бузилиш симптомлари устунлиги аниқланди.

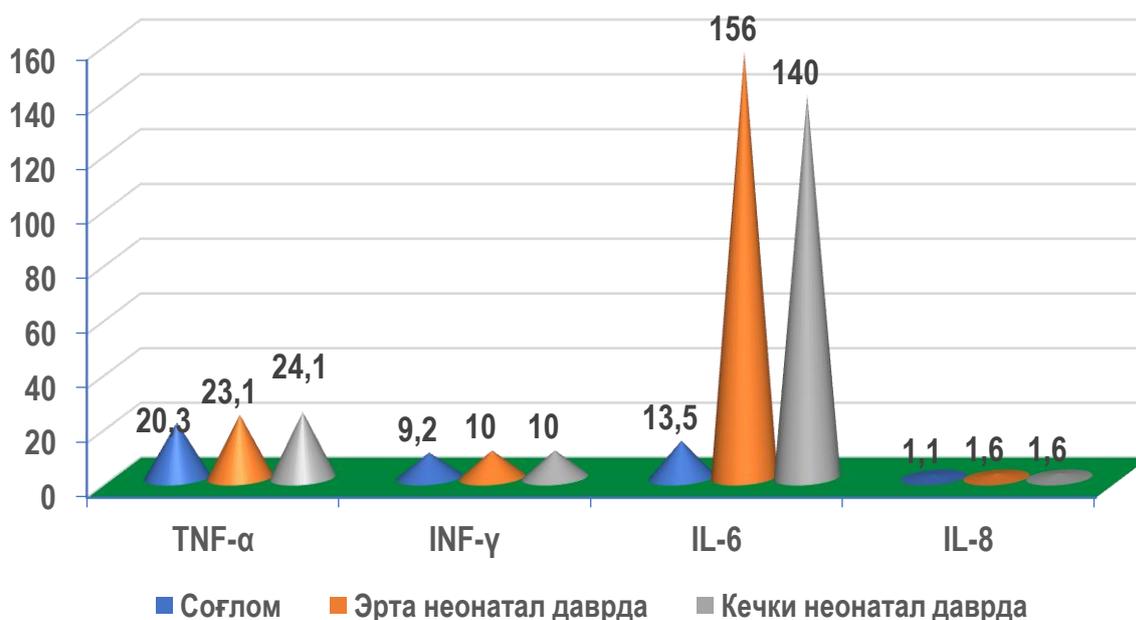
Юқумли бўлмаган патологияли чақалоқлар гуруҳида қондаги TNF- α миқдорининг назорат гуруҳи кўрсаткичлари- $39,0 \pm 2,78$ пг/мл га нисбатан ишончли пасайиши- ($27,6 \pm 3,8$ пг/мл, $P < 0,05$) ТЯЖСнинг ижобий кечиш индикатори сифатида тасдиқланган.

Мазкур гуруҳда эрта ва кечки неонатал даврда қондаги ИНФ- γ миқдори ($71,1 \pm 1,01$ пг/мл ва $65,7 \pm 9,8$ пг/мл) назорат гуруҳига ($38,7 \pm 2,26$ пг/мл) нисбатан мос равишда юқорилиги аниқланган. Тадқиқотимизда кузатилган қонда ИНФ- γ миқдорининг ошиши чақалоқ организмнинг бактериялар, вируслар, турли кичик молекулали кимёвий ёки дори моддалари каби омилларга жавоб реакцияси билан изоҳланади.

Юқумли бўлмаган перинатал патологияли чақалоқларда кўпинча тиббий омилларнинг зарарли таъсирига дучор бўлиши: реанимацион инвазив муолажалар натижасида иккиламчи инфекция ривожланишининг эҳтимоли ошиши аниқлиги исботланган.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, чақалоқларда ТЯЖСнинг истиқболли маркёрлари бўлиб қондаги TNF- α , IFN- γ ва IL-6 хизмат қилади. Қонда уларнинг миқдорини бараварига ошиши салбий оқибат белгиси ҳисобланади.

2-гуруҳ чақалоқлар пешобда цитокинлар миқдорининг таҳлили уларда TNF- α , IFN- γ ва IL-6 ишончли юқорилиги аниқланган ($p < 0,05$). Мазкур гуруҳда эрта ва кечки неонатал даврда пешобда IL-8 миқдори $1,6 \pm 0,3$ пг/мл га тенглиги аниқланган (2-расм).



2-расм. Юқумли бўлмаган перинатал патологияли чақалоқлар пешобда цитокинлар миқдори

Эрта неонатал даврда юкумли бўлмаган перинатал патологияли чақалоқлар пешобда IL-6 миқдори соғлом чақалоқлар гуруҳига нисбатан 11,5 марта юқорилиги қайд этилди ($p < 0,05$).

Кечки неонатал даврда унинг кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан 10,6 марта ошиши, ва мос равишда $139,9 \pm 34,3$ пг/мл ва $13,5 \pm 0,8$ пг/мл га ($P < 0,05$) тасдиқланган. Бир вақтда клиник-биокимёвий манзара чақалоқлар ҳолатидаги иякда турғун тремор, талвасага мойиллик, қайт қилиш ёки қусиш, диспноэ, ЭЧТ ошиши, коагулопатияларни кўрсатди. Табиийки, пешобда IL-6 миқдорининг ошиши организмда церебрал қон айланиши бузилишидан дарак беради.

2- гуруҳ чақалоқлари пешобда IL-8 миқдорининг паст тенденцияда ошиши МНСПЗ, чўзилган сариқлик ва ҳазм тизими дисфункциясида ушбу цитокиннинг яллиғланиш ўчоғида йиғилиши билан изоҳланади.

Чақалоқлар пешобда цитокинлар миқдорини аниқлаш неонаталогияда ноинвазив иммуноташхиснинг афзалликларини исботланган. Сийдикда цитокинлар миқдорининг назоратини олиб бориш ҳам эрта ҳам кечки неонатал даврда касалликларнинг кечиш истиқболлини белгилаб берган.

Яллиғланиш жараёни маркери бўлган IL-6 яллиғланишни кўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокин сифатида юкумли ва юкумли бўлмаган генезли яллиғланишга жавоб реакцияни бошқариб туради.

Қонда TNF- α кўрсаткичи ноинфекцион патологияли чақалоқларда ТЯЖСнинг ижобий кечиш индикатори бўлиб ҳисобланади. Чақалоқларда ТЯЖСнинг истиқболли маркерлари қондаги ва пешобдаги TNF- α , IFN- γ ва IL-6 лардир. Қонда ва пешобда ушбу кўрсаткичларнинг бир вақтда ошиши перинатал патологиянинг салбий оқибатидан дарак беради. Пешобда TNF- α , IFN- γ ва IL-6 миқдорининг ташхисий қиймати қондаги аҳамиятидан қолишмайди ва перинатал патологияли чақалоқларни кейинги кузатувида тиббий тактикани белгилаб беради.

Диссертациянинг «**Чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоб синдромининг истиқболли оғирлик меъзонларини ишлаб чиқишда корреляцион таҳлилнинг аҳамияти**» деб номланган бешинчи бобда пешоб ва қондаги цитокинлар кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили келтирилган. Корреляциянинг туб моҳияти шундаки, маълум ўзгарувчи кўрсаткич ўзгарганда қонуниятларга кўра иккинчи ўзгарувчининг ҳам ўзгариши кузатилган. Икки белги орасидаги боғлиқликни аниқлаш учун корреляция коэффицентидан фойдаланилган ($- \rho$).

Тадқиқотлар эрта неонатал даврда инфекцион патологияли чақалоқлар қони ва пешобдаги TNF- α концентрация кўрсаткичи орасида тўғри ўртача, мусбат боғлиқлик мавжудлини кўрсатди ($\rho = 0,30$). Шу билан бирга пешобдаги TNF- α кўрсаткичи билан қондаги IL-8 орасида тескари ўртача боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ($\rho = -0,32$). Бу қонда IL-8 миқдорини ошиши пешобда TNF- α миқдорининг пасайиши, бир вақтнинг ўзида TNF- α қонда ҳам пасайишини исботлайди.

Қондаги IL-6 ва INF- γ орасида тескари, ўртача боғлиқлик мавжудлиги аниқланган ($\rho=-0,37$). Бу эрта неонатал даврда юқумли патологияли чақалоқларда INF- γ миқдорининг ошиши, қонда IL-6 ҳамда TNF- α миқдорининг пасайиши юқумли касалликларни ижобий кечишидан дарак берган. Бу маълумот инфекцион жараён оғирлигини сийдикдаги TNF- α миқдорига қараб баҳолаш имконини берган.

Шу билан бирга, қондаги IL-6, пешобдаги IL-8 ($r=0,22$) ҳамда қондаги TNF- α ($\rho=0,29$) орасида тўғри, кучсиз мусбат боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Бу пешобдаги IL-8 эрта неонатал даврда инфекцион патологияли чақалоқлар учун яллиғланиш жараёни индикатори бўлади деган хулосани берган.

Қондаги TNF- α ва IL-6 кўрсаткичи орасида ҳам тўғри, кучсиз мусбат боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Ушбу мусбат боғланиш цитокинлар динамикаси истиқболини баҳолашда улардан бирини таҳлил қилиш кераклини кўрсатган ва таҳлил учун олинган қон ҳажмини ҳамда иқтисодий маблағ сарфини камайтириш имконини берган.

