

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХОДЖАМОВА НАРГИЗА КАРИМОВНА

**ҲОМИЛА ИЧИ РИВОЖЛАНИШИДАН ОРҚАДА ҚОЛИШНИНГ
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ЧАҚАЛОҚЛАРНИ ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09. – Педиатрия

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

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Ходжамова Наргиза Каримовна

Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг клиник-иммунологик
ва генетик механизмлари ва чақалоқларни даволашни оптималлаштириш 3

Ходжамова Наргиза Каримовна

Клинико-иммунологические и генетические механизмы задержки
внутриутробного развития и оптимизация лечения новорожденных..... 21

Khodjamova Nargiza Karimovna

Clinical and immunological and genetic mechanisms of intrauterine growth
retardation and optimization of treatment of newborns..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХОДЖАМОВА НАРГИЗА КАРИМОВНА

**ҲОМИЛА ИЧИ РИВОЖЛАНИШИДАН ОРҚАДА ҚОЛИШНИНГ
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ЧАҚАЛОҚЛАРНИ ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09. – Педиатрия

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

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib305 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) тилда Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Раҳманқулова Зухра Жандаровна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шарипова Мадина Каримовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс (99871) 262-33-14, e-mail: tashpmi@gmail.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс (99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Э.А. Шамансурова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолиш (ХРОҚ) замонавий тиббиётнинг ечими топилмаган муаммоларидан бири бўлиб келмоқда. Охирги 10 йилликда неонатал давр касалликлари орасида ХРОҚ ҳам етакчи ўринларни эгаллаб турибди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, Европада 6,5%, Марказий Осиё давлатларида 31,1%, Россия давлатида эса 2,4% дан 17% гача кузатилади¹. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда перинатал касалланиш 47-50%ни ташкил этади. Сўнги йилларда перинатал ўлим тизимида ХРОҚ муддатига етмай туғилишдан кейинги иккинчи ўринни эгаллайди. Перинатал даврнинг ушбу патологияси чақалоқларни ташқи муҳитга мослашувини қийин кечиши, уларда бош мия, юрак-қон томир ва бошқа тизимлар фаолиятининг бузилиши, йирингли-септик асоратлар билан кузатилади.

Жаҳон миқёсида ХРОҚни клиник жиҳатидан оғир кечишини, айниқса муддатига етмай туғилган чақалоқлар орасида учрашини, болалар ҳаёти сифатини пасайишига олиб келишини инobatга олган ҳолда уларда мослашув имкониятларини, ёндош касалликлар, асоратларни аниқлаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шу боисдан, ХРОҚнинг симметрик ва асимметрик турини ривожланишида башоратловчи аҳамиятга эга бўлган антенатал ҳамда генетик хавф омиллари ўрнини ва ушбу чақалоқларда яллиғланишни келтириб чиқарувчи, яллиғланишга қарши цитокинлар ва апоптоз омиллари миқдорини аниқлаш ва уларга кўрсатилаётган даволаш тактикасини оптималлаштириш долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Ҳозирги кунда республикамызда она ва бола саломатлигига алоҳида эътибор кўрсатилмоқда ҳамда уларда кузатиладиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида “.....оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларни сифатли тиббий хизматдан фойдаланишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш”² вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш гўдакларга кўрсатиладиган тиббий хизмат даражасини янги босқичга кўтариш, оила ва жамиятда соғлом муҳитни яратиш, шу жумладан,

¹World health statistics 2013. WHO Library cataloguing-in-Publication Data.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ПФ-4947-сон Фармони.

ХРОҚга олиб келувчи клиник, генетик ва иммунологик хавф омилларини, неонатал даврни ўзига хослигини аниқлаш, даволашни оптималлашган усулларини ишлаб чиқиш натижасида касалланиш ва асоратларни камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ-2650-сон “2016-2020 йилларда Ўзбекистонда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ва 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 меъерий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур 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 йўналишлари доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишига олиб келувчи сабаблар, ушбу патология билан туғилган чақалоқларда кузатиладиган касалликлар ва асоратларни ўрганишга қаратилган илмий ишлар педиатрлар диққат марказида бўлиши давом этмоқда. ХРОҚ – чақалоқларда кўп кузатиладиган патологик синдромлардан бири бўлиб, ҳомиладорлик даврида эмбрионал ривожланишнинг бошланғич фазасидан бошлаб ривожланувчи патологик жараёнлар оқибатида келиб чиқади. ХРОҚни ташхислашнинг Европа тажрибаси Slancheva B. (2013), Terri A. Levine. (2015), Cutland C.L. (2017) тадқиқотларида ўз аксини топган. Ҳиндистон олимлари Murki S. (2014), Sharma D. (2016) ХРОҚни Осиё минтақасида учраш частотаси ва сабабларини ўрганганлар. Охириги йилларда ушбу синдром билан туғилган чақалоқларда келгусида жисмоний ва ақлий ривожланишдан орқада қолиш, перинатал касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари, ногиронликни ошиши долзарб муаммо бўлиб қолмоқда (Шевелькова Х.Х., 2016, Козлова Л.В., 2017).

ХРОҚ билан туғилган чақалоқларнинг аксарияти антенатал даврни, туғруқ жараёнининг нохуш кечиши натижасида оғир ва ўрта оғир даражадаги асфиксия ҳолатида туғилади ҳамда улар кўпинча реанимация чора-тадбирлари ўтказилишига муҳтож бўладилар (Фадеева Т.Ю., 2015, Замалева Р.С., 2016). Замонавий тасаввурларга кўра, онада ҳомиладорлик даврининг нохуш кечиши биринчи ўринда ҳомилада гипоксия ҳолатини келтириб чиқаради. Гипоксия эса, ўз навбатида, бир томондан асаб толаларини апоптоз йўли билан ўлимга олиб келувчи, бошқа томондан турли иммунологик бузилишларга келтириб чиқарувчи патологик жараёнларнинг бошланишига туртки бўлади (Гулиев Н.Д., 2015, Кириллова Е.А., 2017).

Республикада ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолиш муаммоси етарлича ёритилмаган. Ўзбекистонда тадқиқотлар ХРОҚни этиопатогенези (Ашурова Н.Г., 2015), ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларнинг юрак-қон томир тизимининг ҳолати (Носирова У.Ф., 2015) ва ушбу патологиянинг ривожланишида биокимёвий маркерларнинг аҳамияти (Акрамова Х.А., 2018) муаммоларини ўрганиш билан чегараланган. ХРОҚнинг ривожланишида муҳим антенатал хавф омиллари ва генетик омилларни роли ҳамда ушбу патологияли чақалоқларда кузатиладиган иммун бузилишларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар етарли эмас. Кўп йиллик олиб борилган кузатувлар, ХРОҚни мультифакториал касаллик эканлигини инобатга олган ҳолда, ушбу касалликга сабаб бўлувчи антенатал даврда кузатиладиган муҳим хавф омилларини аниқлашни талаб этади. ХРОҚнинг ривожланишига генетик омилларнинг, жумладан фолат алмашинуви генлари полиморфизми таъсирини ўрганиш тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас, бу мазкур муаммони янада ўрганишни талаб этади. Касаллик оқибатида келиб чиққан иммун номутаносиблик чақалоқларда турли касалликликларни келиб чиқишига сабаб бўлиши мумкин (Шербин Н.А., 2014, Ни А.Н., 2015).

Юқоридаги маълумотлардан келиб чиқиб, ушбу синдром билан туғилган чақалоқларни даволашни илмий асосланган ва оптимал усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади. Айнан шунинг учун тақдим этилган диссертация иши долзарб ҳисобланади ва ушбу тадқиқот янги илмий натижаларга эришишга мўлжалланган, жорий этилиши эса клиник вазифалар ечимига эга бўлган ташхисот ва даволашнинг оптималлаштирилган усулларини ишлаб чиқилишига ёрдам беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 3010 “Асфиксияда туғилган, ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда янги иммунокоррекция усулини ишлаб чиқиш” (2012-2014 йй.) мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг клиник-иммунологик ва генетик механизмларини аниқлаш ҳамда чақалоқларни даволашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг турли клиник вариантларини ривожланишига олиб келувчи муҳим антенатал хавф омилларини аниқлаш;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг келиб чиқишида фолат алмашинуви генлари MTHFR, MTR ва MTRR полиморфизмларининг ролини аниқлаш;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда яллиғланишни келтириб чиқарувчи, яллиғланишга қарши цитокинлар ҳамда апоптоз омиллари миқдори ўзгаришини ўзига хослигини аниқлаш;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда мослашув даврини ўзига хослиги, ёндош патологик ҳолатлар ва асоратлар тузилмасини баҳолаш;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда иммункоррекцияловчи даволаш тактикасини оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 308 нафар янги туғилган чақалоқлар бўлиб, уларнинг 235 нафари ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган. Назорат гуруҳини 73 нафар муддатига етиб туғилган, гестация ёшига мос чақалоқлар ташкил этди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида янги туғилган чақалоқларнинг қони ва зардоби генетик, иммунологик текширувларни олиб бориш учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, генетик, иммунологик, инструментал ва статистик текширув усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг симметрик ва асимметрик турлари ривожланишида антенатал давр хавф омилларининг прогностик муҳим эканлиги аниқланган;

турли клиник вариантли ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда фолат алмашинуви генларининг полиморф турларини юқори даражада учраши асосланган;

фолат алмашинувининг нохуш генотипига кирувчи уч нафар генларни биргаликда кузатилиши, икки ёки бир генни учрашига нисбатан ХРОҚнинг симметрик турини келиб чиқишини ошириши исботланган;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда, асосан симметрик турида, яллиғланиш чақирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар орасида юқори номутаносиблик ва апоптоз омиллари ишлаб чиқарилишининг кучайиши аниқланган;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда клиник-иммунологик тадқиқотларнинг натижалари асосида даволаш чоратадбирлари оптималлаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг симметрик ва асимметрик турлари ривожланишини башоратловчи антенатал хавф омилларини аниқлаш, мақсадга йўналтирилган даво-профилактика чоратадбирларини ўтказишга ёрдам беради;

ҳомиладор аёллар хавф гуруҳини шакллантириш учун, ХРОҚ ва унинг клиник турлари ривожланишини диагностик маркерлари фолат алмашинуви MTHFR, MTR, MTRR генларининг полиморфизмлари аниқланган;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар қонида яллиғланиш чақирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ўзаро нисбатини 0,4 ва 3,3дан ошиши инфекцияни ривожланиш хавфи мезони, 0,6 ва 19,2дан ошиши эса критик мезон бўлиб хизмат қилиши исботланган;

ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда иммунокоррегирловчи дори воситаси ликопадни оптималлаштирилган комплекс даволашда қўллаш самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертацияда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ХРОҚнинг иммунопатогенетик ва генетик механизмларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. ХРОҚнинг турли клиник вариантлари келиб чиқишида антенатал хавф омиллари, фолат алмашинуви генлари полиморфизмини ўрнини аниқлаш, иммунитетнинг цитокинлар ва апоптоз омиллари ҳолати, уларни антенатал хавф омиллари билан ўзаро боғлиқлиги ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, олинган натижалар асосида амалий соғлиқни сақлашга ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда мақсадга йўналтирилган даво-профилактика чоратадбирларини олиб боришга имкон берувчи тавсиялар тақлиф этилган, бу ўз навбатида касаллик асоратларини камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларни даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда иммунокоррекцияловчи терапия” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 25 ноябрдаги 8Н-р/160 маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар клиник ҳолатини яхшиланиши, иммунологик кўрсаткичларни меъёрлашуви, касаллик асоратларини ва иқтисодий харажатларни камайтириш имконини беради;

тадқиқот давомида ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда иммункорригирловчи даволашни оптималлаштириш борасида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Қашқадарё вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар 5-сон болалар касалхонаси амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 7 декабрдаги 8Н-д/62-сон маълумотномаси). Амалиётга тадбиқ қилинган натижалар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлардаги иммун ҳолатни баҳолаш ва оптимал даво чораларини

қўллаш, стационарда даволаниш даврини, харажатлар сарфини камайтириш ва болалар ҳаёти сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, 17 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 6 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 мақола, жумладан 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **“Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолишнинг замонавий тавсифи”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари асосида ХРОҚга сабаб бўлувчи хавф омиллари, этиологияси, патогенези, ташхисоти, даволаш мезонлари ушбу касалликнинг замонавий ҳолатига кўра таҳлил қилинган. ХРОҚни келтириб чиқарувчи омиллар ва фолат алмашинуви бузилишига сабаб бўлувчи генлар ўрганилган амалий ва фундаментал тадқиқотлар натижалари бўйича маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг **“Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолиб туғилган чақалоқларни клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот ишида қўлланилган асосий текширув материали ва махсус усуллари баён этилган. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ текширувлар 308 нафар чақалоқларда ўтказилган, улардан 235 нафари ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар. Назорат гуруҳига 73 нафар соғлом чақалоқлар бириктирилган. Барча ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар қуйидаги гуруҳларга бўлинди: I асосий гуруҳ – 120 нафар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар: 64 нафарида ХРОҚнинг симметрик, 56 нафарида асимметрик тури, II таққослов

гурухи – 115 нафар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар: 46 нафаридида симметрик, 69 нафаридида асимметрик тури ташхисланган. Клиник тадқиқотлар гестацион ёшига нисбатан 10 перцентилдан кичик бўлган ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда ўтказилган. Текширув гурухларида клиник-анамнестик маълумотлар таҳлил қилинди. Чақалоқларни туғилгандаги умумий аҳволи Апгар, морфо-функционал етуклиги Баллард шкаласи ёрдамида баҳоланди.

