

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**ХОДЖИМЕТОВА ШАХНОЗА ХАСАНОВНА**

**ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ГИПОКСИК-ИШЕМИК  
ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР  
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ–2023**

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

<b>Ходжиметова Шахноза Хасановна</b> Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг молекуляр генетик жиҳатлари.....	3
<b>Ходжиметова Шахноза Хасановна</b> Молекулярно-генетические аспекты развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей .....	23
<b>Ходжиметова Шахноза Хасановна</b> Molecular genetic aspects of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns.....	45
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	49

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ**

**ХОДЖИМЕТОВА ШАХНОЗА ХАСАНОВНА**

**ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ГИПОКСИК-ИШЕМИК  
ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР  
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ–2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1795 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган

**Илмий раҳбарлар:**

**Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Раҳманкулова Зухра Жандаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Абдужабарова Зульфия Муратходжаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Ташкент тиббиёт академияси**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, акад. Я.Гулямов кўчаси, 74 уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент, акад. Я.Гулямов кўчаси, 74 уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Т.У.Арипова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси  
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

**А.А.Суяров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.А.Исмаилова**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сўнгги йилларда дунёнинг барча мамлакатларида янги туғилган чақалоқларда миянинг ишемик шикастланиши муаммоси долзарблигича қолмоқда. Хозирги вақтда гипоксик-ишемик энцефалопатияни ташхислаш ва даволаш соҳасида эришилган ютуқлар ва ташкилий-тиббий чора-тадбирлар амалга оширилишига қарамай, унинг учраши анча юқори даражада қолмоқда. Бугунги кунда ЖССТ маълумотларига кўра, «... болаларнинг тахминан 20% невропсихиатрик касалликлардан азият чекмоқда, уларнинг келиб чиқишига 65-80% ҳолатларда перинатал мия жароҳатлари сабаб бўлмоқда»<sup>1</sup>. Шунини таъкидлаш лозимки, ишемик мия шикастланиши билан юқори ўлим қайд этилиши, эрта болалик даврида мия дисфункцияси, болалар церебрал фалажи, эпилепсия каби касалликларнинг ривожланишига сабаб бўлиши ўз навбатида, уни эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида болаларда, айниқса янги туғилган чақалоқларда миянинг ишемик шикастланишининг учраш даражаси ва ривожланишининг клиник-иммуногенетик жиҳатларини аниқлаш, даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада янги туғилган чақалоқларда миянинг ишемик шикастланишининг келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, касалликда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, патологиянинг муҳим иммуногенетик маркерларни аниқлаш, оғир кўринишлари клиник кечиши механизмларни аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда гипоксик-ишемик энцефалопатия шаклланиши хавфини эрта ташхислаш, олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш, ҳамда керакли профилактик чора-тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан янги туғилган чақалоқларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг клиник ҳусусиятларини ва

<sup>1</sup> Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail> (01.12.2020)

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

иммуногенетик прогнозлаш маркерларини аниқлаш ҳамда олиб даволашга янги дифференциал ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513 сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунга келиб, ГИЭ ривожланишининг кўплаб патогенетик механизмлари яъни охир-оқибат мия нейронларининг шишиши ва ўлимига олиб келиши ўрганилган. Марказий асаб тизимида микроглия томонидан ишлаб чиқариладиган яллиғланишга хос ва қарши цитокинларни фаолиятини аниқлаш муҳим рол ўйнайди (Панечка А.С., Панова М.С. 2020; Шейбак Л.Н., 2015). Улар организмнинг гематопозетик, иммун ва бошқа гомеостатик тизимларида хужайра элементларининг кўпайиши ва дифференциацияси жараёнларини бошқарувчи воситачиларини универсал тартибга солувчи тизимидир (Князева А.С., 2015; Панченко А.С., Панова М.С., 2019).

Шундай қилиб, кўплаб хорижий муаллифларнинг тадқиқотларига кўра, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF $\alpha$  каби баъзи интерлейкинлар (ИЛ) таркибидаги сезиларли ўсиш кузатилмоқда, шунингдек, яллиғланишга қарши цитокинлар билан уларнинг номутаносиблиги мия ишемик шикастланишининг оғирлиги билан боғлиқ бўлиб, болаларда оғир неврологик оқибатларни олдиндан белгилаб беради. (Sävman K, Blennow M., Hagberg H., 2007; Ешмолов С. Н., Ситников И. Г., Мельникова И. М., 2018) Мия ишемияси бўлган болаларда ИЛ-1 $\beta$  нинг юқори миқдори унинг дастлабки гипоксик нейро-зарардан кейин мияда маҳаллий ўзгаришлар қолишини кўрсатади. (Gabriel ML, Braga F.V., Cardoso M.R., 2016)