Шу тариқа, пешобда цитокинлар миқдорини ўрганиш патологик жараён йўналишини аниқлаш имконини берган. Пешобдаги IL-8 ҳамда қондаги IL-6 ўртасидаги мусбат боғланиш туфайли, қондаги INF- γ ва TNF- α истиқболини баҳолаш мумкин.

Инфицирланган гуруҳ чақалоқларида кечки мослашув даврида пешобдаги TNF- α ва INF- γ ($\rho=0,43$) ҳамда қондаги IL-8 ($\rho=0,31$) ўртасида кучсиз мусбат боғлиқлик аниқланди. Худди шундай боғланиш қондаги TNF- α ва пешобдаги IL-6 ($\rho=0,29$) ҳамда қондаги TNF- α ва қондаги IL-8 ($\rho=0,24$) орасида исботланган.

Қуйидаги цитокинлар орасида кучсиз манфий боғлиқлик аниқланган: пешобдаги IL-6 ва TNF- α ($\rho=-0,33$); қондаги IL-8 ва қондаги INF- γ ($\rho=-0,32$); қондаги IL-8 ва пешобдаги IL-8 ($\rho=-0,30$); қондаги IL-8 ва қондаги TNF- α ($\rho=-0,24$), пешобдаги IL-8 ва қондаги INF- γ ($\rho=-0,28$).

Ўрганилган цитокинлар орасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлили IL-8 миқдорини пешобда аниқланиши аҳамиятли эканлигини кўрсатди. Қондаги INF- γ қондаги IL-8 ($\rho=-0,32$) ва пешобдаги IL-8 ($\rho=-0,28$) билан тескари ўртача боғланишга эга, пешобдаги IL-8 миқдорига кўра кечки неонатал даврдаги патологик жараённинг фаоллиги ҳамда оғирлиги тўғрисида олдиндан хулоса қилиш мумкин. Пешобдаги TNF- α қондаги IL-8 билан мусбат боғланишга эга. Шундай экан, яллиғланиш жараёнининг авж олиши (қондаги IL-8 ошиши), пешобда TNF- α ошиши ва IL-8 камайиши билан кузатилади. Хулоса қилиб айтганда, пешобда TNF- α ва IL-8 ошиши кечки неонатал даврда инфекцион яллиғланиш жараёнининг оғирлик мезони бўлиб хизмат қилган.

Мослашув давридан келиб чиққан ҳолда инфекцион яллиғланиш патологияли чақалоқлар қони ва пешобдаги цитокинлар кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили шуни кўрсатдики, чақалоқлар пешобда цитокинлар

миқдорини аниқлаш ва ўрганиш кўпроқ истиқболли аҳамиятга ва устунликка эгадир.

Инфекцион яллиғланишли патология чақалоқларнинг кечки неонатал мослашув даврида ТЯЖС ривожланишида қондаги TNF- α ҳамда қондаги IL-8 ($\rho=0,63$) орасида тўғри кучли мусбат боғланиш, пешобдаги IL-8 билан тўғри ўртача ($\rho=0,35$) боғланиш мавжудлиги аниқланган.

Ўз навбатида қондаги IL-8 пешобдаги IL-8 ($\rho=0,22$) ва INF- γ ($\rho=0,23$) билан тўғри кучсиз боғланишга эга эканлиги аниқланган. Шунга кўра инфекцион патологияли чақалоқларнинг кечки неонатал мослашув даврида пешобдаги IL-8 миқдorigа қараб қондаги IL-8 ва TNF- α ҳақида хулоса чиқариш мумкин. Агар қонда IL-8 миқдори ошса, пешобда ҳам IL-8 ва INF- γ ошишининг кузатилиши эътиборни жалб қиладиган ҳолат.

Қонда IL-6, INF- γ ($\rho = -0,38$) билан тесқари, ўртача боғлиқликка эга бўлиб, бу организмни инфекцион жараёнга жавобини кўрсатади ҳамда унинг ошиши бемор аҳволини оғирлашиши истиқболини белгилайди.

Шунга қарамай қондаги INF- γ пешобдаги TNF- α ($\rho=0,26$) билан тўғри ўртача боғлиқликни кўрсатган. Демак пешобдаги TNF- α кўрсаткичи қондаги INF- γ ҳақида хулоса чиқариш имконини беради. Шу ўринда қондаги INF- γ қондаги IL-6 билан тесқари, кучсиз боғланишга эга эканлигини ҳисобга олсак, кечки мослашув даврида патологик жараённинг оғирлик мезони бўлиб қондаги IL-6 ва TNF- α миқдорининг ошиши хизмат қилган.

Ўтказилган корреляцион таҳлил қонда IL-8 ва TNF- α миқдори эҳтимолини пешобдаги IL-8 миқдorigа кўра аниқлаш имконини берган, бу юқумли бўлмаган касалликлари бўлган чақалоқларда кечки мослашув даврида ноинвазив муолажаларни юқори аниқликда ўтказиш учун жуда муҳим.

Юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоби синдромининг истиқболли оғирлик мезонлари: эрта неонатал даврда: пешобда TNF- α > 20,3 пг/мл; пешобда IFN- γ >9,2 пг/мл; кечки неонатал даврда: қонда IL-6 >56,9 пг/мл, ва TNF- α >39,0 пг/мл, пешобда IL-8 >1,1 пг/мл.

ХУЛОСА

1. Бухоро вилоятида перинатал патологиянинг учраш даражаси ҳар 1000 та тирик туғилган болага 32,6 тани ташкил этади. Перинатал патология таркибида: МНС перинатал жароҳатланиши (12,7%) ҳомила ичи инфекцияси (11,7%) ва ошқозон-ичак тизими дисфункцияси (4,2%) устунлик қилади.
2. Ноинфекцион патологияли чақалоқларда эрта мослашув даврида қонда TNF- α 1,5 марта, IFN- γ 1,8 марта, IL-6 қонда 2,5 марта, IL-6 пешобда 11,5 марта ишонарли ошади. Кечки мослашув даврида қонда IFN- γ , пешобда TNF- α , IFN- γ ва IL-6 ошади. TNF- α , IFN- γ ва IL-6 нинг сийдикдаги миқдори уларнинг қондаги миқдори ташхисий қийматига тенг ва перинатал патологияли чақалоқларни парваришлаш тактикасини белгилайди.

3. Инфекцион яллиғланиш касалликлари бўлган чақалоқларни эрта мослашув даврида TNF- α нинг қон ва пешобдаги миқдорлари ўзаро тўғри, ўрта мусбат боғлиқ ($\rho=0,30$), IL-6 ва IFN- γ қондаги миқдорига тескари ўрта манфий боғлиқ ($\rho= -0,37$). Кечки мослашув даврида TNF- α ва IFN- γ нинг пешобдаги миқдори тўғри, кучли, мусбат боғлиқ ($\rho=0,43$). Юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларда эрта мослашув даврида пешобда IFN- γ ва TNF- α аро тўғри, кучли мусбат боғлиқ ($\rho=0,46$), TNF- α пешобдаги миқдори ва IFN- γ қондаги миқдори тескари манфий боғлиқликка эга ($\rho=-0,49$). Кечки неонатал мослашув даврида юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларда тўғри, кучли мусбат боғлиқлик қондаги TNF- α ва IL-8 миқдори орасида ($\rho=0,63$) ва пешобдаги IL-8 ($\rho=0,35$) ҳамда IL-6 ва IFN- γ орасида ($\rho=-0,38$) аниқланди.
4. Юқумли патологияли чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоби синдромининг оғирлик мезонлари: эрта неонатал даврда- пешобда IL-8 > 1,1 пг/мл; кечки неонатал даврда- пешобда TNF- α > 20,3 пг/мл; пешобда IL-8 > 1,1 пг/мл ҳисобланади. Юқумли бўлмаган патологияли чақалоқларда тизимли яллиғланиш жавоби синдромининг оғирлик мезонлари: эрта неонатал даврда: пешобда TNF- α > 20,3 пг/мл; пешобда IFN- γ > 9,2 пг/мл; кечки неонатал даврда: қонда IL-6 > 56,9 пг/мл, қонда TNF- α > 39,0 пг/мл, пешобда IL-8 > 1,1 пг/мл.
5. Ҳомила ва янги туғилган чақалоққа анте ва интранатал даврда таъсир этувчи хавф омиллари уларнинг саломатлик ҳолати предиктори ҳисобланади. Текширишлар натижасида ҳомиладорлик даврида онанинг ўткир респиратор вирусли касаллик билан касалланиши (RR=3,22), қоғоноқ сувларининг миқдор жиҳатдан кам ёки кўплиги (RR =2,66), туғруқ йўллариининг зарарланганлик белгилари (RR=3,26), узоқ давом этувчи сувсизлик даври (18 соатдан ортиқ) (RR=2,95) ва туғруқ давридаги хорионамнионит (RR =2,51) каби омилларнинг нисбий хавф даражаси юқори эканлиги аниқланган. Чақалоқлар адаптациясининг истиқболли предикторлари: ҳомиладан ташқари шартли ва зарур манипуляция муолажалари- инвазив манипуляциялар (RR=1,58) ва фототерапия (RR=1,60) ҳисобланади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ PhD.31.10.2019.ТІВ.93.01 ПРИ
БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МУХАМЕДОВА ШАХНОЗА ТОЛИБОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ У
НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

БУХАРА – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.1.PhD/Tib799

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научные руководитель:	Наврузова Шакар Истамовна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Федоскова Татьяна Германовна доктор медицинских наук, профессор Алиева Нигора Рустамовна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 г. в «12:30» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней PhD.31.10.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Алишера Навои, 1.Тел./Факс: (+99865) 223-00-50, тел: (+99865)223-17-53. e-mail: buhmi@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №____), (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. А.Навои, 1.Тел./Факс: (99865) 223-00-50

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2020 год.
(Протокол рассылки № _____ от _____ 2020 года).