Генетик тадқиқотлар: Гематология ва қон қуйиш ИТИДа (лаборатория раҳбари профессор Каримов Х.Ё., лаб. мудири профессор Бобоев К.Т.) олиб борилган. Текширилаётган материалдан ДНКни ажратиб олиш мақсадида «НекстБио» фирмасининг «АмплиПрайм РИБО-преп» реагентлар тўпламидан фойдаланилган. Фолат алмашинуви генларини ажратилган ДНКда аниқлаш мақсадида «SNP-экспресс» полимераза занжир реакцияси усули ўтказилган, ҳосил бўлган материал электрофорез усулида детекция қилинган.

Иммунологик тадқиқот: ЎзР ФА қошидаги Иммунология ва одам геномикаси институтида (лаб. мудири, профессор Камалов З.С.) фиколл-верографин градиентида периферик қондан лимфоцитларни ажратиб олиш (Boyum, 1968), CD95 моноклонал антитаналари ёрдамида (ООО Сорбент маҳсулоти, РФ, Москва) лимфоцитларнинг субпопуляциявий таркибини аниқлаш, қон зардобидида цитокинлар ишлаб чиқарилишини («Вектор-Бест» фирмаси, Новосибирск) ИФА усулида аниқлаш амалга оширилган.

Нейросонография ва қорин бўшлиғи аъзоларининг ультра товуш текшируви 5-сонли шаҳар болалар шифохонаси шифокори Салихова З.Х. билан биргаликда ўтказилган. Олинган натижалар статистик таҳлили вариацион статистика усули ёрдамида таҳлил қилинди. Ўртача фарқлар ишончилиги Стьюдент (t) мезони асосида текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб баҳоланди. Корреляцион таҳлил Пирсон (r) услубидан фойдаланиб олиб борилди. Кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқани аниқлаш учун Пирсонни χ^2 мезони ва 95% ишончилик оралиғидаги (OR) имкониятлар муносабатидан (CI) фойдаланилди.

Диссертациянинг **“ХРОҚнинг ривожланишида антенатал хавф омиллари ва генетик омилларнинг аҳамияти”** деб номланган учинчи бобида ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда антенатал даврда кузатилган хавф омиллари ва уларнинг оналарини анамнези таҳлил қилинган. Тадқиқотларда антенатал хавф омиллари ва оналар касалликларини ХРОҚнинг клиник турлари ривожланишига таъсири ўрганилган. Оналарнинг касалликлари таҳлилларидан, сийдик-таносил тизими касалликлари ХРОҚнинг симметрик тури ривожланиш имкониятини 7,2 марта (OR =7,2; P<0,001), TORCH инфекциялари 4,4 марта (OR=4,4; P<0,001), юрак-қон томири касалликлари эса 3,8 марта (OR=3,8; P<0,05) оширганини кўриш мумкин. Оналарнинг анамнезида кузатилган ҳомила тушиш омили ХРОҚнинг симметрик тури ривожланиш имкониятини 6,5 марта (OR=6,5; P<0,001), ҳомилани тушиш хавфи 2,2 марта (OR=2,2; P<0,05), ЎРВИ эса 2,1 мартага (OR=2,1; P<0,05) оширган. ХРОҚнинг симметрик тури

ривожланишида энг муҳим омил бу преэклампсия бўлиб, у ушбу клиник турнинг ривожланиш имкониятини 16,2 мартага ($OR=16,2$; $P<0,001$) оширган. Ҳомила атрофи сувини ифлосланиши ҳам симметрик ҲРОҚнинг ривожланиш имкониятини 3,7 мартага ($OR=3,7$; $P<0,001$) кўпайтирган.

ҲРОҚнинг асимметрик тури ривожланиши имкониятини оширувчи хавф омилларининг таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг оналарида кузатилган сийдик-таносил тизими касалликлари ҲРОҚнинг асимметрик тури ривожланиш имкониятини 5,1 мартага ($OR=5,1$; $P<0,001$), TORCH инфекциялар 3,5 мартага ($OR=3,5$; $P<0,001$), юрак-қон томир тизими касалликлари эса 2,6 мартага ($OR=2,6$; $P<0,05$) оширган. Оналарда кузатилган анемия ҲРОҚнинг асимметрик тури ривожланиш имкониятини 2,2 марта ($OR=2,2$; $P<0,05$), нормал жойлашган йўлдошни вақтидан олдин кўчиши эса 4,7 марта ($OR=4,7$; $P<0,001$) оширган. Шуни таъкидлаш лозимки, ҲРОҚнинг асимметрик тури ривожланишида ҳам энг муҳим омил бўлиб преэклампсия хизмат қилган ва у касалликнинг ушбу тури ривожланиш имкониятини 12,7 мартага ($OR=12,7$; $P<0,001$) ошириши аниқланган.

Шундай қилиб, ҲРОҚнинг симметрик тури ривожланишида преэклампсия, сийдик таносил касалликлари, ҳомиланинг тушиши, TORCH инфекциялар муҳим ўрин эгаллаган. Асимметрик турининг ривожланишида эса преэклампсия, сийдик таносил касалликлари, йўлдошни вақтидан олдин кўчиши, TORCH инфекциялар муҳим омил бўлган.

Ушбу бобда ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда MTHFR (C677T), MTRR (I22M), MTR (A2756G) генларининг тарқалишлар сони ва уларнинг полиморф турларини ўзаро боғлиқлигини баҳолаш акс этган. Генетик текширувлар I асосий гуруҳни ташкил этган 148 нафар ҲРОҚ билан туғилган чақалоқларда ўтказилган бўлиб, улар ўз навбатида 2 гуруҳга бўлинган: Ia – 85 нафар ҲРОҚни асимметрик тури билан, Ib – 63 нафар ҲРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларда ҳамда II назорат гуруҳи - 151 нафар ҲРОҚ кузатилмаган чақалоқларда ўтказилган.

MTHFR rs1801133 гени полиморфизмининг кутилаётган ва кузатилаётган генотиплари сони Харди–Вайнберг мувозанати бўйича таҳлил қилинганда статистик фарқ $N_{obs}=0,5$ $N_{exp}=0,45$ га қарши эканлиги, шунга кўра, $D=+0,11$ аниқланган. Бу ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларнинг 50% функционал нохуш T аллелини гетерозигота ҳолида ташишини кўрсатади, назорат гуруҳида эса аксинча, C/T гетерозигота генотипининг бироз танқислиги (0,29/0,35; $p=0,1$) аниқланган. Асосий гуруҳ чақалоқларининг N кўрсаткичи юқори ижобий аҳамият касб этган ҳолда, яъни ($N=+0,11$) >0дан юқори бўлган. Демак, MTHFR гени rs1801133 полиморфизмининг C/T гетерозиготали генотипи ҲРОҚни ривожланишига таъсирини башоратлаш имконини беради (фолат алмашинуви бузилиши оқибатида). Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда rs1801133C ёввойи аллеллари сони назорат гуруҳи болаларига нисбатан 1,2 марта кам. Асосий гуруҳда функционал нохуш T аллеллар сонини назорат гуруҳи билан таққослаганда 1,5 марта кўп эканлиги аниқланган (33,8%га

20,2%). Ёввойи аллеллар сони ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалокларда, симметрик турига нисбатан кўпроқ учраган. Функционал нохуш Т аллеллар сони эса, аксинча, ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалокларда асимметрик турига нисбатан 1,2 баробар кўп кузатилган (36,8%га 31,8%). Т1801133 аллели сонини Ia и Ib гуруҳлари ва назорат гуруҳида бир-биридан статистик муҳим фарқи кузатилган бўлиб ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$; OR=1,8; ва $\chi^2=12,6$; $p<0,05$; OR=2,3), бу эса, нохуш Т1801133 аллели сонининг ортиши ҳомилада фолат статусининг пасайиши ва витамин танқислик ҳолати билан узвий боғлиқлигидан далолат беради.

МТНFR генининг rs1801133 полиморфизми генотиплари сонини асосий ва назорат гуруҳидаги таҳлили, улар орасида статистик фарқ борлигини кўрсатади. Тадқиқот ўтказилаётган асосий гуруҳ чақалокларида С/С, С/Т ва Т/Т генотипик турларининг сони 41,2%, 50,0% ва 8,8% ни, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткичлар 62,2%, 35,1% ва 2,6% ни ташкил этган. МТНFR генининг rs1801133 полиморфизми ХРОҚ ривожланиши хавфини С/Т генотипида 1,8 марта ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$), Т/Т генотипида эса 3,5 марта ($\chi^2=5,2$; $p=0,02$) оширган.

МТНFR генининг rs1801133 полиморфизми генотиплари сонини аниқлаш ХРОҚнинг клиник турлари ва назорат гуруҳи орасида таққосланганида ҳам муҳим ижобий аҳамиятга эга бўлган ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$). ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалокларда, назорат гуруҳига нисбатан нохуш аллел тутувчи гетеро ва гомозигота генотиплари сонининг ишончли ортиши ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$; ва $\chi^2=6,5$; $p=0,01$) ҳамда ёввойи аллел тутувчи С/С гомозигот генотипининг камайиши ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$; OR=0,4;) кузатилган. ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалокларда эса, назорат гуруҳига нисбатан нохуш Т/Т гомозигота генотипини ($\chi^2=2,6$; $p=0,1$; OR=2,8;) 2,8 марта ошгани аниқланган.

Шундай қилиб, МТНFR генининг rs1801133 полиморфизми тарқалиш тавсифининг таҳлили, ҳомиланинг ривожланиш давридаги жиддий бузилишларини келиб чиқиши билан узвий боғлиқлигини кўрсатади ва фолат алмашинуви бузилишининг патогенетик механизмида rs1801133Т аллелининг қатнашишини исботлайди.

Асосий ва назорат гуруҳи чақалоклари орасида ўтказилган МТRR генининг rs1801394 полиморф генотиплари сонини таққослаш, улар орасида ишончли фарқ борлигини кўрсатди. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалокларда (асосий гуруҳ) ёввойи аллел тутувчи I/I генотиби сони назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробар кам (33,8%га 49,7%). Функционал нохуш М аллелини тутувчи М/М гомозиготали генотиби сони асосий гуруҳда 17,6%ни, назорат гуруҳида эса 15,9%ни ташкил этди. Тадқиқот натижаларидан кўринадики, МТRR генининг I/M гетерозиготали генотиби асосий гуруҳ чақалокларида назорат гуруҳи чақалоклари билан таққослаганда 1,4 баробар ошган (48,6%га 34,4%). ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалокларда нохуш М аллелини тутувчи гомо - М/М ва гетерозиготали I/M генотиплари назорат гуруҳига нисбатан 1 баробар

ошганини, ёввойи I аллелини тутувчи I/I гомозиготали генотиби эса камайгани кузатилди. ХРОҚни симметрик тури билан туғилган чақалоқларда эса патологияни ривожланишида нохуш М аллелини тутувчи М/М гомозиготали генотип таъсирини ошиб боришини, I/M гетерозиготали генотип эса назорат гуруҳига таққослаганда ишончли ошгани аниқланди.