Фан ривожланишининг ҳозирги босқичида цитокинлар фаоллигини бошқарувчи генларни ўрганиш жадал ривожланмоқда. Ушбу тадқиқотлар гипоксик-ишемик энцефалопатия патогенезида кўпроқ боғланишларни очиб беради ва эрта босқичларда касалликка мойилликни аниқлайди, бу эса

зарарланишни олдиндан билиш, патологиянинг ривожланиши ёки унинг кечишининг оғирлиги ва маълум бир бемор учун алоҳида терапияни индивидуал равишда танлаш имконини беради. Интерлейкин генлари ўта юқори даражада полиморфизмга эга ва бир гендаги полиморф ҳудудлар сони бир нечта ўнгача етиши мумкин. (Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., 2016).

Ҳозирда мавжуд бўлган маълумотлар ген полиморфизмларининг турли патологиялар, шу жумладан МНС жароҳатлари билан узвий боғлиқлигини кўрсатади ва касалликлар диагностикасида маркер сифатида ишлатилиши мумкин, бу эса қўшимча ўрганишни талаб қилади. (Wu YW, Croen LA, Torres AR, 2009). Шу муносабат билан ГИЭда цитокинлар ва уларни бошқарувчи генларини бир вақтнинг ўзида ва комплекс аниқлаш ҳам илмий, ҳам амалий жиҳатдан долзарб муаммодир.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ «Янги туғилган чақалоқларда гипоксияси-ишемик энцефалопатия (ГИЭ) ривожланишида цитокинларнинг роли» ва «Гипоксик-ишемик энцефалопатия билан эрта туғилган чақалоқларда ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-10 ва TNF $\alpha$  цитокинлари генлари полиморфизми хусусиятларини аниқлаш» (2021–2022йй.) амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг клиник-иммунологик ва молекуляр генетик жиҳатларини аниқлашдан иборат

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

янги туғилган чақалоқларда ГИЭ нинг оғирлигига қараб устувор хавф омилларини, клиник ва нейровизуал хусусиятларини аниқлаш;

янги туғилган чақалоқларда ГИЭ патогенезида ялиғланишга хос (ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар фаолиятини баҳолаш;

янги туғилган чақалоқларда ГИЭ ривожланишида цитокинларнинг (ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , ИЛ-10) генетик полиморфизмларини аниқлаш;

янги туғилган чақалоқларда ГИЭ кечишининг турли даражали оғирликларини иммунташхислаш учун компьютер дастурини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2020-2022 йилларда 5-сон шаҳар болалар клиник шифохонаси ва 1-сонли шаҳар перинатал маркази назоратида бўлган 215 нафар она ва уларнинг чақалоқлари, улардан 120 нафари гипоксик-ишемик энцефалопатия ташхиси билан ҳамда 95 нафар амалий соғлом туғилган чақалоқлар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида янги туғилган чақалоқлар киндик ва периферик қони ва қон зардоби иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилди.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор янги туғилган чақалоқларда 3-даражали гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланиши перинатал хавф омиллари (эклампсия, хомилани тушиб қолиш таҳдиди, фетоплацентар етишмовчилик, йўлдошни аввал кўчиши, киндик ўқини ўралиши) ва онанинг касалликлари (анемия, TORCH-инфекция, COVID-19) билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

илк бор гипоксик-ишемик энцефалопатиянинг ўткир даврида умумий сўниш доминантлиги, оғир ҳолатларида эса талваса синдроми, гипертензион-гидроцефаллик синдром, мия шиши, вентрикуломегалиянинг пайдо бўлиши салбий прогностик омил эканлиги исботланган;

илк бор гипоксик-ишемик энцефалопатияли янги туғилган чақалоқларда киндик ва веноз қондаги яллиғланишга ҳос ва қарши цитокинлар (ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ва ИЛ-10) миқдорларининг соғлом чақалоқларга нисбатан ишонарли юқорилиги яллиғланиш фаоллиги кучайиши ва нейрозарарланиш ривожланишига тўғри пропорционал боғлиқлиги исботланган;

илк бор янги туғилган чақалоқларда ИЛ-1-511Т/С Т ва Т/Т ҳамда TNF- $\alpha$ -308(G/A) А ва G/A аллел ва генотипларининг учраши оғир мия ишемиясининг ривожланишида салбий прогностик омил, аксинча, шу генларнинг С аллели ва GG генотипининг учраши гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишига резистентлик омилларидан эканлиги исботланган;

илк бор гипоксик-ишемик энцефалопатияда ИЛ-10 G-1082A (rs1800896) генининг полиморф аллеллари ва генотиплари тақсимланишида GA генотиби учраши даражасининг ортиши, касалликнинг оғир шакли ривожланишига, аксинча, GG генотиби эса касалликка резистентлик ривожланиши билан узвий боғлиқлиги аниқланган.