А.Ш.Иноятов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

Н.У.Нарзуллаев

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

Н.А.Нуралиев

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы отмечается рост патологии плода, приводящей к нарушению или невозможности адаптации ребенка к внеутробной жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), "...заболеваемость детей первого года жизни повысилась на 39,8%, главным образом, за счет состояний, возникающих в перинатальном периоде"¹. По данным авторов, «...в мире уровень смертности детей в возрасте до 5 лет составил 43 случая на 1000 живорожденных. Причины данных состояний в 20% случаев инфекционного генеза, а в 80% случаев неинфекционного генеза². При этом одним из путей возможного влияния на сложившуюся ситуацию является совершенствование подходов к профилактике рождения ребенка с нарушением адаптации в раннем неонатальном периоде.

В разных странах мира проводятся исследования, направленные на изучение клинико-иммунологических аспектов формирования и течения синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных. В этом плане, определение предикторов синдрома системного воспалительного ответа; установление информативных значений цитокиновых показателей крови и мочи при синдроме системного воспалительного ответа у новорожденных; усовершенствование методики диагностики; повышение эффективности различных профилактических мероприятий для обеспечения нормальной адаптации новорожденных являются приоритетными направлениями научных исследований.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной охране населения и усовершенствованию системы здравоохранения, в частности особое внимание уделяется в ранней диагностике и лечению различных заболеваний у детей, повышению качества профилактических мероприятий. В комплекс мероприятий по совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан отмечены задания по «...расширение доступа населения к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи»³. В этом направлении повышение на новый уровень степень оказания медицинской помощи населению, усовершенствование диагностики и методов лечения перинатальных патологий, особенно уменьшение наблюдаемых при этом осложнений приобретает важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021

¹ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.inthehealthinfostatistics>

² Синдром системной воспалительной реакции при герпетических инфекциях у новорожденных с малой массой тела при рождении Б. Т. Тусупкалиев, А. К. Жумалина, Б.А. Жекеева, О.В. Заваленная, Р.М. Байжанова // Вестник КазНМУ - 2015. - №4. - С. 72-75.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

годы», №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистана», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Известно, что основу патогенеза синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) составляет генерализованная продукция провоспалительных цитокинов (преимущественно фактор некроза опухоли — TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10). При этом ведущая роль в синдроме дисфункции эндотелия принадлежит TNF- α и IL-6. В основе нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, запускаемого рядом триггерных факторов, весьма значимая роль, вероятно, принадлежит генетической детерминированности. При небольшой агрессивности инициирующего агента (физиологическая беременность) активность цитокинов уравнивается их антагонистами, и процесс останавливается на этой фазе. При преобладании активности цитокинов ситуация прогрессирует, в кровотоке возрастает содержание острофазовых белков и цитокинов, неуклонно повышается уровень TNF и эндотоксина (Jorgensen I. et al., 2016).

ССВО участвует в ситуациях привычной потери беременности, преждевременного излития околоплодных вод, эмболии амниотической жидкостью, развитии преэклампсии, HELLP-синдрома, острого гнойного гестационного пиелонефрита, ДВС синдрома, антифосфолипидного синдрома, метаболического синдрома, синдрома недостаточности плаценты (Безнощенко Г.Б., 2018).

В последнее десятилетие широко изучаются цитокины. Однако, несмотря на значительную физиологическую роль и диагностическую ценность этих исследований, невозможно проводить однозначную интерпретацию состояния системы цитокинов. Пожалуй, лишь одномоментная оценка уровня нескольких оппозитных подгрупп может более корректно отражать смещение цитокинового баланса (Савельев В.С., 2006, Андрианов Е.Н. с соавт., 2008). Кроме этого, количество цитокинов в крови является индивидуальным для каждого макроорганизма. Поэтому диагностическую ценность представляет только динамическое наблюдение за уровнем цитокинов (Цилина С.В. с соавт., 2008).

В доступных литературах сведения по изучению уровня цитокинов у новорожденных в зависимости от влияния повреждающих факторов отсутствуют, что требует дальнейшего изучения иммуно-биохимического состояния при прогнозировании ССВО у новорожденных. Несмотря на ряд проведённых исследований, отсутствует единое мнение о значениях иммуно-цитокиновых показателей при диагностике и прогнозировании течения

ССВО. Отсутствие критериев ССВО при неинфекционных патологиях у новорожденных детей, необходимого обследования во избежание осложнений и смертностей обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований в этой области, направленных на прогнозирование течения ССВО и снижения смертности детей данной категории.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского медицинского института №01.002 на тему «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2017-2021 гг).

Целью исследования явилась оценить диагностическую и прогностическую значимость цитокинов при ССВО у новорожденных.

Задачи исследования:

изучить частоту и структуру перинатальной патологии;

изучить показатели цитокинового статуса в крови и моче у новорожденных при ССВО;

провести корреляционный анализ цитокиновых параметров крови и мочи у новорожденных с инфекционными и неинфекционными перинатальными патологиями в зависимости от периода адаптации;

разработать прогностические критерии тяжести ССВО у новорожденных;

выявить частоту повреждающих факторов по времени их воздействия на организм плода и новорожденных;

Объектом исследования явились 122 новорожденных, родившихся в Бухарском городском родильном комплексе и госпитализированных в Бухарском областном детском многопрофильном медицинском центре в периоды 2018-2019 гг. Контрольную группу составляют 30 здоровых новорожденных. Ретроспективно изучены истории болезней 4161 новорожденных. **Предметом исследования** явились венозная кровь и сыворотка, а также моча новорожденных для проведения иммунологических исследований.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, функциональные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказана что, у новорожденных с ИВЗ в раннем периоде адаптации в сыворотке крови повышение IL-6 и IFN- γ , а в позднем периоде адаптации двукратное снижение показателей TNF- α и IL-8 сопровождается с повышением показателей TNF- α и IL-6 в моче независимо от периода адаптации;

впервые доказано что, у новорожденных с неинфекционными патологиями в раннем периоде адаптации повышение показателей цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-6) сопровождается с пропорциональным повышением показателя IL-6 в моче;

определена корреляционная взаимосвязь цитокиновых параметров крови

и мочи новорожденных с неинфекционными патологиями и установлена заметная положительная связь цитокиновых параметров сыворотки крови (IFN- γ) и мочи (TNF- α , IFN- γ и IL-6) в позднем периоде адаптации;

обоснованы критерии тяжести синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных с неинфекционными патологиями: в раннем периоде адаптации повышение показателей TNF- α и IFN- γ в моче, в позднем периоде адаптации повышение показателей IL-6 и TNF- α в крови сопровождается с повышением показателя IL-8 в моче;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано клиничко-диагностическое и прогностическое значение определения цитокинов (IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α) в крови и в моче новорожденных в раннем и позднем неонатальном периоде;

разработана унифицированная модель мочесборника для новорожденных в зависимости от массы тела, что позволяет контролировать суточный объем мочи и совершенствованию уриноцитокينوдиагностики в неонатологии и педиатрии;

предложена программа для электронно-вычислительных машин по оценке прогноза ССВО у новорожденных и детей раннего возраста, что позволяет раннему выявлению факторов риска, диагностике ССВО и выбору тактики лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, установлением диагностических и прогностических значений цитокиновых показателей при перинатальной патологии, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что выявленные особенности цитокиновых показателей крови и мочи (IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α) при ССВО у новорожденных раскрывают новые аспекты патогенеза ССВО, что служит основой для проведения в Республике глубоких исследований.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов практическому здравоохранению предложены рекомендации, программа для обследования, которые позволяют выбору тактики ведения, оптимального метода лечения, повышению качества профилактических мероприятий, а также сохранению принципа преемственности ведения новорожденных неонатологами, педиатрами, кардиологами, гастроэнтерологами, иммунологами, неврологами и другими узкими детскими специалистами в интеграции. Все это способствует уменьшению детской смертности и инвалидности, снижению экономических затрат, повышению качества жизни детей данного контингента.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению цитокинового статуса новорожденных с ССВО:

- утверждены методические рекомендации «Способ прогноза синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8н-р/259 от 19 июня 2019 года), «Использование нового метода неинвазивной цитокинодиагностики системного воспалительного ответа у новорожденных» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8н-р/260 от 19 июня 2019 года). Данные методические рекомендации способствуют раннему выявлению нарушений цитокинового статуса, снижению инвалидности и смертности у детей;

- результаты научных исследований по разработке критериев тяжести ССВО у детей внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Бухарский областной перинатальный центр, в Вабкентский, Каганский и Бухарский районных медицинских объединениях (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8 н-д/162 от 26.06.2019 года).