Демак, тадқиқотлар шуни кўрсатадики, функционал нохуш (М) аллели асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишончли 1,2 баробар ошганини, ёввойи (I) аллелини эса камайгани аниқланди. MTRR генининг rs1801394 полиморф генотиплари сонини асосий ва назорат гуруҳи чақалоқлари орасида таққослаш (I/M) гетерозиготали генотипни асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баробар ошганини кўрсатди.

MTR гени полиморфизми тахлили натижаларидан кўринадики, MTR генининг ёввойи А аллелини тутувчи А/А гомозиготали генотиби асосий гуруҳ чақалоқларида назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баробар кам (66,9%га 52,7%). Шу билан бир қаторда, функционал нохуш G аллелини тутувчи (G/G) гомозиготали генотиби асосий гуруҳ чақалоқларида назорат гуруҳи чақалоқларига нисбатан 1,8 баробар, (A/G) гетерозиготали генотиби эса 1,4 баробар ортиқлиги аниқланди. MTR генинг rs1805087 полиморфлигининг нохуш генотиплари ушбу патологияни ривожланиш хавфини гетерозиготали генотипда 1,6 баробар, гомозиготали генотипда эса 1,9 баробар оширади.

Ҳомилада ХРОҚнинг ривожланишида генларнинг уйғунлигини аниқлаш мақсадида, асосий ва назорат гуруҳи чақалоқларида “генларнинг ўзаро муносабати” таҳлил қилинди. Икки нафар функционал нохуш MTHFR+MTRR генларини ташиш асосий гуруҳ чақалоқларида назорат гуруҳи чақалоқларига нисбатан 1,9 марта кўп кузатилган (31,1%га 19,2%; $\chi^2=5,6$; $P=0,02$;). Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда уч нафар функционал нохуш (MTR+MTRR+MTHFR) генларни ташишлар сони назорат гуруҳига нисбатан 7,2 марта ортиқ (23,0%га 4,0%,) эканлиги аниқланди. Уч нафар функционал нохуш генларни ташиш, бошқа генлар комбинациясига нисбатан, ХРОҚни симметрик тури ривожланиш хавфини ишончли 4,6 баробарга ($\chi^2=8,0$; $P=0,004$;.) оширади.

Диссертациянинг “**Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда цитокинларнинг ўзига хос хусусиятлари ва апоптоз омилларининг тавсифи**” деб номланган тўртинчи бобида ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда ўтказилган иммунологик тадқиқотлар натижалари акс эттирилган. Иммунологик тадқиқотлар 122 нафар чақалоқларда ўтказилди: I асосий гуруҳ – 58 нафар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар, II таққослов гуруҳи – 45 нафар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар, III назорат гуруҳи – 19 нафар соғлом болалар. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар қонида яллиғланишни келтириб чиқарувчи (ИЛ-1 β , ИЛ-8; 2,6; ва 3,6 баробар ошади, ИФН- γ 1,5 баробар камаяди) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4 2,3 баробар пасаяди) орасида муҳим номутаносиблик аниқланди. Ҳомила ичи

ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар периферик қонида, назорат гуруҳи чақалоқларига нисбатан апоптоз омиллари ИЛ-18 цитокини концентрациясини 2,5 баробарга, CD95⁺-хужайралари миқдорини эса 1,2 баробарга ортиши кузатилди.

Шу билан бир қаторда, тадқиқотларимизда цитокинлар ва апоптоз омилларининг ҳолати ХРОҚнинг клиник турларига кўра таҳлил қилинди.

Асосий гуруҳдаги ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқлар периферик қонида яллиғланишни келтириб чиқарувчи цитокин ИЛ-1β миқдори, ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалоқларга нисбатан юқори ($P < 0,001$) эканлиги аниқланди ($525,5 \pm 8,8$ пг/млга $501,5 \pm 6,9$ пг/мл). Таққослов гуруҳи чақалоқларида ушбу кўрсаткичлар бўйича ишончли фарқ кузатилмади. Аммо асосий ва таққослов гуруҳларидаги чақалоқларда ХРОҚнинг клиник турлари орасида ИЛ-1β кўрсаткичида ($P < 0,001$) ҳам ишончли фарқ кузатилди. Текширувларимиз шуни кўрсатдики, иккала гуруҳ ичида ХРОҚнинг симметрик ва асимметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонида яллиғланишни келтириб чиқарувчи цитокин ИЛ-8 миқдорида ишончли ($P < 0,001$) фарқ аниқланди: асосий гуруҳда $699,2 \pm 13,1$ пг/млга $637,8 \pm 15,7$ пг/мл, таққослов гуруҳида $566,6 \pm 17$ пг/млга $506,2 \pm 17,1$ пг/мл. Асосий гуруҳдаги ХРОҚнинг симметрик ва асимметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонидаги ИЛ-8 миқдори, таққослов гуруҳидаги шунга ўхшаш чақалоқлар қонидагига нисбатан 1,2 баробар юқорилиги ($P < 0,001$) аниқланди.

Асосий ва таққослов гуруҳидаги ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларда яллиғланишга қарши ИЛ-4 цитокинини периферик қондаги миқдори асимметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонидаги миқдorigа нисбатан 1,3 баробарга ($P < 0,001$) камайгани аниқланди, яъни асосий гуруҳда $23,9 \pm 1,4$ пг/млга $30,1 \pm 1,7$ пг/мл, таққослов гуруҳида $25,1 \pm 1,9$ пг/млга $29,2 \pm 1,8$ пг/мл.

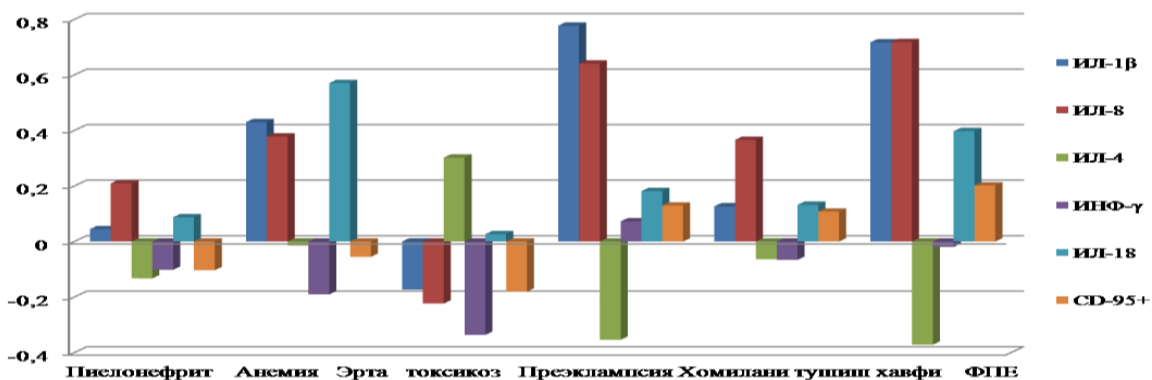
Апоптоз жараёнларини жадаллаштирувчи ИЛ-18 миқдори асосий гуруҳдаги ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонида, таққослов гуруҳидаги ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонидагига нисбатан ишончли тарзда ошгани кузатилди ($166 \pm 6,3$ пг/млга $149,1 \pm 7,7$ пг/мл). Шунга ўхшаш ИЛ-18 миқдори асосий гуруҳдаги ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонида, таққослов гуруҳидаги ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалоқлар қонидагига нисбатан ошгани аниқланди ($153,8 \pm 7,4$ пг/млга $129,2 \pm 6,2$ пг/мл). Апоптоз омили CD-95⁺ миқдорини таҳлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги симметрик тур билан туғилган чақалоқлар қонида ушбу омил асимметрик тур билан туғилган чақалоқлар қонидагига нисбатан ишончли ($P < 0,001$) кўпайган ($32 \pm 1,4$ пг/млга $27,3 \pm 1,7$ пг/мл).

Демак, ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, хомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар қонида яллиғланишни келтириб чиқарувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар орасида муҳим номутаносиблик аниқланди. Шунини эътироф этиш лозимки,

ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларда иммун хужайралар орасидаги номутаносиблик яққолроқ намоён бўлди. Апоптоз омиллари ИЛ-18 ҳамда CD95⁺-хужайраси ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларда юқори кўрсаткичларга эга бўлди.

Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда ХРОҚнинг клиник турларини инобатга олган ҳолда, антенатал даврда кузатилган хавф омиллари ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш мақсадида, Пирсоннинг ўзаро муносабатларни математик таҳлили мезонларидан фойдаландик (1-расм).

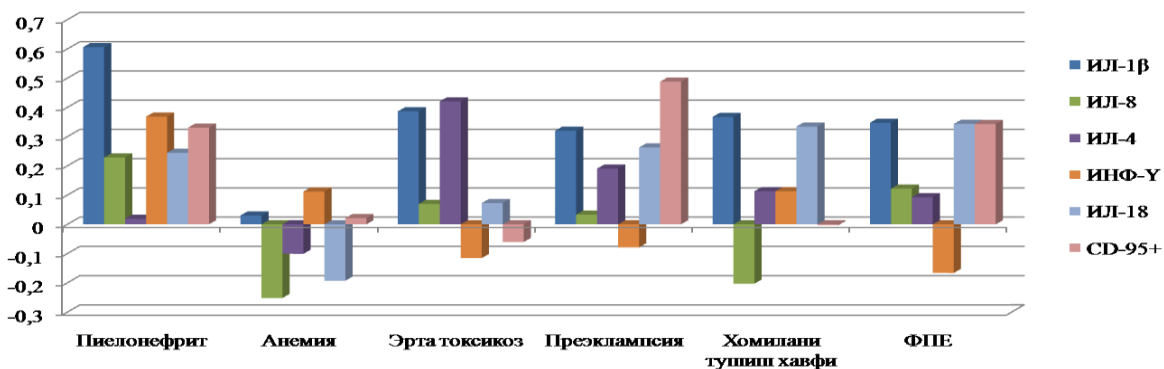
ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларда цитокин ИЛ-1 β ва ИЛ-8 цитокинлари ҳамда онадаги преэклампсия ($r=+0,8$) ва фетоплацентар етишмовчилик ($r=+0,7$) ўртасида кучли тўғри алоқа аниқланган.



1-расм. ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқлардаги иммунологик кўрсаткичлар ва антенатал хавф омиллари ўртасидаги корреляцион муносабатлар.

Яллиғланишга қарши ИЛ-4 цитокини ва фетоплацентар етишмовчилик ($r=-0,4$) ҳамда преэклампсия ($r=-0,4$) ўртасидаги муносабатлар таҳлили, улар орасида ўртача кучдаги тесқари алоқа борлигини кўрсатди.

ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалоқларда иммунологик кўрсаткичлар ва антенатал хавф омиллари ўртасидаги муносабатлар таҳлили шуни кўрсатдики (2-расм), цитокинлар ИЛ-1 β , ИЛ-8 ва CD95⁺ ҳамда пиелонефрит, ҳомилани вақтидан олдин тушиш хавфи, фетоплацентар етишмовчилик ва преэклампсия ўртасида ўртача кучдаги тўғри алоқа борлиги аниқланган.



2-расм. ХРОҚнинг асимметрик тури билан туғилган чақалоқлардаги иммунологик кўрсаткичлар ва антенатал хавф омиллари ўртасидаги корреляцион муносабатлар.

Демак, ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларда асимметрик тури билан туғилган чақалоқларга нисбатан антенатал даврнинг бир қатор хавф омиллари иммун кўрсаткичлар билан кучлироқ корреляцион ўзаро муносабатда эканлиги аниқланган.

Диссертациянинг “**Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда неонатал даврнинг ўзига хос кечиши ва иммункорригирловчи терапияни клиник-иммунологик асослаш**” деб номланган бешинчи бобида клиник текширувлар ва ўтказилган иммункоррекцияловчи терапия натижалари акс эттирилган. Клиник тадқиқотлар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда ўтказилди, улар қуйидаги гуруҳга бўлиб ўрганилди: I асосий гуруҳни - 120 нафар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар, II таққослов гуруҳини - 115 нафар ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқлар ташкил этди.