### **Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишида перинатал хавф омиллари ва онанинг касалликлари муҳим аҳамиятга эгалиги исботланган;

янги туғилган гипоксик-ишемик энцефалопатияли чақалоқларда яллиғланишга ҳос ва қарши (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ва ИЛ-10) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланган;

янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишида цитокинларнинг ИЛ-1 $\beta$  511Т/С TNF- $\alpha$  308(G/A) ва ИЛ-10 G-1082A генетик полиморфизмларини аниқлаш зарурлиги асосланган;

янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия кечишининг турли даражали оғирликларини иммунташхислаш учун компьютер дастурини ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар

ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишида киндик ва веноз қондаги яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ва ИЛ-10) миқдорларининг юқорилиги яллиғланиш фаоллиги кучайиши ва нейрозарарланиш ривожланишига тўғри пропорционал боғлиқлиги, ИЛ-1-511Т/С Т ва Т/Т, TNF- $\alpha$  -308(Г/А) А ва Г/А ИЛ-10 G-1082A (rs1800896) GA полиморф аллеллари ва генотипларининг учраши оғир мия ишемиясининг ривожланишида салбий прогностик омил, аксинча, шу генларнинг С, G аллели ва GG генотипининг учраши ГИЭ патологиянинг ривожланишига резистентлик омилларидан эканлиги исботланганлиги касалликнинг молекуляр-генетик асослари ҳамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишида перинатал хавф омиллари ва онанинг касалликларини муҳим аҳамиятга эгаллиги исботланганлиги, яллиғланишга хос ва қарши (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ва ИЛ-10) цитокинлар миқдорини аниқлашга асосланганлиги, патология кечишининг турли даражали оғирликларини иммунташхислаш учун компьютер дастурини ишлаб чиқилганлиги касаллик асоратларини олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг молекуляр генетик жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия шаклланишини прогнозлаш асосида ишлаб чиқилган «Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда турли даражадаги гипоксик-ишемик энцефалопатия шаклланишининг прогностик хавф омиллари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 26 апрелдаги 8н-з/195-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия шаклланиш хавфи пайдо бўлиши ва ривожланишини эрта ташхислаш ва олдини олишга хизмат қилган;

янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг молекуляр генетик жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика перинатал маркази ва Бухоро вилояти перинатал маркази амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 29 ноябрдаги 08-37849-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатияни ривожланиш хавфини иммуногенетик кўрсаткичлар асосида эрта ташхислаш

ва олдини олиш, олиб бориш тактикасини такомиллаштириш, тўғри даволаш тактикасини кўллаш ҳисобига асоратларини камайтириш ҳамда иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва муҳилиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари асосланади, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилади, олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти очиб берилади, натижалар тадқиқот амалиётига татбиқ этилади, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилади.

Диссертациянинг «**Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишига замонавий қарашлар (адабиёт шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар кўриб чиқилади. Диссертациянинг адабиёт шарҳида маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари асосида янги туғилган чақалоқларда ГИЭ ҳақида замонавий ғоялар, ГИЭ ривожланишидаги яллиғланишга олиб келувчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг роли ҳамда уларнинг маҳсулотларини кодловчи генларнинг генетик полиморфизми ёритилган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари баён қилинган. 5-Шаҳар болалар шифохонаси ва 1-сонли шаҳар Перинатал маркази янги туғилган чақалоқлар патологияси бўлимларида клиник тадқиқотлар ўтказилди. Иммунологик ва генетик тадқиқотлар Иммунология ва инсон геномикаси институтида ўтказилди.

Белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун 215 нафар она ва уларнинг янги туғилган чақалоқларини кўриқдан ўтказдик, улар асосий ва назорат гуруҳларига бўлинган. Асосий гуруҳга гипоксик-ишемик генезли неонатал энцефалопатиясининг асосий клиник ташхиси бўлган 120 та эрта туғилган чақалоқлар киритилган (ИСД-10: П 91.0). Ишда Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat, нинг 1976 йил таснифидан фойдаланилган. Марказий асаб тизимининг гипоксик

шикастланишининг оғирлигига қараб, янги туғилган чақалоқлар 3 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ (№-39) - 1-даражали ГИЭ (енгил) бўлган янги туғилган чақалоқлар; 2-гуруҳ (№-37) - 2-даражали ГИЭ билан янги туғилган чақалоқлар (ўртача оғирлик); 3-гуруҳ (№-44) - ГИЭ 3-даражали янги туғилган чақалоқлар (оғир).