- результаты внедрений способствовали повышению точности и позволили сэкономить с государственного бюджета 72 220 сум на одного больного в день от стационарного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 5 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 123 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Современные взгляды на диагностику синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных**» диссертации приведен анализ современной литературы, в том числе обсуждены современное определение и клинические критерии синдрома системного воспалительного

ответа у новорожденных, некоторые аспекты изучения цитокинов и функционирования системы мать-плацента-плод при патологии перинатального периода. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе «**Общая характеристика обследованных новорожденных и использованных методов исследования**» диссертации дана общая характеристика обследованных детей и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы по изучению частоты перинатальной патологии были изучены истории болезней новорожденных, госпитализированные в Бухарском областном детском многопрофильном медицинском центре за 2016-2018 годы. Для достижения цели и поставленных задач было ретроспективно изучено и проанализировано 4161 историй болезни новорожденных госпитализированных в Бухарской детской многопрофильной медицинский центр в отделении неонатологии по поводу различных заболеваний и состояний. Для научного исследования были отобраны 122 новорожденные родившиеся в Бухарском перинатальном центре, у матерей которых были исключены иммунологические заболевания и переведенные во 2-й этап выхаживания (в Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучены показатели цитокинового (IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ) статуса в крови и мочи. Анализы крови и мочи взяты в раннем (до 7-х суток жизни) и позднем (с 8-го по 28-го дня жизни) неонатальном периоде адаптации.

Цитокины (IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ) определяли в сыворотке крови и мочи методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использовали тест наборы «Цитокин» (СПб, Россия).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера).

Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Линейный корреляционный анализ позволяет установить прямые связи между показателями крови и мочи по их абсолютным значениям. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе диссертации «**Значение влияния повреждающих факторов риска развития патологии новорожденных**» представлен прогноз развития ССВО у новорожденных и детей раннего возраста. С целью изучения влияния материнских инвазивных и неинвазивных манипуляций во время беременности на организм плода и новорожденного, также прогнозирования состояния здоровья на развитие перинатальной патологии составили перечень признаков и факторов риска. В зависимости от времени воздействия были изучены факторы риска: антенатальные, интранатальные и постнатальные. Были учтены как инфекционные, так и неинфекционные факторы,

включая манипуляционные процедуры матери во время беременности.

Определены показатели относительного риска и отношение шансов для каждой инвазивной и неинвазивной манипуляции во время беременности и после родов, оказывающие влияние на организм плода и новорожденного. Отношение шансов рассчитывали по формуле J.A.Cornfield (1951).

Таблица 1

Интегральная оценка факторов риска развития синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных

Факторы риска	Группа с инфекционными патологиями, n=60		Группа с неинфекционными патологиями, n=62		Относительный риск	Отношение шансов
	Число	Процент	Число	Процент		
Наличие TORCH инфекции у родителей	37	61,7	14	22,6	2,73	5,52
Наличие хронических очагов инфекции у матери	45	75,0	23	37,0	2,02	5,09
ОРВИ во время беременности	16	26,7	11	17,7	3,22	6,18
Угроза прерывания беременности	36	60,0	28	45,2	1,33	1,82
Частичная отслойка плаценты	26	43,3	15	24,2	1,79	2,40
Кальцификаты или гематомы плаценты	12	20,0	19	30,6	0,65	0,65
Мало или многоводие	18	30,0	7	11,3	2,66	3,37
Мутная амниотическая жидкость в УЗИ	48	80,0	16	25,8	3,10	3,1
Гестоз	20	33,3	13	21,0	1,59	1,88
Анемия матери	48	80,0	39	62,9	1,27	2,36
Вредные привычки родителей (табакокурение)	11	18,3	14	22,6	0,81	0,81
Запоздалые роды	6	10,0	8	12,9	0,78	0,75
Аномальное предлежание плода	13	21,7	4	6,5	3,36	4,01
Оперативное родоразрешение	49	81,7	51	82,2	0,98	0,88
Хориоамнионит в родах	17	28,3	7	11,3	2,51	3,11
Применение акушерских прибо-	3	5,0	4	6,4	0,78	0,76

ров						
Безводный период (более 18 часов)	40	66,7	14	22,5	2,95	6,86
Мекониальные амниотические воды	19	31,7	15	24,2	1,31	1,45
Признаки инфицированности родовых путей	41	68,3	13	21,0	3,26	8,13
Резанимационные мероприятия	25	41,7	21	33,9	1,23	1,39
Интубация трахеи	5	8,3	8	12,9	0,65	0,61
Инъекции	49	81,7	32	51,8	1,58	4,18
Вакцинация	56	93,3	58	96,7	0,88	0,32
Фототерапия	17	28,3	13	17,7	1,60	1,83

Из антенатальных факторов, воздействующих на организм беременных женщин с высокой частотой относительного риска развития ССВО у ребенка выступают перенесенные ОРВИ во время беременности ($RR=3,22$), мало или многоводие ($RR=2,66$) и признаки инфицированности родовых путей ($RR=3,26$).

Среди интранатальных факторов установлено преобладание аномальное предлежание плода ($RR=3,36$), безводный период (более 18 часов) ($RR=2,95$) и хориоамнионит в родах ($RR=2,51$), которые выступают в роли повреждающих факторов, способствующих нарушению противоинфекционных свойств естественных барьеров и формированию противовоспалительной ответной реакции организма новорожденных.

В исследованиях также выявлен высокий относительный риск развития ССВО у новорожденных в ответ на инъекции ($r=1,58$) и процедуры фототерапии ($r=1,60$). Клинические результаты действия факторов оценивали с наличием признаков ССВО (температура тела выше $38^{\circ}C$ или ниже $36^{\circ}C$; частота сердечных сокращений более 90 в 1 мин; частота дыхания более 20 в 1 мин; количество лейкоцитов в периферической крови более $12 \times 10^9/л$ или менее $4 \times 10^9/л$ (или не менее 10 % незрелых клеток).

На следующем этапе для интегральной оценки факторов и их градаций рассчитывали нормированные интенсивные показатели (НИП).

Для составления прогностической таблицы были получены сопоставимые показатели прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли применением показателя относительного риска (R).

Прогностическая матрица включает все выявленные для прогнозирования факторы риска развития ССВО с их градацией и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (X), показателя относительного риска по каждому фактору (R) и их сумму по комплексу факторов (RN), а также нормирующую величину – средний показатель частоты ССВО по данным всего исследования (N).

Таблица 2

**Прогностическая матрица для комплексной оценки риска
развития ССВО**

Факторы риска	Градация факторов	%	НИП	R	X		
					Min/max	мин	мах
Наличие TORCH инфекции у родителей	есть	61,7	1,464	2,73	1,46	1,46	4,00
	нет	22,6	0,536		4,00		
Наличие хр. очагов инфекции у матери	есть	75,0	1,338	2,02	1,34	1,34	2,71
	нет	32,1	0,662		2,71		
ОРВИ во время беременности	есть	26,7	1,201	1,50	1,20	1,20	1,81
	нет	17,7	0,799		1,81		
Угроза прерывания беременности	есть	60,0	1,141	1,33	1,14	1,14	1,52
	нет	45,2	0,859		1,52		
Угроза прерывания беременности	есть	43,3	1,283	1,79	1,28	1,28	2,30
	нет	24,2	0,717		2,30		
Мало или многоводие	есть	30,0	1,453	2,66	1,45	1,45	3,86
	нет	11,3	0,547		3,86		
Мутная амниотическая жидкость в УЗИ	есть	80,0	1,512	3,10	1,51	1,51	4,69
	нет	25,8	0,488		4,69		
Гестоз	есть	36,4	1,212	1,54	1,21	1,21	1,86
	нет	23,6	0,788		1,86		
Анемия матери	есть	87,3	1,103	1,23	1,10	1,10	1,36
	нет	70,9	0,897		1,36		
Аномальное предлежание плода	есть	21,7	1,541	3,36	1,54	1,54	5,18
	нет	6,5	0,459		5,18		
Хорионамнионит в родах	есть	28,3	1,430	2,51	1,43	1,43	3,59
	нет	11,3	0,570		3,59		
Безводный период (более 18 часов)	есть	66,7	1,494	2,95	1,49	1,49	4,41
	нет	22,6	0,506		4,41		
Мекониальные амниотические воды	есть	31,7	1,134	1,31	1,13	1,13	1,48
	нет	24,2	0,866		1,48		
Признаки инфицированности родовых путей	есть	68,3	1,530	3,26	1,53	1,53	4,99
	нет	21,0	0,470		4,99		
Инъекции	есть	81,7	1,225	1,58	1,23	1,23	1,94
	нет	51,6	0,775		1,94		
Фототерапия	есть	28,3	1,230	1,60	1,23	1,23	1,96
	нет	17,7	0,770		1,96		

Выделен диапазон риска (21,33÷47,80), а также поддиапазоны. Практически, лучше весь диапазон риска разделить на три интервала: слабая (21,33÷30,15), средняя (30,16÷38,98) и высокая (38,99÷47,80) вероятность риска развития ССВО.