Асосий гуруҳ чақалоқларини Апгар шкаласи бўйича ўртача баҳоси I чи дақиқада $3,67 \pm 0,1$ баллни, 5чи дақиқада эса $4,78 \pm 0,1$ баллни ташкил этди. Таққослов гуруҳи чақалоқлари эса асфиксия белгиларисиз туғилганлар. Асосий гуруҳда ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларнинг 44,5% асфиксияни оғир даражасида туғилган. Барча асосий гуруҳ чақалоқларининг 70,7% туғилганида реанимацияга мухтож бўлган. Чуқур реанимация чора-тадбирларига асосий гуруҳдаги ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқларнинг $50,2 \pm 6,8\%$, асимметрик тури билан туғилганларнинг эса $6,5 \pm 3,3\%$ мухтож бўлганлиги кузатилган. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда дезадаптация механизмининг клиник белгилари 2 баробар узоқ давом этган. Сарикликнинг давомийлиги, дастлабки тана вазни ва сўриш рефлексини қайта тикланиш муддати асосий гуруҳ чақалоқларида, таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан 1,5 баробар узоқ муддатни талаб этган. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган барча чақалоқларнинг 90,3%ида марказий асаб тизими жароҳатланиши кузатилган. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда (асосий гуруҳ) таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан марказий асаб тизимини структуравий жароҳатланишларнинг сезиларли равишда кўплиги қайд этилган ($P < 0,001$). Асосий гуруҳдаги чақалоқларнинг 40,8%ида бронхопневмония, 36,7%ида – пневмопатия, 17,5%ида – сепсис кузатилган, бу кўрсаткичларни таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан 1,5-2 баробар ортиқлиги қайд этилган ($P < 0,001$). ДВС, токсик гепатит, НЭК каби асоратлар асосий гуруҳ чақалоқларида таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан 3.5, 3.3, ва 2.1 марта кўп учрагани кузатилган.

Ликопид дори воситасининг клиник-иммунологик самарадорлигини аниқлаш мақсадида 77 нафар чақалоқларда текширувлар ўтказилди. Ушбу чақалоқлар 3 гуруҳга бўлиб ўрганилди: I гуруҳни 28 нафар анъанавий терапия олиб борилган, II гуруҳни 30 нафар анъанавий терапия фонида Ликопид дори воситасини қабул қилган ҳомила ичи ривожланишидан орқада

қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар, III назорат гуруҳини – 19 нафар соғлом чақалоқлар ташкил этган.

Шуни қайд этиш лозимки, анъанавий терапия қабул қилган чақалоқларда яллиғланишни келтириб чиқарувчи цитокинлар ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18 миқдорини ишончли пасайиши, яллиғланишга қарши цитокинлар ИЛ-4 миқдорини, ҳамда ИФН- γ миқдорининг эса ошиши кузатилган. Аммо, барча кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларигача етмаган ва бу чақалоқларда яллиғланишни келтириб чиқарувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар ўртасидаги номутаносиблик сақланиб қолганлиги ва апоптоз омилларини ҳам юқорилигича қолгани аниқланган.

Анъанавий терапия фонида ликопид дори воситасини қабул қилиш ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларнинг иммунитетини ҳолатига сезиларли таъсир этган. Апоптоз омили бўлган - CD95⁺ лимфоцитини миқдори даволашгача 29,8 \pm 1,16 пг/мл бўлиб, анъанавий терапияга ликопид дори воситасини қўшилганидан сўнг назорат гуруҳи кўрсаткичларигача пасайиши аниқланган.

Асосий гуруҳ чақалоқларида баланд бўлган ИЛ-1 β миқдори (514,7 \pm 6,05 пг/мл) ликопид дори воситасини даволашган қўшилгандан сўнг назорат гуруҳи кўрсаткичларига етмаган бўлса-да, анъанавий терапия ўтказилган чақалоқлар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли равишда пасайгани аниқланган (310,2 \pm 7,15 пг/мл (P<0,001)). ИФН- γ миқдори асосий гуруҳ чақалоқларида иммунокорригирловчи терапиядан сўнг меъёрий кўрсаткичларга етган, бу 25,9 \pm 0,90 пг/млга 25,7 \pm 1,56 пг/мл.

Асосий гуруҳ чақалоқларида даволашгача кескин баланд бўлган яллиғланишни келтириб чиқарувчи цитокинлар ИЛ-8, ИЛ-18 миқдори (671,7 \pm 10,91 пг/мл, 160,5 \pm 4,95 пг/мл), ликопид дори воситасини қўшиб даво ўтказилгандан сўнг ишончли камайиши кузатилди (P<0,001), яъни 210,4 \pm 8,30 пг/мл, 86,8 \pm 3,78 пг/млга етди.

2-жадвал.

Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда иммункоррекцияловчи терапия фонида цитокинлар ва апоптоз омиллари миқдорининг ўзгариши

Кўрсаткичлар	Назорат (n=19)	Даволашгача (n=58)	Анъанавий даво (n=28)	Анъанавий даво +ликопид (n=30)
CD95 ⁺	25,1 \pm 0,82	29,8 \pm 1,16	28,3 \pm 1,32	26,2 \pm 0,74
ИЛ-1 β	200,5 \pm 6,28	514,7 \pm 6,05	463,3 \pm 6,77	310,2 \pm 7,15
ИФН- γ	25,7 \pm 1,56	17,0 \pm 0,65	36,4 \pm 1,78	25,9 \pm 0,90
ИЛ-4	60,8 \pm 1,56	26,7 \pm 1,19	28,1 \pm 1,87	49,1 \pm 2,06
ИЛ-8	188,4 \pm 11,30	671,7 \pm 10,91	390,6 \pm 14,81	210,4 \pm 8,30
ИЛ-18	64,5 \pm 2,15	160,5 \pm 4,95	128,3 \pm 3,44	86,8 \pm 3,78

Эслатма: * - ишончлилик даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан таққосланганда (* - P<0,01; ** - P<0,001).

Яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 миқдори ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда даволашгача ($26,7 \pm 1,19$ пг/мл назорат гуруҳига нисбатан $60,8 \pm 1,56$ пг/мл) кескин пасайгани кузатилди. Ликопид дори воситасини қўшиб олиб борилган даволашдан сўнг ушбу цитокиннинг миқдорини $49,1 \pm 2,06$ пг/мл ишончли ошгани кузатилди. Олинган натижалар анъанавий терапия ўтказилган чақалоқлар кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлди.

Тадқиқотларда ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда анъанавий терапия асосида ликопид дори воситасини қўлланилишини клиник самарадорлиги ҳам таҳлил қилинган. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар анъанавий терапия фонида $17,2 \pm 5,7$ кунгача оғир аҳволда бўлганлар, анъанавий терапияга ликопид дори воситаси қўшилганидан сўнг эса бу муддат $10,1 \pm 1,8$ кунгача қисқарган.

Жигарнинг функционал ҳолатини тавсифловчи симптомлардан бири – бу тери қопламлари ва шиллиқ қаватларнинг сариқлиги бўлиб, анъанавий терапияда сариқликни сақланиш муддати $23,7 \pm 2,1$ кун бўлган, ликопид дори воситасини қўшгандан сўнг эса $16,8 \pm 1,2$ кунга қисқарганлиги аниқланган. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда кузатилган микроциркуляциянинг бузилиши белгилари анъанавий даво даврида $19,8 \pm 3,2$ кунгача, ликопид қабул қилган чақалоқларда эса - $13,2 \pm 2,1$ кунгача сақланиб қолган. Ликопид қўшиб ўтказилган терапиядан сўнг даволаш куни $28,2 \pm 3,2$ кунни, анъанавий терапиядан сўнг эса $39,7 \pm 4,7$ кунни ташкил этган.

Демак, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда анъанавий терапияга иммунмодулловчи, табиий иммунбошқарув жараёнларига яқинлаштирилган ва чақалоқлар касалликларини даволаш ва профилактикасида қўлланилувчи ликопид дори воситасидан фойдаланиш орқали сезиларли клиник-иммунологик самарадорликка эришишга олиб келди. Ликопид дори воситасини қўлланилиши ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларнинг клиник ҳолатини ва адаптация имкониятларининг аҳамиятли яхшиланишига олиб келди.

ХУЛОСА

1. Антенатал даврнинг башоратловчи муҳим омиллари презклампсия, сийдик таносил касалликлари, ҳомилани вақтидан олдин тушиш хавфи, TORCH инфекциялар ХРОҚнинг симметрик турини ривожланишида ($OR=16,2$; $OR=7,2$; $OR=3,8$; $OR=4,4$;) , асимметрик турини ривожланишига нисбатан ($OR=12,7$; $OR=5,1$; $OR=2,6$; $OR=3,5$;) кўпроқ имкониятларга эга бўлганлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, оналар анамнезида ҳомила тушиши омилини кузатилиши ХРОҚнинг симметрик турини ривожланиш имкониятини $6,5$ марта ($OR=6,5$) оширган. Йўлдошни вақтидан олдин қисман

кўчиши эса ХРОҚнинг асимметрик турини келиб чиқиш имкониятини 4,7 мартага ($OR=4,7$;) оширади.

2. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда фолат алмашинуви генларининг полиморф турларини сони (MTHFR гени С677Т (50,0%), Т677Т (8,8%); MTR гени G2756G (9,5%), A2756G (37,8%); MTRR I22M (48,6%)), соғлом болалар билан таққослаганда (С677Т - 35,1%, Т677Т - 2,6%; G2756G - 5,3%; A2756G - 27,8%; I22M - 34,4%) 1,5-2 баробар кўп эканлиги аниқланган.

3. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда назорат гуруҳи чақалоқларига нисбатан уч нафар функционал нохуш (MTR +MTRR+MTHFR) генотипли генларни ташишлар сони 7,2 марта ортиқ эканлиги аниқланди. Имкониятлар мутаносиблиги коэффицентини ҳисоблаш шуни кўрсатдики, уч нафар функционал нохуш генларни ташиш, бошқа генлар комбинациясига нисбатан, ХРОҚнинг симметрик тури ривожланиш хавфини ишончли 4,6 баробарга оширади.

4. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқлар қонида яллиғланишни келтириб чиқарувчи (ИЛ-1 β , ИЛ-8 2,6 ва 3,6 баробар ошади, ИФН- γ 1,5 баробар камаяди) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4 2,3 баробар пасаяди) орасида муҳим номутаносиблик ҳамда ушбу чақалоқларда назорат гуруҳи чақалоқларига нисбатан апоптоз омилларидан ИЛ-18 цитокини миқдорини 2,5 баробарга, CD95⁺-хужайралари миқдорининг эса 1,2 баробарга ошганлиги аниқланган. ХРОҚнинг симметрик тури билан туғилган чақалоқлардаги иммун кўрсаткичлар, айниқса ИЛ-1 β , ИЛ-8 цитокинлари ва антенатал даврда кузатилган преэклампсия ва фетоплацентар етишмовчилик каби хавф омиллари ўртасида кучли тўғри алоқа мавжудлиги аниқланган.

5. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган барча чақалоқларнинг 90,3%ида марказий асаб тизими жароҳатланиши кузатилди. Ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларда (асосий гуруҳ) таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан марказий асаб тизимини чуқур структуравий жароҳатланишлари қайд этилди ($P < 0,001$). Асосий гуруҳдаги ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган, асфиксияда туғилган чақалоқларнинг 40,8%ида бронхопневмония, 36,7%ида - пневмопатия, 17,5%ида – сепсис кузатилди, бу кўрсаткичлар таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан 1,5-2 баробар ортиқлиги қайд этилди ($P < 0,001$). ДВС, токсик гепатит, НЭК каби асоратлар асосий гуруҳ чақалоқларида таққослов гуруҳи чақалоқларига нисбатан 3.5, 3.3, ва 2.1 марта кўп учрагани кузатилган.

6. Иммунокорригирловчи липоид дори воситасини қўлланилиши ҳомила ичи ривожланишидан орқада қолган чақалоқларда цитокинлар номутаносиблигини стабиллаштиришга, апоптоз омиллари миқдорини камайтиришга ҳамда ушбу чақалоқлар клиник ҳолатини яхшиланиши ва шифохонада даволаниш муддатини қисқаришига ($P < 0,001$) ёрдам бериши тасдиқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХОДЖАМОВА НАРГИЗА КАРИМОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

14.00.09. – Педиатрия

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

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.3.PhD/Tib305

Диссертация выполнена в Ташкентском педитатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tpti.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Рахманкулова Зухра Жандаровна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович**
доктор медицинских наук, профессор

Шарипова Мадина Каримовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в «___» час, на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (99871) 262-33-14, e-mail:tashpmi@gmail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №_____) Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(Протокол рассылки №___ от «___» _____ 2018 года.)

А.В. Алимов
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Шамансурова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Задержка внутриутробного развития является одной из актуальных проблем современной медицины во всем мире. Среди заболеваний неонатального периода ЗВУР в последние 10 лет занимает ведущее место. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³, количество новорожденных с задержкой внутриутробного роста колеблется от 6,5% в развитых странах Европы до 31,1% в Центральной Азии. В России этот синдром отмечается в 2,4—17% случаев. Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с данным синдромом, составляет 47—50%. В последние годы в структуре перинатальной смертности ЗВУР занимает второе место после недоношенности. Данная патология перинатального периода затрудняет процесс постнатальной адаптации, способствует нарушению становления функций головного мозга, сердечно-сосудистой и других систем, сопровождается риском возникновения гнойно-септических осложнений.

Во всем мире, принимая во внимание влияние ЗВУР на качество жизни детей, высокую встречаемость среди недоношенных и тяжелое течение проводится ряд научных исследований в целях изучения адаптационных возможностей, сопутствующих заболеваний, осложнений и достижения высокой эффективности по результатам тактики лечения и профилактики. В том числе, определение прогностически значимых антенатальных и генетических факторов влияющих на формирование симметричного и асимметричного варианта ЗВУР, изучение характера изменений уровней содержания провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов апоптоза у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, оптимизация методов лечения остаются ведущим направлением научных исследований.

В нашей Республике на сегодняшний день особое внимание уделяют состоянию здоровья матери и ребенка, при этом осуществляются комплексные программные меры, направленные на раннюю диагностику и сокращение осложнений заболеваний новорожденных детей. В Стратегии Действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены следующие задачи, как «укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение услуг медицинской помощи детям и матерям, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, предпринять в широком масштабе меры по снижению младенческой и детской смертности»⁴. Для решения обозначенных задач, необходимо поднять на новый уровень качество оказания медицинской помощи детям, создать здоровую среду в семье и в обществе, в том числе, проводить исследования по определению клинических, генетических и

³World health statistics 2013. WHO Library cataloguing-in-Publication Data.

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ПФ-4947 – сон Фармони билан тасдиқлаган

иммунологических факторов, формирующих ЗВУР, изучению течения особенностей неонатального периода, оптимизации методов лечения, направленных на снижение заболеваемости и смертности у детей с задержкой внутриутробного развития.

Данное диссертационное исследование проведено в рамках исполнения задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2017-2020 годы» от 2 ноября 2016 года и в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП№3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Научные исследования, посвященные задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР), остаются в центре внимания педиатров, из-за сохраняющегося высокого уровня перинатальной заболеваемости. ЗВУР - патология новорожденных всегда предшествующая и часто приводящая к различной патологии периода новорожденности и детского возраста. Европейские ученые Slancheva B. (2013), Terri A. Levine. (2015), Cutland C.L. (2017) в своих научных трудах освещали патогенез ЗВУР. Индийские ученые Murki S. (2014), Sharma D. (2016) изучали частоту встречаемости и причины ЗВУР в Азиатском регионе. ЗВУР является объективным критерием неблагоприятного течения беременности, процесса созревания различных органов и систем, определяющих в последующем отклонения нервно-психического и физического развития (Шевелькова Х.Х., 2016, Козлова Л.В., 2017).

Основное число новорожденных с ЗВУР из-за неблагоприятного течения антенатального и интранатального периода рождаются в среднетяжелой и тяжелой асфиксии и нуждаются в проведении реанимационных мероприятий (Фадеева Т.Ю., 2015, Замалеева Р.С., 2016). Согласно современным представлениям, любое неблагополучие течения беременности у матери для плода трансформируется прежде всего в гипоксию. В свою очередь, гипоксия инициирует запуск каскада патологических процессов, развитие которых в течение определенного промежутка времени может приводить с одной стороны, к гибели нервных клеток путем апоптоза, а с другой вызывать различные иммунологические сдвиги (Гулиев Н.Д., 2015, Кириллов Е.А., 2016).

В нашей республике проблема задержки внутриутробного развития освещена недостаточно. В Узбекистане проведены исследования по изучению этиопатогенеза (Ашурова Н.Г., 2015), состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных (Носирова У.Ф., 2015), биохимических маркеров диагностики при ЗВУР (Акрамова Х.А., 2018). Недостаточно исследований по изучению значимых антенатальных и генетических факторов риска, а также иммунологических нарушений у новорожденных с данной патологией. Многолетние результаты научных исследований, с учетом того, что ЗВУР является мультифакториальным заболеванием, требуют выявления наиболее значимых факторов риска антенатального периода. Недостаточно выяснена роль генетических факторов, полиморфизма генов фолатного обмена в формировании задержки внутриутробного развития, что требует дальнейшего изучения данной проблемы. Срыв адаптации со стороны иммунной системы в организме новорожденных детей, может увеличить уровень заболеваемости (Шербин Н.А., 2014, Ни А.Н., 2015).

Принимая во внимание выше изложенное, разработка научно обоснованного и оптимального лечения новорожденных с ЗВУР является актуальной задачей перинатологии. В связи с этим, представленная диссертационная работа является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, прежде всего совершенствованию диагностики и оптимизации лечения новорожденных с задержкой внутриутробного развития.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института АДСС-3010 «Разработка нового метода иммунокоррекции у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии» (2012-2014гг.).

Цель исследования изучить клинико-иммунологические и генетические механизмы задержки внутриутробного развития и на этой основе оптимизировать тактику лечения новорожденных.

Задачи исследования:

выявить наиболее значимые антенатальные факторы риска у новорожденных с задержкой внутриутробного развития при различных клинических вариантах;

изучить роль полиморфизмов генов фолатного обмена MTHFR, MTR и MTRR в формировании задержки внутриутробного развития.

установить характер изменений уровней содержания провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов апоптоза у новорожденных с задержкой внутриутробного развития.

оценить особенности течения периода адаптации, структуру сопутствующих патологических состояний и осложнений у новорожденных с задержкой внутриутробного развития.

оптимизировать иммунокорректирующую терапию у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития.

Объектом исследования явились 308 новорожденных детей, среди них 235 новорожденных с ЗВУР и 73 практически здоровых новорожденных детей.

Предметом исследования явилась периферическая кровь новорожденных с ЗВУР и практически здоровых новорожденных детей для генетических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В диссертации применены клинические, генетические, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлены прогностически значимые антенатальные факторы риска формирования симметричного и асимметричного варианта ЗВУР;

впервые изучен полиморфизм генов фолатного обмена у новорожденных с ЗВУР и установлена высокая частота полиморфных вариантов генов;

доказано, что носительство трех неблагоприятных генотипов генов фолатного обмена достоверно увеличивает риск развития симметричной формы ЗВУР, по сравнению с носителями других комбинаций;

установлено, что у новорожденных детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии, особенно при симметричном варианте, происходит значительный дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также выявлено наиболее высокое повышение показателей факторов апоптоза.

на основе проведенных клиничко-иммунологических исследований оптимизирована тактика лечения у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития.

Практические результаты исследования:

выявленные прогностически значимые антенатальные факторы риска формирования симметричного и асимметричного варианта задержки внутриутробного развития позволят проводить целенаправленные лечебно-профилактические мероприятия;

полиморфизмы генов фолатного обмена MTHFR, MTR и MTRR могут быть диагностическими маркерами формирования задержки внутриутробного развития и ее клинического варианта, что необходимо учитывать при определении группы риска беременных женщин;

увеличение показателей соотношений про- и противовоспалительных цитокинов $>0,4$ и $>3,3$ в крови у детей с ЗВУР в первые дни жизни можно считать критериями риска реализации возможной инфекции, а изменение соотношений $>0,5-0,6$ и $>18,6-19,2$ следует считать критическими.

применение иммунокорректирующего препарата ликопид в комплексной терапии новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития позволило получить выраженный клинико-иммунологический эффект.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что изучение генетических механизмов и особенностей иммунопатогенеза, возникающих при задержке внутриутробного развития, создают основу для углубленного изучения в будущем данной патологии в республике. Определена роль антенатальных факторов риска и полиморфизмов генов фолатного обмена при формировании различных клинических вариантов задержки внутриутробного развития, особенности содержания цитокинов и факторов апоптоза, их взаимосвязь с факторами риска антенатального периода выявляет новые аспекты патогенеза данной патологии.

Практическая значимость работы заключается в том, на основе полученных результатов для практического здравоохранения предложены рекомендации по проведению целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий, что в свою очередь позволяет снизить осложнения у данного контингента.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оптимизации лечения новорожденных с задержкой внутриутробного развития:

утверждена методическая рекомендация «Имунокорректирующая терапия у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-р/160 от 25 ноября 2017 года). Данная методическая рекомендация способствует клиническому улучшению состояния, нормализации иммунологических показателей, снижению осложнений заболевания и экономических затрат на лечение.

результаты проведенных клинико-иммунологических и генетических исследований новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность Кашкадарьинского Областного Детского Многопрофильного Медицинского Центра и 5-й городской детской больницы Ташкента (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/62 от 07 декабрь 2017 года). Результаты внедрения исследования позволили получить выраженный клинико-иммунологический

эффект, улучшение клинического состояния новорожденных и сокращение длительности их пребывания в стационаре.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 6 научных международных и на 11 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о задержке внутриутробного развития**» приводится обзор литературы. Проанализированы современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и диагностике ЗВУР, состоянии иммунной системы. Представлены результаты клинических и фундаментальных исследований по изучению генетических предикторов нарушений фолатного обмена и риска ЗВУР.

Во второй главе диссертации «**Клиническая характеристика и методы исследования новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития**» представлены материал и методы исследования. Обследовано 308 новорожденных: 235 детей с ЗВУР и 73-практически здоровых новорожденных. Дети с ЗВУР были разделены на 2 группы: I-основную составили 120 новорожденных с ЗВУР, родившихся в асфиксии, из них 64 с симметричной и 56 детей с асимметричной формой ЗВУР. Во II группу сравнения вошли 115 новорожденных с ЗВУР, родившихся без асфиксии: 46 с симметричной и 69 детей с асимметричной формой ЗВУР. Новорожденные с ЗВУР включались в исследование, если имели массо-ростовые характеристики ниже 10 перцентиля для соответствующего гестационного срока. Проведен анализ клинико-anamnestических данных, оценка состояния новорожденных при рождении

по шкале Апгар, оценка морфофункциональной зрелости новорожденного по шкале Ballard.

Объектом генетического исследования была периферическая кровь 148 новорожденных детей. В качестве контрольной группы использовались данные о частоте встречаемости генов и генотипов, полученные в ходе исследования у 151 ребенка без ЗВУР в НИИ гематологии и переливания крови МЗРУЗ (руководитель д.м.н., профессор Каримов Х.Ё., зав. лабораторией д.м.н., профессор Бобоев К.Т.). Генетические исследования проводились методом экстракции тотального ДНК из клинического материала для последующего анализа методом ПЦР. Выявление полиморфизмов в геноме человека проводилось методом ПЦР «SNP-экспресс» с последующей электрофоретической детекцией продуктов.

Объектом иммунологического исследования была периферическая кровь новорожденных детей. Принцип работы тест-системы для определения цитокинов (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) основан на методе твердофазного иммунного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения CD95⁺ клеток лимфоцитов использован метод выделения лимфоцитов из периферической крови (Woum, 1968) на градиенте фиколл-верографин с помощью моноклональных антител (производство ООО Сорбент, РФ, Москва). Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунорегуляции в институте Иммунологии и геномики человека АНРУЗ (заведующий лабораторией д.м.н. Камалов З.С.).

Нейросонография и УЗИ органов брюшной полости проводились в 5-й городской детской больнице при консультировании врачом Салиховой З.Х. Статистическая обработка проведена по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием статистических функций, критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона. Для анализа таблиц сопряженности, содержащих сведения о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска был использован критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов (OR) (Cornfield J.A., 1951) с расчётом 95% доверительного интервала (CI).

В третьей главе **«Значение антенатальных факторов риска и полиморфизма генов фолатного обмена в формировании задержки внутриутробного развития»** проведен анализ акушерского анамнеза матерей, антенатальных факторов риска у новорожденных с ЗВУР. Проанализированы факторы риска при симметричном и асимметричном варианте ЗВУР. Анализ заболеваемости матерей показал, что TORCH инфекции в 4,4 раза увеличивали шанс формирования симметричного варианта ЗВУР (OR=4,4; P<0,001), заболевания мочеполовой системы в 7,2 раза (OR=7,2; P<0,001), заболевания ССС в 3,8 раза (OR=3,8; P<0,05). Наличие в анамнезе у матери самопроизвольных выкидышей, увеличивало шанс развития симметричной формы ЗВУР в 6,5 раза (OR=6,5; P<0,001), угроза самопроизвольного выкидыша и ОРВИ в 2,2 (OR=2,2; P<0,05) и в 2,1

раза (OR=2,1; P<0,05) соответственно. Важным обстоятельством было то, что преэклампсия повышала шанс развития симметричной формы ЗВУР в 16,2 раза (OR=16,2; P<0,001).