Таблица 3

Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска возникновения ССВО

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Слабая вероятность	21,33÷30,15	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	30,16÷38,98	Внимание
Высокая вероятность	38,99÷47,80	Неблагоприятный прогноз

Используя данную таблицу прогноза развития ССВО у новорожденных получили возможность раннего прогнозирования адаптации новорожденных и ранней диагностики ССВО.

Исходя из того, в какую группу относится ребенок, разработали соответствующие рекомендации.

Следовательно, новорожденных «благоприятной» группы следует выписывать из родильных комплексов домой под наблюдением педиатра; для новорожденных группы «внимания» с индивидуальным подходом следует определить тактику дальнейшего ведения и наблюдения, с обязательной консультацией узких специалистов в зависимости от нозологии; новорожденных «неблагоприятной» группы необходимо переводить во 2 –этап выхаживания, в условиях специализированных учреждений проводить интенсивную терапию с не инвазивными методами исследования.

В четвертой главе «**Особенности динамики цитокинового профиля у новорожденных с синдромом системного воспалительного ответа**» диссертации представлены результаты изучения цитокинов крови и мочи у новорожденных с ИВЗ и неинфекционными заболеваниями в зависимости от периода адаптации.

Результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признаком для новорожденных первой группы явилось достоверное повышение уровня IL-6 в раннем неонатальном периоде - $77,5 \pm 4,1$ пг/л ($P < 0,001$) против контроля - $56,9 \pm 1,2$ пг/л, что в 1,4 раза больше, и IFN- γ в 1,7 раза (до $65,5 \pm 2,6$ против контроля - $38,7 \pm 2,3$ ($P < 0,001$)). IL-8 в этом периоде был на уровне значений здоровой группы, а TNF- α имеет достоверную тенденцию к снижению до $31,1 \pm 0,7$ по отношению контроля - $39,0 \pm 2,8$ ($P < 0,01$).

Таблица 4

Содержание цитокинов в крови новорожденных с инфекциями

Цитокины	Здоровые новорожденные	Ранний неонатальный период (n=30)	Поздний неонатальный период (n=30)
TNF- α	$39,0 \pm 2,8$	$31,1 \pm 0,7^{**}$	$18,4 \pm 1,5^{***}$
INF- γ	$38,7 \pm 2,3$	$65,5 \pm 2,6^{***}$	$38,8 \pm 2,2$
IL-6	$56,9 \pm 1,2$	$77,5 \pm 4,1^{***}$	$52,2 \pm 2,0^*$
IL-8	$60,7 \pm 6,7$	$59,4 \pm 0,9$	$35,8 \pm 4,4^{**}$

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

Установлено характерное высокое содержание уровня IL-6 ($77,5 \pm 4,1$ пг/мл, $P < 0,001$) и IFN- γ ($65,5 \pm 2,6$ пг/мл, $P < 0,001$) в венозной крови новорожденных с ИВЗ в период ранней адаптации, что свидетельствует об ответной реакции организма не только на инфекционный фактор, но и на вакцинацию, инвазивные и неинвазивные манипуляции, фототерапию. В период поздней адаптации с благоприятным исходом у новорожденных с ИВЗ отмечается нормализация уровня IL-6 и IFN- γ до $52,2 \pm 2,0$ пг/мл и $38,8 \pm 2,2$ пг/мл соответственно, что идентично контролю.

Установлено 2-х кратное достоверное снижение уровня TNF- α и IL-8 в крови в период поздней адаптации у новорожденных при благоприятном прогнозе перинатальной патологии инфекционного генеза, что доказывает ответную реакцию организма новорожденных не только на инфекции, но и на другие повреждающие факторы, как манипуляционные процедуры.

С целью максимального уменьшения инвазивных манипуляций и травматизации новорожденных, а также для сравнительного анализа показателей крови и мочи проведено исследование цитокинов в моче. Было установлено значимое повышение показателей TNF- α и IL-6 в моче у новорожденных с ИВЗ уже в период ранней адаптации

Концентрация TNF- α в раннем периоде адаптации новорожденных с ИВЗ в моче значимо была повышена до $23,3 \pm 0,6$ пг/мл по отношению к контролю - $20,3 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,001$). Такой значимый темп к нарастанию сохраняется и в поздний период адаптации у новорожденных с ИВЗ ($P < 0,05$).

При оценке состояния новорожденных с ИВЗ с благоприятным клиническим исходом было установлено значимое снижение уровня TNF- α в крови до - $31,1 \pm 0,7$ пг/мл в ранний неонатальный период при значимом нарастании его в моче до - $23,3 \pm 0,6$ пг/мл по отношению к контролю - $20,3 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,001$).

Таблица 5

Содержание цитокинов в моче новорожденных с инфекциями

Цитокины	Здоровые новорожденные	Ранний неонатальный период (n=30)	Поздний неонатальный период (n=30)
TNF- α	$20,3 \pm 0,3$	$23,3 \pm 0,6^{***}$	$22,7 \pm 0,9^*$
INF- γ	$9,2 \pm 0,07$	$9,5 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,26$
IL-6	$13,5 \pm 0,8$	$140,6 \pm 35,5^{***}$	$116,3 \pm 35,4^{**}$
IL-8	$1,1 \pm 0,1$	$4,6 \pm 2,12$	$1,5 \pm 0,3$

Примечание: * - различия относительно данных группы здоровых значимые (* - $P < 0,05$. ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Достоверных сдвигов в концентрации IFN- γ в моче у новорожденных 1-й группы не отмечалось.

IL-6 как показатель активного воспалительного процесса у новорожденных 1-й группы превышает верхнюю границу диапазона его концентрации

группы здоровых новорожденных как в период ранней ($P < 0,001$), так и поздней адаптации ($P < 0,01$). Отмечается 10-кратное повышение его в моче у новорожденных с ИВЗ в период ранней адаптации до $140,6 \pm 35,5$ пг/мл против контроля - $13,5 \pm 0,8$ пг/мл.

Начиная с периода поздней адаптации он сохраняет нарастание до 8,6 раза ($116,3 \pm 35,4$ пг/мл, $P < 0,05$). Различия между средними значениями концентрации IL-6 в 1-й и здоровых группах на протяжении периода наблюдения были достоверными.

При сопоставлении полученных результатов цитокинового статуса с клинико-биохимическими данными у больных новорожденных с ИВЗ параллельно отмечаются симптомы системного воспаления: повышение температуры тела, лейкоцитоз, тахикардия, повышение С реактивного белка и изменение протромбинового индекса.

Полученные данные доказывают накопление цитокинов в очаге воспаления и свидетельствуют об активности воспалительного процесса, требующие корректную противовоспалительную терапию.

В исследованиях концентрация IL-8 в крови у новорожденных 1-й группы в ранний неонатальный период не превышала контрольных значений с последующим достоверным снижением до $35,8 \pm 4,4$ пг/мл против контроля - $60,7 \pm 6,7$ пг/мл ($P < 0,05$). А в моче его концентрация имела недостоверную тенденцию к нарастанию до $4,6 \pm 2,12$ пг/мл против контроля - $1,1 \pm 0,1$ пг/мл.

Результаты иммунологического обследования детей 2-й группы новорожденных показали достоверное повышение в крови уровня TNF- α в 1,5 раза ($60,4 \pm 1,6$ пг/мл, $P < 0,001$), IFN- γ в 1,8 раза ($71 \pm 1,01$ пг/мл, $P < 0,001$) и IL-6 в 2,5 раза ($136,9 \pm 34,1$ пг/мл, $P < 0,05$). А концентрация IL-8 имела недостоверную тенденцию к снижению по отношению контролю в ранний неонатальный период жизни.

Установленное достоверное повышение концентрации TNF- α в крови в ранний неонатальный период у новорожденных 2-й группы доказывает его корреляцию с тяжестью проявления основного заболевания.

Клинически у новорожденных данной группы в ранний неонатальный период преобладали симптомы дыхательной недостаточности, а также церебрального и сердечно-сосудистого нарушения кровообращения.

Индикатором благоприятного течения ССВО у новорожденных 2-й группы в исследованиях выступает TNF- α в крови, с его достоверным снижением в позднем неонатальном периоде до $27,6 \pm 3,8$ пг/мл против группы здоровых - $39,0 \pm 2,78$ пг/мл ($P < 0,05$) отмечается нормализация уровня IL-6 до контрольных значений, и тенденция к снижению концентрации IL-8 по отношению к контролю.

А концентрация ИНФ- γ в крови достоверно была повышена как в раннем, так и в позднем периоде адаптации новорожденных данной группы, соответственно - $71,1 \pm 1,01$ пг/мл и $65,7 \pm 9,8$ пг/мл против контрольных значений - $38,7 \pm 2,26$ пг/мл ($P < 0,05$). Повышенная концентрация ИНФ- γ в крови новорожденных 2-й группы в наших исследованиях свидетельствует об ответной

реакции организма новорожденных на бактерии, вирусы, низкомолекулярные химические и/или лекарственные средства.