При анализе заболеваемости матерей у детей с асимметричным вариантом больше всего шанс развития повышался при наличии преэклампсии - в 12,7 раза (OR=12,7; P<0,001), TORCH инфекции в 3,5 раза (OR=3,5; P<0,001), заболевания мочеполовой системы в 5,1 раза (OR=5,1; P<0,001), заболевания ССС в 2,6 раз (OR=2,6; P<0,05), наличие у матери анемии в 2,2 раза (OR=2,2; P<0,05). Частичная отслойка плаценты повышала риск развития асимметричной формы ЗВУР в 4,7 раза (OR=4,7; P<0,001).

В этой главе представлена частота распределения и оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена MTHFR (C677T), гена MTRR (I22M), MTR (A2756G) у новорожденных с ЗВУР. Обследовано 148 новорожденных детей с ЗВУР (I-основная группа), в качестве II-контрольной группы использовались данные 151 ребенка, полученные в НИИ гематологии и переливания крови МЗРУз. Новорожденные основной группы были разделены на две подгруппы: Ia подгруппа – 85 новорожденных с асимметричной ЗВУР, Ib подгруппа – 63 ребенка с симметричной ЗВУР.

Было изучено распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма C677T гена MTHFR у новорожденных группы контроля и детей с асимметричной и симметричной формой ЗВУР. Нами были проанализированы статистические различия между ожидаемой и наблюдаемой частотой генотипов по равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) полиморфизма rs1801133 MTHFR. В основной группе анализ различий между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности выявил максимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой, т.е. избыток гетерозигот ($H_{obs}=0,5$ против $H_{exp}=0,45$ соответственно; $D=+0,11$). Это означает, что примерно 50% новорожденных детей со ЗВУР несут функционально неблагоприятный аллель T в гетерозиготном состоянии, а в группе контроля, наоборот, был выявлен незначимый дефицит гетерозиготного генотипа C/T (0,29/0,35 соответственно; $p=0,1$). Для детей основной группы показатель H имел довольно высокое положительное значение, т.е. находился правее >0 ($H=+0,11$), что позволяет прогнозировать влияние гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма rs 1801133 MTHFR на формирование ЗВУР во время беременности (вследствие нарушения обмена фолиевой кислоты).

У новорожденных детей с ЗВУР частота дикой аллели rs1801133C составила 66,2%, а в группе контроля – 79,8%. Частота функционально неблагоприятной аллели rs1801133T у новорожденных основной группы составила 33,8%, а в контрольной группе 20,2%. Полученные различия в частотах аллелей достигли статистической значимости ($\chi^2=14,2$; $p<0,05$; OR=2,0). У новорожденных детей с асимметричным вариантом ЗВУР частота дикой аллели 1801133C составила 68,2%, а у детей с симметричным вариантом была несколько ниже и составила 63,5%. Частота встречаемости

неблагоприятной аллели 1801133Т варьировала от 31,8% у новорожденных с асимметричным вариантом ЗВУР (Ia подгруппа) до 36,8% у детей с симметричным вариантом (Iб подгруппа).

Выявлено, что частота аллели 1801133 Т, определенная в Ia и Iб подгруппах и группе контроля (20,2%), также статистически значимо отличается друг от друга $\chi^2=7,9$; $p=0,005$; OR=1,8; и $\chi^2=12,6$; $p<0,05$; OR=2,3; соответственно, что говорит о взаимосвязи увеличения частоты неблагоприятной аллели 1801133Т со снижением уровня фолатного статуса и развитием витаминдефицитного состояния плода.

При сравнительном анализе частоты генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR между основной и контрольной группой были выявлены статистически значимые различия. В основной группе частота генотипических вариантов С/С, С/Т и Т/Т составила 41,2%, 50,0% и 8,8% соответственно. В контрольной группе распространенность генотипов С/С, С/Т и Т/Т составила 62,2%, 35,1% и 2,6% соответственно. Наличие неблагоприятных генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR достоверно увеличивало риск развития патологии от 1,8 (при С/Т генотипе) до 3,5 (при Т/Т генотипе) раза ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$; OR=1,8; $\chi^2=5,2$; $p=0,02$; OR=3,5; соответственно).

Распределение генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR у новорожденных детей с ЗВУР в зависимости от клинических вариантов также имело высокую степень достоверности различий ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$) по сравнению с группой контроля. Для новорожденных детей со ЗВУР с симметричным вариантом (Iб подгруппа) сохранялось значимое увеличение частоты неблагоприятных гетеро- и гомозиготных генотипов ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$; OR=1,9; и $\chi^2=6,5$; $p=0,01$; OR=4,6;) и явное снижение частоты гомозиготного генотипа С/С по сравнению с детьми группы контроля ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$; OR=0,4;). Среди новорожденных детей с ЗВУР при асимметричном варианте (Ia подгруппа) выявлена тенденция возрастания риска развития патологии с гомозиготным генотипом Т/Т ($\chi^2=2,6$; $p=0,1$; OR=2,8;) по сравнению с контролем и достоверной ассоциацией с гетерозиготным генотипом С/Т ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$; OR=1,8;).

Таким образом, проанализированный характер распределения генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR выявил самостоятельный характер его ассоциированности с риском серьезных нарушений в развитии плода и доказывает участие аллельного варианта rs1801133 Т в патогенетическом механизме нарушений регуляции фолатного метаболизма.

Было проведено сравнение частоты генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR между основной и контрольной группой, которое показало достоверно значимые различия. В основной группе новорожденных с ЗВУР частота генотипического варианта I/I была достоверно ниже 33,8%, чем в группе контроля 49,7% ($\chi^2=7,7$; $P=0,005$). Частота гомозигот по функционально неблагоприятному М аллелю (М/М) в основной группе составила 17,6%, что превышало показатель в контрольной группе – 15,9%

($\chi^2=0,1$; $P=0,7$;). В группе обследуемых новорожденных детей с ЗВУР частота гетерозигот (I/M) составила 48,6%, что было выше показателя в группе контроля более чем в 1,4 раза – 34,4% ($\chi^2=6,2$; $P=0,01$;)

У новорожденных детей со ЗВУР в зависимости от клинических вариантов распределение генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR также имело различие по сравнению с группой контроля. Частота неблагоприятных гетеро-I/M и гомозиготных M/M генотипов у новорожденных детей с ЗВУР с асимметричным вариантом (Ia подгруппа) значительно повысилась ($\chi^2=4,3$; $P=0,04$; и $\chi^2=0,3$; $P=0,6$;), а частота гомозиготного генотипа I/I снизилась по сравнению с группой контроля ($\chi^2=6,2$; $P=0,01$). При распределении генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR у детей с ЗВУР с симметричным вариантом (Iб подгруппа) была выявлена тенденция возрастания риска развития патологии с гомозиготным генотипом M/M ($\chi^2<3,9$; $P=0,9$;) и достоверным повышением с гетерозиготным генотипом I/M ($\chi^2=9,4$; $P=0,002$) по сравнению с контролем.

Таким образом, наши исследования показали, что частота функционально неблагоприятного аллеля (M) была достоверно выше в основной группе, а частота дикого аллеля (I) в контрольной группе. Сравнение частоты генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR между основной и контрольной группой показало, что в основной группе новорожденных с ЗВУР частота гетерозигот (I/M) более чем в 1,4 раза выше, чем в группе контроля.

Получены достоверные различия в частоте генотипов гена MTR, так, в основной группе частота генотипического варианта A/A была достоверно ниже 52,7%, чем в группе контроля 66,9%. У новорожденных с ЗВУР частота гомозигот по функционально неблагоприятному G аллелю (G/G) в 1,8 раза, а частота гетерозигот (A/G) в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе. Соотношения шансов наличия неблагоприятных генотипов полиморфизма rs1805087 гена MTR у новорожденных с ЗВУР увеличивали риск развития патологии при гетерозиготном генотипе в 1,6 раз, а при пригомозиготном генотипе в 1,9 раз.

Для поиска генотипических сочетаний, наиболее ассоциированных с риском развития ЗВУР у плода, был проведен анализ «ген-генного взаимодействия». Одновременное носительство двух функционально-неблагоприятных генотипов полиморфных маркеров генов MTHFR+MTRR наблюдалось в 1,9 раза достоверно чаще среди новорожденных детей с ЗВУР, по сравнению с группой контроля (31,1% против 19,2% соответственно). При сравнении с частотой распределения функционально-неблагоприятного сочетания трех генотипов (MTR+MTRR+MTHFR) в группе детей с ЗВУР, в популяционной выборке также были выявлены достоверные различия. Частота обнаружения данного гаплотипа в основной группе детей оказалась более чем в 7,2 раза выше, чем в контрольной группе (23,0% и 4,0%, соответственно). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов носительства комбинации трех неблагоприятных

генотипов генов MTR (A2756G), MTRR (I22M) и MTHFR (C677T) достоверно увеличивался риск развития симметричной формы более, чем в 4,5 раз ($\chi^2=8,0$; $P=0,004$; $OR=4,6$), по сравнению с носителями других комбинаций этих генов.

В четвертой главе «**Особенности цитокинового профиля и характеристика факторов апоптоза у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития**» диссертации приведены результаты исследования иммунологических данных у детей с ЗВУР. Иммунологическое обследование было проведено у 122 новорожденных: 1- основную группу составили 58 детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии, 2-группу сравнения составили 45 новорожденных с ЗВУР, родившихся без признаков асфиксии и 3-группу контроля составили 19 практически здоровых новорожденных детей. Установлено, что у новорожденных детей с ЗВУР, особенно у родившихся в асфиксии, происходит значительный дисбаланс продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-8 повышаются в 2,6 и в 3,6 раза, ИФН- γ снижается в 1,5 раза) и противовоспалительного (ИЛ-4 снижаются в 2,3 раза) цитокинов. Увеличение показателей соотношений ИФН- γ /ИЛ-4 $>0,4$ и ИЛ-1 β /ИЛ-4 $>3,3$ в периферической крови у новорожденных в первые дни жизни, можно считать критериями риска реализации возможной инфекции и осложнений. Изменение же соотношений ИФН- γ /ИЛ-4 $>0,5-0,6$ и ИЛ-1 β /ИЛ-4 $>18,6-19,2$ у новорожденных детей с ЗВУР, особенно у родившихся в асфиксии, следует считать критическими. Наши исследования показали, что у детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии, в периферической крови происходит увеличение продукции факторов апоптоза, концентрация цитокина ИЛ-18 повышается в 2,5 раза, количество экспрессирующих антиген апоптоза - CD95⁺-клеток в 1,2 раза, по сравнению с детьми группы контроля.

Нами также было проанализировано состояние цитокинового профиля и факторов апоптоза у новорожденных детей с ЗВУР в исследуемых группах в зависимости от клинического варианта. У новорожденных детей I группы с симметричным вариантом ЗВУР концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1 β была достоверно выше ($P<0,001$), чем у новорожденных с асимметричным вариантом ЗВУР.

В группе сравнения достоверных различий между вариантами не наблюдалось. Выявлено достоверное различие между показателями цитокина ИЛ-1 β у новорожденных детей с симметричным вариантом ЗВУР I группы (525,5 \pm 8,8 пг/мл) и симметричным вариантом группы сравнения (425,1 \pm 7,7 пг/мл), а также с асимметричным вариантом основной группы (501,5 \pm 6,9 пг/мл) и асимметричным вариантом группы сравнения (411,3 \pm 7,0 пг/мл).

Уровни содержания ИЛ-8 имели достоверные ($P<0,001$) различия между симметричным и асимметричным вариантом ЗВУР 699,2 \pm 13,1 пг/мл и 637,8 \pm 15,7 пг/мл в основной группе и в группе сравнения, соответственно 566,6 \pm 17 пг/мл и 506,2 \pm 17,1 пг/мл. Установлено, что уровень ИЛ-8 у новорожденных с симметричным вариантом ЗВУР основной группы

(699,2±13,1 пг/мл) достоверно выше, чем у детей аналогичного варианта группы сравнения (566,6±17,7 пг/мл). У детей с асимметричным вариантом ЗВУР основной группы данный показатель достоверно выше, чем у новорожденных с асимметричным вариантом группы сравнения, соответственно 637,8±15,7 пг/мл и 506,2±17,1 пг/мл. Концентрации ИЛ-4 у детей с симметричным вариантом были достоверно ($P<0,001$) ниже, чем у детей с асимметричным вариантом ЗВУР, как в основной группе (23,9±1,4 пг/мл и 30,1±1,7 пг/мл), так и в группе сравнения (25,1±1,9 и 29,2±1,8 пг/мл).

Показатели содержания цитокина ИЛ-18 были достоверно выше у детей основной группы с симметричным вариантом ЗВУР (166±6,3 пг/мл), чем у детей с симметричным вариантом ЗВУР в группе сравнения (149,1±7,7 пг/мл). Аналогично содержание ИЛ-18 у детей основной группы с асимметричным вариантом ЗВУР (153,8±7,4 пг/мл) было достоверно выше, чем у детей с асимметричным вариантом в группе сравнения (129,2±6,2 пг/мл). Анализ показателя фактора апоптоза CD-95⁺ показал, что в основной группе у новорожденных детей с симметричным вариантом ЗВУР его содержание (32±1,4 пг/мл) достоверно выше ($P<0,001$), чем у детей этой же группы с асимметричным вариантом (27,3±1,7 пг/мл).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что наиболее выраженные изменения в цитокиновом профиле выявлены у новорожденных детей с симметричным вариантом ЗВУР. Установлено также, что наиболее высокие показатели факторов апоптоза ИЛ-18 и CD95⁺-клеток выявляются у новорожденных детей, родившихся в асфиксии, с симметричным вариантом ЗВУР.

Для установления связи между факторами риска, наблюдавшимися во время беременности, и иммунологическими параметрами новорожденных детей с ЗВУР в зависимости от клинического варианта мы провели математический анализ взаимосвязей по критериям Пирсона (рис 1).

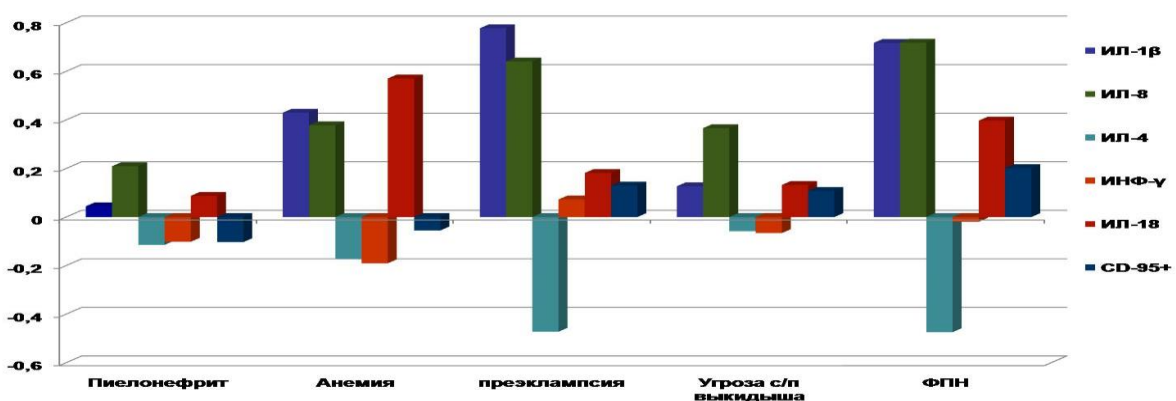


Рис.1. Показатели корреляционной взаимосвязи иммунологических показателей и факторов риска у новорожденных с симметричным вариантом ЗВУР

У новорожденных детей с симметричным вариантом ЗВУР была обнаружена сильная прямая связь между содержанием ИЛ-1β и ИЛ-8 с преэклампсией ($r=+0,8$) и ФПН ($r=+0,7$). Продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-4 находилась в обратной средней связи с ФПН ($r=-0,371$) и преэклампсией ($r=-0,353$).

Корреляционный анализ иммунологических показателей и факторов риска у новорожденных с асимметричным вариантом ЗВУР показал (рис.2.), что ИЛ-1 β , ИЛ-8, CD95 имели прямую среднюю связь с пиелонефритом, угрозой самопроизвольного выкидыша, ФПН и преэклампсией.

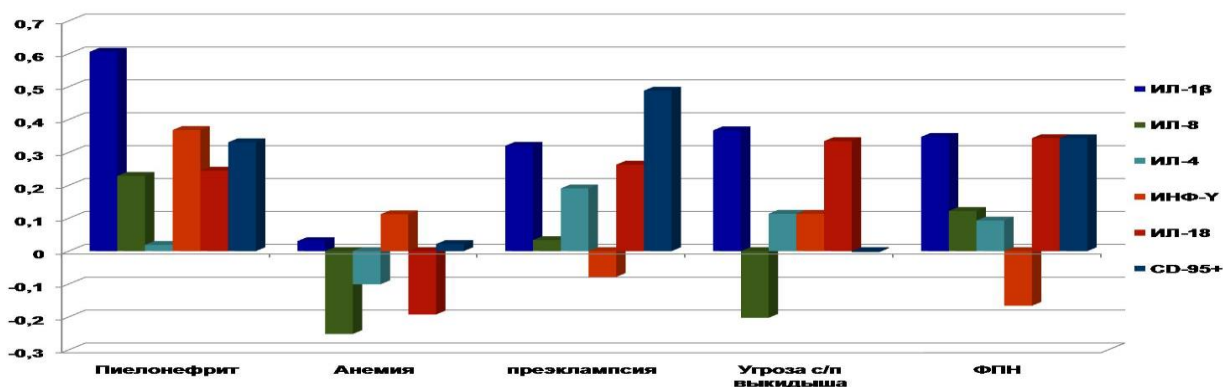


Рис.2. Показатели корреляционной взаимосвязи иммунологических показателей и факторов риска у новорожденных с асимметричным вариантом ЗВУР

Таким образом, при симметричном варианте целый ряд факторов риска антенатального периода находится в более высокой коррелятивной связи с параметрами иммунной системы новорожденных по сравнению с детьми с асимметричным вариантом ЗВУР.

В пятой главе «**Особенности течения неонатального периода у новорожденных детей с ЗВУР и клиничко–иммунологическое обоснование иммунокорректирующей терапии**» диссертации представлены результаты клинического исследования и проведенной иммунокорректирующей терапии. В I группе оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $3,67 \pm 0,1$ балла, на 5-й минуте жизни $4,78 \pm 0,1$ балла. Новорожденные дети II-ой группы родились без признаков асфиксии. Новорожденные с симметричным вариантом ЗВУР в основном рождались в асфиксии тяжелой степени, соответственно 44,5%. Из общего числа новорожденных основной группы $70,7 \pm 6,2\%$ детей при рождении нуждались в реанимации. В более глубоких реанимационных мероприятиях нуждались $50,2 \pm 6,8\%$ новорожденных с симметричным и $6,5 \pm 3,3\%$ детей с асимметричным вариантом ЗВУР. Клинические проявления дизадаптационных механизмов в 2 раза дольше сохранялись у новорожденных с ЗВУР, родившихся в асфиксии. Сохранение желтушности (I группа – $19,15 \pm 1,04$ сут, II группа - $15,69 \pm 0,7$ сут), восстановление первоначальной убыли массы тела (I группа – $20,5 \pm 1,4$ сут, II группа – $11,5 \pm 0,8$ сут) и установление самостоятельного грудного вскармливания (I группа – $26,05 \pm 1,6$ сут, II группа - $18,7 \pm 1,1$ сут) у новорожденных детей с ЗВУР, особенно в основной группе требует более длительного периода. У новорожденных с ЗВУР в 90,3% случаев происходит поражение ЦНС, при этом степень структурных поражений у родившихся из них в асфиксии, существенно возрастает ($P < 0,001$). У этих детей в 40,8% случаев развивается бронхопневмония, в 36,7% - пневмопатия, в 17,5% - сепсис, что значительно выше ($P < 0,001$), чем у детей, родившихся без признаков асфиксии. Частота

развития таких осложнений как ДВС ($7,3 \pm 2,3\%$ против $2,1 \pm 1,2\%$), токсический гепатит ($14,2 \pm 1,7\%$ против $4,3 \pm 1,7\%$), энтероколит ($10,0 \pm 2,7\%$ против $5,2 \pm 1,9\%$), парез кишечника ($16,7 \pm 3,4\%$ против $7,8 \pm 2,3\%$). у них соответственно возрастает в 3,5, в 3,3, в 2,1 и в 2 раза.

С целью оценки клинико-иммунологической эффективности препарата Ликопид, было обследовано 77 новорожденных: 58 детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии, составили основную группу. Контрольную группу составили 19 здоровых новорожденных детей, без ЗВУР. После проведенного традиционного лечения продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18 достоверно снижается, а продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-4, повышается. Показатели ИФН- γ достоверно повышаются. Однако данные изменения не достигли контрольных значений, и дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами продолжает сохраняться, повышенными также остаются и факторы апоптоза.

Включение в комплекс традиционной терапии ликопида существенным образом повлияло на показатели иммунитета у новорожденных детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии. Так, повышенное содержание лимфоцитов с рецептором к апоптозу - CD95⁺, до лечения после проведенной терапии с включением препарата ликопид в комплекс традиционной терапии, снизилось почти до контрольных значений (табл.2).

Таблица 2.

Динамика продукции некоторых цитокинов и показателей CD95⁺ у детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии на фоне иммунокорректирующей терапии.

Показатели	Контроль (n=19)	До лечения (n=58)	Традиционное лечение (n=28)	Традиционное лечение +ликопид (n=30)
CD95 ⁺	25,1 \pm 0,82	29,8 \pm 1,16	28,3 \pm 1,32	26,2 \pm 0,74
ИЛ-1 β	200,5 \pm 6,28	514,7 \pm 6,05	463,3 \pm 6,77	310,2 \pm 7,15*
ИФН- γ	25,7 \pm 1,56	17,0 \pm 0,65	36,4 \pm 1,78	25,9 \pm 0,90*
ИЛ-4	60,8 \pm 1,56	26,7 \pm 1,19	28,1 \pm 1,87	49,1 \pm 2,06*
ИЛ-8	188,4 \pm 11,30	671,7 \pm 10,91	390,6 \pm 14,81	210,4 \pm 8,30*
ИЛ-18	64,5 \pm 2,15	160,5 \pm 4,95	128,3 \pm 3,44	86,8 \pm 3,78*

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с показателями до лечения $P < 0,001$).

Повышенный уровень продукции ИЛ-1 β у новорожденных детей основной группы 514,7 \pm 6,05 пг/мл после проведенного лечения с включением ликопида существенно снизился до 310,2 \pm 7,15 пг/мл, хотя не достиг контрольных значений, однако, все же продукция его была ниже, чем после традиционного лечения 463,3 \pm 6,77 пг/мл. Продукция ИФН- γ у детей основной группы после проведенной иммунокорректирующей терапии подошла к нормативным значениям, соответственно 25,9 \pm 0,90 пг/мл и 25,7 \pm 1,56 пг/мл.

Значительно повышенная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-18 у новорожденных основной группы до лечения (671,7 \pm 10,91 пг/мл, 160,5 \pm 4,95 пг/мл) после проведенного лечения с включением ликопида

достоверно снизилась ($P < 0,001$), соответственно до $210,4 \pm 8,30$ пг/мл, $86,8 \pm 3,78$ пг/мл и была близка к контрольным значениям.

Продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у новорожденных детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии была резко снижена ($26,7 \pm 1,19$ пг/мл) относительно контроля ($60,8 \pm 1,56$ пг/мл). После проведенного лечения ликопидом продукция данных цитокинов достоверно увеличилась соответственно до $49,1 \pm 2,06$ пг/мл. Полученный эффект был значительно лучше, чем при традиционном лечении, когда продукция ИЛ-4 составила $28,1 \pm 1,87$ пг/мл (табл.2).

Таким образом, результаты исследования показали, что применение иммунокорректирующего препарата ликопид в комплексной терапии у новорожденных детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии приводит к значительной стабилизации дисбаланса цитокинового профиля, а также снижению количества $CD95^+$ и продукции ИЛ-18, ответственных за апоптоз.