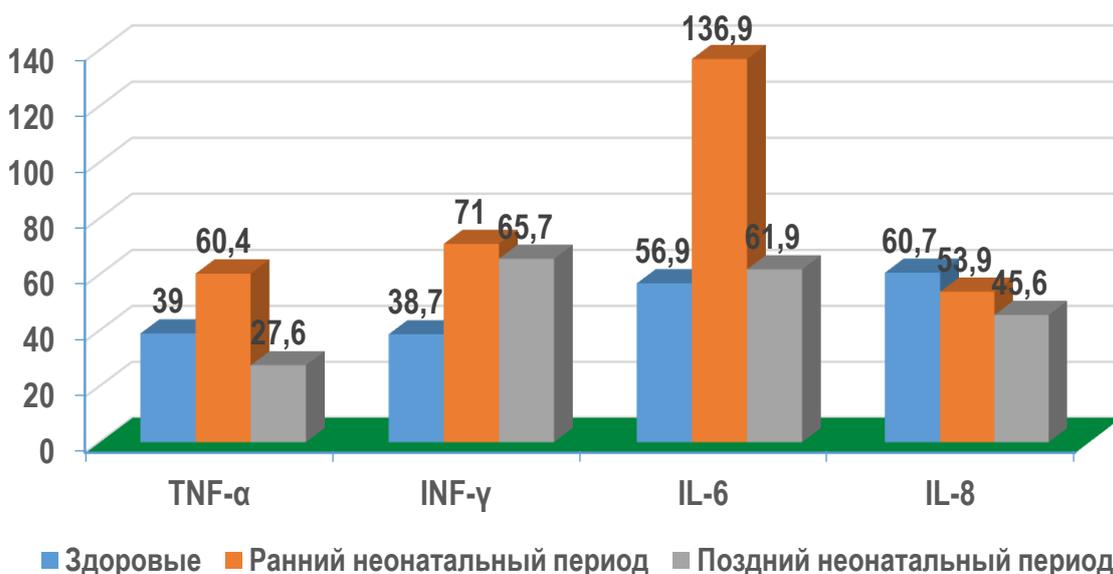


Рис.1. Содержание цитокинов в крови новорожденных с неинфекционными перинатальными патологиями

Вполне вероятно развитие вторичной инфекции у новорожденных с перинатальной патологией неинфекционного генеза которые больше подвергаются воздействию повреждающих медицинских факторов- проведению реанимационных процедур с инвазивными манипуляциями.

Таким образом, прогностическими маркерами ССВО у новорожденных являются TNF-α, IFN-γ и IL-6 в крови. Одновременное повышение их концентрации в крови свидетельствует о неблагоприятном исходе.

Анализ уровня цитокинов в моче у новорожденных 2-й группы показал достоверное повышение уровня TNF-α, IFN-γ и IL-6 ($P < 0,05$). Концентрация IL-8 в моче новорожденных данной группы имела тенденцию к нарастанию и составляла $1,6 \pm 0,3$ пг/мл как в раннем, так и в позднем периоде адаптации.

Установлено повышение IL-6 в моче в 11,5 раза у новорожденных 2-й группы в ранний неонатальный период, чем у здоровых новорожденных ($P < 0,05$). В позднем неонатальном периоде его концентрация в 10,6 раза больше - $139,9 \pm 34,3$ пг/мл, чем у здоровых - $13,5 \pm 0,8$ пг/мл ($P < 0,05$). Клинико-биохимическая картина при этом показала стойкий тремор подбородок, судорожную готовность, рвоту и срыгивания, диспноэ, ускоренную СОЭ и коагулопатию. Следовательно, повышенный IL-6 в моче свидетельствует об ответной реакции организма на нарушение церебрального кровообращения.

В исследованиях отмечаемая слабая тенденция к нарастанию IL-8 в моче при тяжелом состоянии новорожденных 2-й группы с ППЦНС, затяжной желтухой и дисфункцией ЖКТ объясняется его накоплением в очаге воспаления.

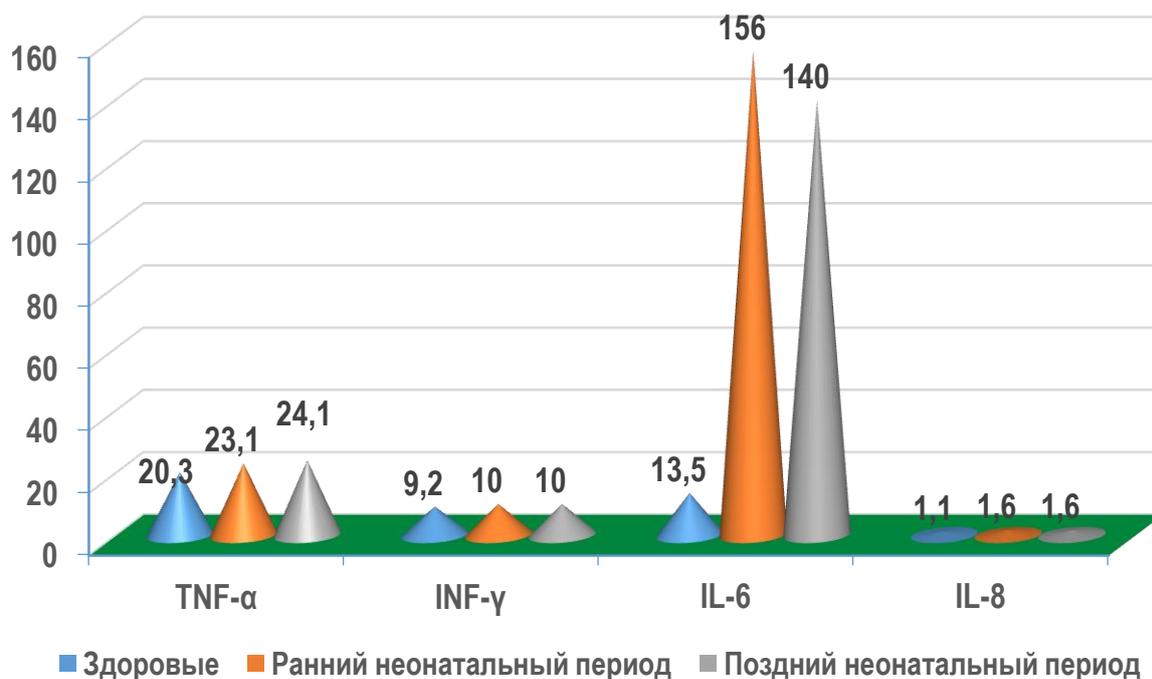


Рис.2. Содержание цитокинов в моче новорожденных с неинфекционными перинатальными патологиями

Определением цитокинов в моче у новорожденных установлена преимущественно неинвазивной иммунодиагностики в неонатологии. Контроль цитокинов мочи в динамике определяет прогноз течения как ранней, так и поздней адаптации новорожденных.

Являясь маркером воспалительного процесса IL-6 как про- так и противовоспалительный цитокин регулирует степень системного воспалительного ответа на повреждающие факторы инфекционного и неинфекционного генеза.

Индикатором благоприятного течения ССВО у новорожденных с неинфекционными перинатальными патологиями является TNF-α в крови. Прогностическими маркерами ССВО у новорожденных являются TNF-α, INF-γ и IL-6 как в крови, так и в моче. Одновременное повышение их концентрации в крови и моче свидетельствует о неблагоприятном исходе перинатальной патологии. Диагностическая ценность TNF-α, INF-γ и IL-6 в моче не уступает определению их в крови и определяет дальнейшую тактику ведения новорожденных с перинатальными патологиями.

В пятой главе «**Значение корреляционного анализа в разработки прогностических критериев тяжести синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных**» диссертации приведены результаты корреляционного анализа взаимосвязи цитокинов мочи и крови у новорожденных. Суть корреляции заключается в том, что при изменении значения одной переменной происходит закономерное изменение (уменьшение или увеличение) другой переменной. Для определения наличия взаимосвязи между двумя свойствами использовали коэффициент корреляции (ρ).

В исследованиях при изучении корреляции у новорожденных с ИВЗ в ранний неонатальный период отмечена средняя положительная взаимосвязь

между концентрациями TNF- α в моче и крови $\rho=0,30$. При этом также установлена средняя отрицательная связь между TNF- α мочи с IL-8 крови ($\rho=-0,32$), что свидетельствует о том, что при повышении концентрации IL-8 в крови снижается уровень TNF- α в моче, а значит и TNF- α крови.

Выявлена средняя отрицательная связь между IL-6 и INF- γ крови ($\rho=-0,37$), что позволил констатировать прогноз патологического процесса таким образом: при благоприятном течении ИВЗ у новорожденных в ранний неонатальный период наблюдается повышение INF- γ и снижение уровень IL-6 и TNF- α в крови.

Установленная также слабая положительная взаимосвязь IL-6 крови с IL-8 мочи ($\rho=0,22$) и с TNF- α крови ($\rho=0,29$) служит основанием считать IL-8 в моче - индикатором воспалительного процесса у новорожденных с ИВЗ в ранний неонатальный период.

Выявлена средняя положительная взаимосвязь между TNF- α крови и мочи ($\rho=0,30$). Следовательно, во избежание инвазивных манипуляций для прогнозирования активности воспалительного процесса у новорожденных в раннем неонатальном периоде, рекомендуется определение данного цитокина в моче. Выявлена отрицательная средняя взаимосвязь между TNF- α мочи и ИЛ-8 крови ($\rho=-0,32$). Следовательно, TNF- α в моче имеет среднюю положительную взаимосвязь с TNF- α крови и отрицательную среднюю связь с IL-8 крови, что позволяет прогнозировать тяжесть инфекционного процесса по уровню TNF- α мочи.

Установлено также наличие слабой положительной взаимосвязи между показателями TNF- α и IL-6 в крови. Выявленная положительная взаимосвязь предоставляет возможность прогнозировать их динамику по исходному состоянию одного из указанных цитокинов (TNF- α или IL-6) в крови, что способствует сокращению объема крови для взятия на анализы, а также финансовые затраты при этом.

Таким образом, изучением концентрации цитокинов в моче можно определить прогностическую направленность патологического процесса. Благодаря положительной взаимосвязи между IL-8 в моче и IL-6 в крови можно прогнозировать уровень INF- γ и TNF- α в крови. Следовательно, прогностическим критерием тяжести течения раннего неонатального периода у новорожденных с ИВЗ является повышение концентрации IL-8 в моче.

В поздний неонатальный период адаптации у новорожденных 1-й группы установлена умеренная положительная взаимосвязь концентрации TNF- α мочи с INF- γ мочи ($\rho=0,43$) и IL-8 крови ($\rho=0,31$). А также между TNF- α крови и IL-6 в моче ($\rho=0,29$) и TNF- α крови и IL-8 крови ($\rho=0,24$).

А отрицательная умеренная зависимость уровня цитокинов имеется между: IL-6 и TNF- α мочи ($\rho=-0,33$); IL-8 и INF- γ крови ($\rho=-0,32$); IL-8 в крови и в моче ($\rho=-0,30$); IL-8 и TNF- α крови ($\rho=-0,24$), IL-8 в моче и INF- γ крови ($\rho=-0,28$).

Анализ взаимосвязи изученных цитокинов показал значение определения IL-8 в моче. Так как, INF- γ в крови имеет отрицательную связь с IL-8 крови

($\rho=-0,32$) и IL-8 мочи ($\rho=-0,28$), по уровню IL-8 в моче можно прогнозировать активность и тяжесть патологического процесса и в поздний неонатальный период. А TNF- α мочи имеет положительную связь с IL-8 крови, то есть повышение активности воспалительного процесса (IL-8 в крови) сопровождается нарастанием концентрации TNF- α в моче и снижением уровня IL-8 в моче. Отсюда вытекает, что повышение концентрации TNF- α и IL-8 в моче являются прогностическими критериями тяжести течения инфекционного процесса у новорожденных в период поздней неонатальной адаптации.

Проведенный корреляционный анализ цитокиновых параметров крови и мочи новорожденных с ИВЗ в зависимости от периода адаптации показал прогностическую значимость (на уровне 5%) и преимущество определения изученных цитокинов в моче. При ССВО у новорожденных с ИВЗ критериями тяжести являются: - в ранний неонатальный период: IL-8 > 1,1 пг/мл в моче; в позднем неонатальном периоде: TNF- α > 20,3 пг/мл в моче; IL-8 > 1,1 пг/мл в моче.

В раннем неонатальном периоде у новорожденных с неинфекционными заболеваниями, в генезе ССВО коэффициент линейной корреляции показал умеренную положительную связь между концентрациями INF- γ и TNF- α в моче ($\rho=0,46$), а также между IL-8 и INF- γ в моче ($\rho=0,30$). Установленная взаимосвязь предсказывает об одновременном повышении INF- γ и IL-8 в моче при повышении TNF- α в моче. Это явление свидетельствует о компенсаторных механизмах системы защиты организма в ответ на неинфекционные повреждающие факторы в раннем неонатальном периоде жизни.

Изученные выборочным методом параметрические показатели проявляют взаимосвязь таким образом, повышение в моче концентрации TNF- α сопровождается повышением INF- γ в моче, последний способствует повышению IL-8 в моче и крови, INF- γ и TNF- α в крови и снижению IL-6 в крови. Отсюда вытекает, что определением уровня TNF- α в моче можно предсказать и/или прогнозировать концентрации INF- γ крови и мочи. Установлена обратная отрицательная умеренная связь между TNF- α мочи и INF- γ крови и ($\rho=-0,49$) и TNF- α мочи и ИЛ-6 мочи ($\rho=-0,35$). Следовательно, повышение ФНО- α в моче сопровождается снижением уровня INF- γ крови и ИЛ-6 в моче.

Выявленная слабая положительная связь между INF- γ и TNF- α в крови ($\rho=0,22$), IL-8 и TNF- α в крови ($\rho=0,22$), INF- γ в моче и TNF- α в крови ($\rho=0,29$) позволил считать INF- γ мочи индикатором тяжести патологического процесса. Основанием такого вывода является положительная его связь с TNF- α крови ($\rho=0,29$) и мочи ($\rho=0,46$), также обратная отрицательная связь имеется между IL-6 и TNF- α в крови ($\rho=-0,22$) и IL-6 с INF- γ в крови ($\rho=-0,29$).

Одновременно установлена отрицательная умеренная связь между IL-6 крови и INF- γ крови ($\rho=-0,37$) и TNF- α крови ($\rho=-0,29$), что помогает оценке степени влияния IL-6 на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. Учитывая то, что повышение уровня IL-6 в крови наблюдается не только при инфекциях, но

и при травмах и неинфекционных состояниях, когда может нарушаться секреция вазопрессина (антидиуретического гормона), по его концентрации в крови можно прогнозировать состояние новорожденных в период адаптации. Следовательно, благодаря взаимосвязи изученных цитокинов, по уровню TNF- α в моче можно прогнозировать и уровень INF- γ в крови и моче и IL-6 в моче.

Наличие отрицательной средней связи TNF- α мочи с IL-6 мочи ($\rho = -0,35$) позволяет диагностике активности и тяжести воспалительного процесса. Таким образом, в раннем неонатальном периоде адаптации новорожденных с неинфекционными заболеваниями прогностическими критериями тяжести ССВО является повышение TNF- α и INF- γ в моче.

В позднем неонатальном периоде адаптации новорожденных с неинфекционными патологиями в генезе ССВО установлена заметная положительная связь TNF- α крови с IL-8 крови ($\rho = 0,63$) и умеренная его связь с IL-8 мочи ($\rho = 0,35$).

В свою очередь IL-8 крови имеет слабую положительную связь с IL-8 мочи ($\rho = 0,22$) и INF- γ мочи ($\rho = 0,23$), следовательно, у новорожденных с неинфекционными патологическими состояниями в позднем периоде адаптации по уровню IL-8 в моче можно прогнозировать уровень IL-8 в крови и TNF- α в крови. Повышением уровня ИЛ-8 в крови происходит повышение уровня IL-8 и INF- γ в моче.

IL-6 крови имел умеренную отрицательную связь с INF- γ крови ($\rho = -0,38$), что определяет ответную реакцию организма на банальный неинфекционный процесс, его нарастание прогнозирует тяжесть состояния.

При этом INF- γ крови имеет слабую положительную связь с TNF- α мочи ($\rho = 0,26$), по уровню TNF- α мочи можно прогнозировать содержание и динамику INF- γ крови, который имеет умеренную отрицательную взаимосвязь с IL-6 крови. Отсюда следует, что индикатором тяжести патологического процесса у новорожденных с неинфекционными заболеваниями в поздний период адаптации является повышение IL-6 и TNF- α в крови.

Проведенный корреляционный анализ позволил предсказывать возможные значения IL-8 в крови и TNF- α в крови по уровню IL-8 в моче, что является очень важным при внедрении и проведении неинвазивных манипуляций диагностики с высокой точностью и значимостью для новорожденных с неинфекционными заболеваниями в поздний период адаптации.

Прогностическими критериями тяжести течения ССВО у новорожденных с неинфекционными заболеваниями являются: в раннем неонатальном периоде: TNF- $\alpha > 20,3$ пг/мл в моче, INF- $\gamma > 9,2$ пг/мл в моче; в позднем неонатальном периоде: IL-6 $> 56,9$ пг/мл в крови, TNF- $\alpha > 39,0$ пг/мл в крови и IL-8 $> 1,1$ пг/мл в моче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота распространенности перинатальных патологий составляет 32,6 на 1000 рождений детей, постоянно проживающих в Бухарской области. В

структуре перинатальной патологии преобладают: перинатальные поражения ЦНС (12,7‰), внутриутробные инфекции (11,7‰) и дисфункции желудочно-кишечного тракта – (4,2‰).

2. Для новорожденных с неинфекционными заболеваниями в период ранней адаптации характерно повышение в крови уровней TNF- α в 1,5 раза, IFN- γ в 1,8 раза, IL-6 в крови 2,5 раза, IL-6 в моче в 11,5 раза. В позднем неонатальном периоде в крови отмечается повышение IFN- γ , а в моче повышение уровня TNF- α , IFN- γ и IL-6. Диагностическая ценность TNF- α , IFN- γ и IL-6 в моче не уступает определению их в крови и определяет дальнейшую тактику ведения новорожденных с перинатальными патологиями.