Нами проведен анализ клинической эффективности применения препарата Ликопид у новорожденных детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии, в составе традиционной терапии. Было выявлено, что новорожденные дети с ЗВУР, родившиеся в асфиксии, на фоне традиционного лечения находились в тяжелом состоянии в течение $17,2 \pm 5,7$ суток, а у новорожденных детей, получавших ликопид, в комплексе традиционного лечения, этот период сократился до $10,1 \pm 1,8$ суток.

При традиционном лечении длительность сохранения желтушности кожных покровов у детей держалась в течение $23,7 \pm 2,1$ суток, а при включении ликопида в комплекс терапии она сокращалась до $16,8 \pm 1,2$ суток. Клинические проявления нарушений микроциркуляции у новорожденных с ЗВУР при традиционном лечении, сохранялись в течение $19,8 \pm 3,2$ суток, а у детей, получавших ликопид - $13,2 \pm 2,1$ суток. Проведенная терапия на фоне ликопида, позволила значительно снизить количество койко-дней до $28,2 \pm 3,2$ дней, тогда как в группе детей с традиционным лечением данный показатель составлял $39,7 \pm 4,7$ дней.

Таким образом, полученные данные показали, что включение иммуномодулятора ликопид, в наибольшей степени приближенного к процессу естественной иммунорегуляции и успешно применяющегося для лечения и профилактики заболеваний у новорожденных различного гестационного возраста, в комплекс традиционной терапии у детей с ЗВУР, позволило получить выраженный клинико-иммунологический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено, что прогностически значимыми факторами риска формирования ЗВУР являются преэклампсия, заболевания мочеполовой, сердечно-сосудистой системы, TORCH инфекции, при этом шанс развития симметричного варианта ЗВУР выше ($OR=16,2$; $OR=7,2$; $OR=3,8$; $OR=4,4$), чем асимметричного ($OR=12,7$; $OR=5,1$; $OR=2,6$; $OR=3,5$). Также установлено, что наличие в анамнезе у матери самопроизвольных

выкидышей, увеличивало шанс развития симметричной формы ЗВУР в 6,5 раза ($OR=6,5$). Частичная отслойка плаценты повышала риск развития асимметричной формы ЗВУР в 4,7 раза ($OR=4,7$; $P<0,001$).

2. Установлено, что у новорожденных с ЗВУР отмечается более высокая частота полиморфизмов С677Т (50,0%), Т677Т (8,8%) гена МТНFR; G2756G (9,5%), А2756G (37,8%) гена МTR; I22М (48,6%) гена МTRR, чем у здоровых детей, соответственно С677Т - 35,1%, Т677Т - 2,6%; G2756G - 5,3%; А2756G - 27,8%; I22М - 34,4%.

3. Частота выявления функционально неблагоприятного сочетания трех генотипов МTR+МTRR+МТНFR у новорожденных детей с ЗВУР в 7,2 раза выше, чем у здоровых новорожденных. Согласно коэффициенту соотношения шансов носительство трех неблагоприятных генотипов генов достоверно увеличивает риск развития симметричной формы ЗВУР более чем в 4,5 раза, по сравнению с носителями других комбинаций.

4. У детей с ЗВУР, родившихся в асфиксии, происходит значительный дисбаланс продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-8 повышаются в 2,6; в 3,6 раза, ИНФ- γ снижается в 1,5 раза) и противовоспалительных (ИЛ-4 снижаются в 2,3 раза) цитокинов. Выявлено также увеличение продукции факторов апоптоза-ИЛ-18 (в 2,5 раза), CD95⁺-клеток (в 1,2 раза), по сравнению со здоровыми детьми. При этом у новорожденных детей с симметричным вариантом ЗВУР выявляются наиболее выраженные изменения ($P<0,001$). При симметричном варианте ЗВУР также установлены сильные прямые коррелятивные взаимосвязи между содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 у новорожденного и такими факторами риска в антенатальном периоде, как преэклампсия ($r=+0,8$) и ФПН ($r=+0,7$) у матери.

5. Течение адаптационного периода у новорожденных с ЗВУР, родившихся в асфиксии, характеризуется более низкими компенсаторно-приспособительными реакциями, клинические проявления дизадаптационных механизмов у данного контингента детей сохраняются в 2 раза дольше, особенно при симметричном варианте. У новорожденных с ЗВУР в 90,3% случаев происходит поражение ЦНС, при этом степень структурных поражений у родившихся из них в асфиксии, существенно возрастает ($P<0,001$). У этих детей в 40,8% случаев развивается бронхопневмония, в 36,7% - пневмопатия, в 17,5% - сепсис, что значительно выше ($P<0,001$), чем у детей, родившихся без признаков асфиксии. Частота развития таких осложнений как ДВС, токсический гепатит, НЭК у них соответственно возрастает в 3,5, в 3,3 и в 2,1 раза.

6. Применение иммунокорректирующего препарата ликолипид в комплексной терапии у новорожденных детей с ЗВУР позволило достичь стабилизации дисбаланса цитокинового профиля и снижения количества CD95⁺ и продукции ИЛ-18, ответственных за апоптоз. Достигнуто улучшение клинического состояния новорожденных и сокращение длительности их пребывания в стационаре ($P<0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KHODJAMOVA NARGIZA KARIMOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL AND GENETIC MECHANISMS OF
INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND OPTIMIZATION OF
TREATMENT OF NEWBORNS**

14.00.09 – Pediatrics

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

Tashkent – 2018

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.3.PhD/Tib305

The dissertation was carried out at the Tashkent pediatric 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.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-Educational Portal at (www.ziynet.uz)

Scientific supervisor:	Rahmankulova Zuhra Jandarovna Doctor of Medicine
Official opponents:	Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, professor Sharipova Madina Karimovna Doctor of Medicine, professor
Leading organization:	Republican specialized scientific and practical medical centre of pediatry

Defense will take place «__» _____ 2018 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01. at (to adress: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under №_____. Adress: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2018 year
(Registry report № _____ dated _____ 2018)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

E.A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific
Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to study the clinical, immunological and genetic mechanisms of intrauterine growth retardation and on this basis and optimize the tactics of treating newborns.

The object of the research were 235 newborns with intrauterine growth retardation. The control group consisted 73 practically healthy newborns.

The scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time a prognostically significant antenatal risk factors for the formation of a symmetrical and asymmetrical variant of intrauterine growth retardation;

it was established polymorphism of folate metabolism genes in infants with intrauterine growth retardation were studied for different clinical variants and a high frequency of polymorphic variants of the genes;

it was first established that the carriage of three unfavorable genotypes of the genes significantly increases the risk of developing a symmetric form of intrauterine growth retardation by more, compared to carriers of other combinations;

it was found that in children with intrauterine growth retardation born in asphyxia, especially in the symmetrical version, there is a significant imbalance in the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and it was revealed that the highest increase in the indices of apoptosis factors;

based on the clinical and immunological studies conducted, the tactics of treatment in newborns with a delay in intrauterine development are optimized.

Implementation of research results. On the basis of the received scientific results on optimization of treatment of diseases of newborns with a delay of intrauterine development:

Approved and introduced the methodological recommendations "Immunocorrective therapy in newborn children with intrauterine growth retardation" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8H-p/160 of November 25, 2017). These methodological recommendations contributes to clinical improvement of the condition, normalization of immunological parameters, reduction of complications and reduction of economic costs of treatment.

the results of clinical, immunological and genetic studies of newborns with intrauterine growth delay were introduced into the republic's practice al healthcare, including the practical activities of the Kashkadarya region's Children's Multidisciplinary Medical Center and the 5th city children's hospital in Tashkent (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8H-д / 62 of 07 December 2017). The introduced results promoted to receive the expressed clinical and immunological effect, improvement of the clinical status of newborns and a reduction in the length of their stay in the hospital.

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 5 chapters of own research, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Hodjamova N.K., Raxmankulova Z.J., Kamalov Z.S. The cytokine status in infants with intrauterine growth retardation born with asphyxia // European Science Review. – 2014. - № 5-6. – P. 51-55 (14.00.00. - №19)

2. Ходжамова Н.К. Особенности течения перинатального периода у новорожденных детей с задержкой внутриутробного роста и развития // Педиатрия. – 2016. - №3. – С. 10 -14. (14.00.00. - №16)

3. Ходжамова Н.К., Каримов Х.Я., Рахманкулова З.Ж., Бобоев К.Т. Генетические предиторы нарушений фолатного обмена и риска задержки внутриутробного развития плода // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2016. - №6. – С.189-195. (14.00.00. - №15)

4. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж. Клиническая характеристика новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Педиатрия. – 2017. - №1. – С. 6-9. (14.00.00. - №16)

5. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж. Особенности клинического течения гипоксически-ишемических поражений центральной нервной-системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Медицинский журнал Узбекистана. – 2017. - №1. – С. 23-25. (14.00.00. - №8)

6. Ходжамова Н.К., Каримов Х.Я., Рахманкулова З.Ж., Бобоев К.Т. Характеристика частоты генетических факторов фолатного обмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Современная педиатрия. Украина – 2017. - №1(81). – С. 121-126. (14.00.00. - №134)

7. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж. Современное представление о состоянии иммунитета у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Медицинский журнал Узбекистана. – 2017. - №3. – С. 54-58. (14.00.00. - №8)

II бўлим (II часть; II part)

8. Ходжамова Н.К. Факторы риска, приводящие к задержке внутриутробного развития новорожденных // Ўзбекистонда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилишнинг миллий модели: “Соғлом она-соғлом бола” Халқаро симпозиум. - Ташкент. - 2012. – С.134.

9. Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С., Ходжамова Н.К., Абдукадирова М.К. Особенности течения периода адаптации у новорожденных с задержкой внутриутробного развития при поражении ЦНС // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». - Андижан. - 2012. – С.450.

10. Ходжамова Н.К. Асфиксия билан туғилган чақалоқларнинг перинатал даврдаги хавф омиллари // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». - Андижан. - 2012. – С. 464.

11. Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Абдукадирова М.К. Эффективность первичной реанимации у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии // Илмий кашфиётлар йулида. Ёш олимлар илмий-амалий анжумани. - Ташкент. - 2013. – С. 452.

12. Ходжамова Н.К. Характер церебральных расстройств у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии // Сборник материалов XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва. - 2013. – С. 707.

13. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Уровни некоторых цитокинов у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии // Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы иммунологии, иммуногенетики и междисциплинарных проблем». - Ташкент. - 2013. – С. 174-175.

14. Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Камалов З.С. Анализ состояния новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии // XIII Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии. Сб.тезисов. – Кыргызистан. – 2013. – С. 114-115.

15. Камалов З.С., Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К. Особенности концентрации интерлейкина – 4 у матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития // Научно-практическая конференция “Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней”. Сб.тезисов. – Бухара. – 2013. – С.84-85.

16. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С., Абдукадирова М.К. Состояние новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии в раннем неонатальном периоде // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии». - Ташкент. - 2013. – С. 221.

17. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Концентрация интерлейкина – 4 у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии. Научно-практический журнал. «Журнал теоретической и клинической медицины». - Ташкент. – 2014. - Т 2. - №3. – С. 112.

18. Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Камалов З.С. Оценка клинической эффективности иммуномодулирующей терапии у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в асфиксии // VII Съезд педиатров Узбекистана “Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане”. Сб.тезисов. – Ташкент. - 2014. – С. 84.

19. Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Камалов З.С. Характеристика факторов апоптоза у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» Международная научно-практическая конференция. – Ташкент. - 2015. – С. 259-260.

20. Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Камалов З.С. Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» Международная научно-практическая конференция. – Ташкент. - 2015. – С. 270-271.

21. Ходжамова Н. К., Амизян Н.М. Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных с ЗВУР // I Московский городской съезд педиатров “Трудный диагноз” в педиатрии. Сб.тезисов. – Москва. – 2015. – С. 103.

22. Ходжамова Н. К., Амизян Н.М. Особенности неврологической симптоматики у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // II Московский городской съезд педиатров “Трудный диагноз” в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. Сб.тезисов. – Москва. – 2016. – С 55.

23. Ходжамова Н. К., Рахманкулова З. Ж. Цитокиновый профиль и факторы апоптоза у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // VII Российская научно-практическая конференция “Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург - 2016”. – 2016. 16-17 декабрь. – С. 24.

24. Ходжамова Н.К., Бобоев К.Т., Рахманкулова З.Ж. Распределение частоты встречаемости генотипов гена MTHFR у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // XVIII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва. - 2017. –С. 359.

Автореферат “Педиатрия” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 3,25. Адади 100. Буюртма №27.

«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.