3. У новорожденных с ИВЗ в ранний неонатальный период отмечается средняя положительная взаимосвязь между концентрациями TNF- α крови и мочи ($r=0,30$), средняя отрицательная связь между IL-6 и IFN- γ крови ($\rho=-0,37$), между TNF- α мочи и IL-8 крови ($\rho=-0,32$). В поздний период адаптации установлена умеренная положительная взаимосвязь между TNF- α и IFN- γ мочи ($\rho=0,43$), TNF- α мочи и IL-8 крови ($\rho=0,31$), отрицательная умеренная связь между IL-6 и TNF- α мочи ($\rho=-0,33$), IL-8 и IFN- γ крови ($\rho=-0,32$), IL-8 крови и мочи ($\rho=-0,30$). У новорожденных с неинфекционными заболеваниями в раннем неонатальном периоде установлена умеренная положительная связь между концентрациями IFN- γ и TNF- α в моче ($\rho=0,46$), IL-8 и IFN- γ в моче ($\rho=0,30$), отрицательная умеренная связь между TNF- α мочи и IFN- γ крови и ($\rho=-0,49$), TNF- α мочи и IL-6 мочи ($\rho=-0,35$). В позднем неонатальном периоде адаптации новорожденных с неинфекционными патологиями установлена заметная положительная связь TNF- α крови с IL-8 крови ($\rho=0,63$) и умеренная его связь с IL-8 мочи ($\rho=0,35$), а также умеренная отрицательная связь между IL-6 крови и IFN- γ крови ($\rho=-0,38$).

4. Критериями тяжести ССВО у новорожденных с ИВЗ являются: в ранний неонатальный период: IL-8 > 1,1 пг/мл в моче; - в позднем неонатальном периоде: TNF- α > 20,3 пг/мл в моче; IL-8 > 1,1 пг/мл в моче. Прогностическими критериями тяжести течения ССВО у новорожденных с неинфекционными заболеваниями являются: в раннем неонатальном периоде: TNF- α > 20,3 пг/мл в моче; IFN- γ > 9,2 пг/мл в моче; в позднем неонатальном периоде: IL-6 > 56,9 пг/мл в крови, TNF- α > 39,0 пг/мл в крови, IL-8 > 1,1 пг/мл в моче.

5. Анте и интранатальные факторы риска являются предикторами состояния здоровья новорожденных, с высокой частотой относительного риска выступают перенесенные ОРВИ во время беременности (RR=3,22), мало или многоводие (RR=2,66), признаки инфицированности родовых путей (RR=3,26), аномальное предлежание плода (RR=3,36), безводный период (более 18 часов) (RR=2,95) и хориоамнионит в родах (RR=2,51). Прогностическими предикторами адаптации новорожденных являются внеутробные обязательные и необходимые манипуляционные мероприятия - инъекции (RR=1,58) и процедуры фототерапии (RR=1,60).

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES PhD.29.10.2019.Tib.93.01
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

MUKHAMEDOVA SHAKHNOZA TOLIBOVNA

**FEATURES OF CYTOKINE DYNAMICS IN NEWBORNS
WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME**

**14.00.36-Allergy and immunology
14.00.09-Pediatrics**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

BUKHARA – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.1.PhD/Tib799.

The dissertation was carried out at the Bukhara state medical institute

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.bsmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific chief: **Navruzova Shakar Istamovna**
Doctor of Medicine, Docent

Official opponents: **Fedoskova Tatyana Germanovna**
Doctor of Medicine, Professor

Alieva Nigora Davlatovna
Doctor of Medicine

Leading organization: **St.Petersburg State Pediatric Medical University**

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2020, at 12:30 at the meeting of the Scientific Council PhD.29.10.2019.Tib.93.01 Bukhara state medical institute (Address: 200118 Bukhara. 1 Navai str., Tel./Fax (+99865) 223-00-50), e-mail:buhmi@.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Bukhara state medical institute (registered under No.____). (Address: 200118 Bukhara. 1 Navai str., Tel./Fax (99865) 223-00-50 e-mail:buhmi@.uz).

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2020 y.
(Registry record No. ____ dated “__” _____ 2020 y.)

A.Sh.Inoyatov.

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences,

N.U.Narzullaev.

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

N.A.Nuraliev.

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to Assess the diagnostic and prognostic value of cytokines in systemic inflammatory response syndrome in the newborn.

The object of the research work 122 newborns born in the Bukhara city maternity complex and hospitalized in the Bukhara regional children's multidisciplinary medical center in the period 2018-2019.

Scientific novelty of the research work is based on the following:

for the first time it was proved that in newborns with infectious and inflammatory diseases in the early period of adaptation in the blood serum increase of IL-6 and IFN- γ , and in the late period of adaptation a two-fold decrease in TNF- α and IL-8 is accompanied by an increase in TNF- α and IL-6 in the urine regardless of the period of adaptation;

for the first time it was proved that in newborns with non-infectious pathologies in the early period of adaptation, an increase in cytokine indices (TNF- α , IFN- γ , IL-6) is accompanied by a proportional increase in the IL-6 index in the urine;

the correlation between the cytokine parameters of blood and urine of newborns with non-infectious pathologies was determined and a noticeable positive relationship between the cytokine parameters of blood serum (IFN- γ) and urine (TNF- α , IFN- γ and IL-6) was established in the late period of adaptation;

the criteria for the severity of the systemic inflammatory response syndrome in newborns with non-infectious pathologies are justified: in the early period of adaptation, an increase in TNF- α and IFN- γ in the urine, in the late period of adaptation, an increase in IL-6 and TNF- α is accompanied by an increase in IL-8 in the urine;

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results to assess the dynamics of cytokines in newborns with systemic inflammatory response syndrome:

Approved the methodical recommendations "Method of prognosis of systemic inflammatory response syndrome in neonates" (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/259 dated June 19, 2019) and "Using a new noninvasive method of diagnostics systemic inflammatory response in newborns" (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/260, dated 19 June 2019). These guidelines contribute to the early detection of violations of cytokine status, reduce disability and mortality in children;

developed an electronic program "Method for assessing the prognosis of SIRS in newborns and young children", received a patent number DGUN $\text{\textcircled{R}}$ 05716 (registered September 28, 2018 in the intellectual Agency of the Republic of Uzbekistan). This software patent serves the examination of newborns and young children with SIRS.

the results of research on criteria of severity of SIRS in children is introduced in practical health care, particularly in the Bukhara regional perinatal center, in Vabkent, Bukhara and Kagan district medical unions (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan № 8 n-d/162 from 26.06.2019 years).

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consist of an introduction, five chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references and applications. The volume of the dissertation is 123 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Гулямова М.А., Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Ходжиметова Ш.Х., Мухамедова Ш.Т. Синдром Франческетти Клейна у новорожденного ребенка с задержкой внутриутробного развития // Педиатрия. - Ташкент, 2012. – С.108-109. (14.00.00; №16)

2. Наврузова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Цитокиновый профиль новорожденных с синдромом системного воспалительного ответа // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. - №4. - С. 28-31 (14.00.00; №3).

3. Наврузова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Цитокины-прогностические маркеры перинатальной патологии новорожденных // Jurnal of Biomedicine and practise. – Ташкент. 2019. -№ 4 . -С. 37-41 (14.00.00; №24).

4. Мухамедова Ш.Т. Цитокиновый профиль у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями в динамике адаптации // Журнал Евроазиатский вестник педиатрии. – Ташкент, 2019. -№ 3(3). -С. 45-49. (14.00.00;).

5. Sh. I. Navruzova, Sh. T. Muxamedova. Prognostic Criteria of Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome in Newborns. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020, 10(2): 81-85. (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

6. Наврузова Ш.И., Мухамедова Ш.Т., Сафарова Ш.У. Особенности цитокинового статуса у новорожденных в период ранней адаптации в зависимости от влияния повреждающих факторов // Материалы ХLI научной конференции Теоретические и практические вопросы современной науки. - Москва, 2018. - №4. - С. 28-31

7. Гулямова М.А., Рахматуллаева Г.М., Мухамедова Ш.Т. Анализ факторов риска матерей, влияющие на развития врожденных пороков сердца с перинатальным поражением центральной нервной системы у новорожденных детей // Материалы V конгресса педиатров и неонатологов Республики Молдова. Журнал Buletin de Perinatology. – Кишенёв, 2013. - № 58-59. - Том 2-3. – С.245.

8. Наврузова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Состояние материнского организма-предиктор развития неонатальной дезадаптации // Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари Республика илмий амалий анжумани. – Бухоро, 2-3 декабр 2015. – 191 б.

9.Наврүзова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Янги туғилган чақалоқларда эрта адаптация адаптация даврида цитокинлар профили // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции “Иммунология-междисциплинарные проблемы”. – Бухара, 2018. 24-25 сентябр.- 28-31 с.

10.Наврүзова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Динамические особенности цитокинового статуса у новорожденных в период ранней адаптации // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка, достижения и перспективы». – Бухара, 2018. - С. 187-189.

11.Наврүзова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Способ прогноза синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных // Методические рекомендации. - Бухоро, 2019. – 21 с.

12.Наврүзова Ш.И., Мухамедова Ш.Т. Использование нового метода неинвазивной цитокинодиагностики системного воспалительного ответа у новорожденных // Методические рекомендации. - Бухоро, 2019. – 20 с.

Автореферат “Тошкент Тиббиёт академияси хабарномаси” журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 18.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.