Назорат гуруҳида ҳомиладорлик яхши ўтган, туғилишда Апгар кўрсаткичи нормал, ҳомила ичи гипоксиясиз оналар томонидан туғилган, мослашувнинг дастлабки давридаги деярли соғлом 95 та янги туғилган чақалоқлар мавжуд.

Боланинг етуклик даражасини акс эттирувчи ҳомиладорлик даври морфологик хусусиятларга, мия шикастланишининг локализациясига ва неонатал даврда патологик ҳолатларнинг табиатига таъсир қилишини ҳисобга олиб, биз кузатилган янги туғилган чақалоқларнинг ҳомиладорлик даврини таҳлил қилдик. Шундай қилиб, 1-гуруҳдаги янги туғилган чақалоқларнинг ўртача ҳомиладорлик ёши  $36,0 \pm 0,2$ , 2-чи -  $35,5 \pm 0,3$  ва  $3-34,3 \pm 0,2$  ҳафта.

Асосий гуруҳда ҳаётнинг 1-дақиқасида энг юқори Апгар кўрсаткичлари 1-даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқларда бўлган ва  $6,0 \pm 0,2$  баллни, ҳаётнинг 5-дақиқасида  $7,3 \pm 0,1$  баллни, 2-гуруҳда бу кўрсаткичлар бироз пастроқ -  $5,8 \pm 0,1$  ва  $6,7 \pm 0,2$  эди. Апгар бўйича энг паст кўрсаткичлар 3-синфдаги ГИЭ бўлган болаларда аниқланди - 1-дақиқада  $3,7 \pm 0,3$  ва 5-дақиқада  $5,2 \pm 0,3$ , назорат гуруҳида эса  $7,7 \pm 0,1$  ва  $8,7 \pm 0,1$  ни ташкил этди. Кузатилган болаларнинг жисмоний ривожланишини таҳлил қилганда, 1-гуруҳ болаларида туғилишдаги ўртача тана вазни бироз кўпроқ эканлиги ( $2306,1 \pm 36,2$  гр) аниқланди, 2- ( $2233,7 \pm 54,6$  гр) ва 3-гуруҳларда ( $2025,9 \pm 103,4$  гр) сезиларли фарқлар топилмади. 2 ва 3-гуруҳларнинг янги туғилган чақалоқларида ўртача тана узунлиги деярли бир хил эди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, уларнинг ҳомиладорлик ёшига кўра, жисмоний ривожланишига кўра, кузатилган эрта туғилган чақалоқларда сезиларли фарқлар йўқ эди, бу кейинги тадқиқотларни таҳлил қилиш жараёнида ушбу болалар гуруҳларини солиштириш мумкин деб ҳисоблаш имконини беради.

Клиник ва анамнестик тадқиқотлар ўтказиш учун туғилиш тарихи, янги туғилган чақалоқларнинг ривожланиш тарихи ва янги туғилган чақалоқларнинг касаллик тарихи таҳлил қилинди. Оналар саломатлиги ҳолати ўрганилди, уларнинг акушерлик-гинекологик тарихи, ҳомиладорлик ва туғиш жараёни таҳлил қилинди. Янги туғилган чақалоқларнинг клиник мониторинги динамикада, бутун неонатал даврда амалга оширилди. Ички аъзолар тизимлар бўйича текширилди, физиологик ва патологик рефлексларни баҳолаш билан неврологик ҳолат текширилди.

Иммунологик тадқиқот объекти янги туғилган чақалоқларнинг киндик тизимчасидаги ва веноз қони эди. Цитокинларни аниқлаш учун тест тизимининг ишлаш принтсипи ("Вектор-Бест" ЗАО, Новосибирск) индикатор ферменти сифатида хрен алколоид пероксидазасидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали иммунотаҳлил усулига асосланган. Иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти

(лаборатория мудир, тиббиёт фанлари доктори, проф. Камалов З.С.) қошидаги иммунорегуляция лабораториясида ўтказилди.

Генетик тадқиқот объекти ГИЭ билан янги туғилган чақалоқлар киндик ва веноз кон таҳлилари. Генетик тадқиқотлар ПЦР ёрдамида кейинги таҳлил қилиш учун клиник материалдан умумий ДНКни олиш йўли билан амалга оширилди. Инсон геномидаги полиморфизмларни аниқлаш ПЦР "SNP-экспресс" ёрдамида амалга оширилди, сўнгра махсулотларни электрофоретик аниқлаш. Генетика тадқиқотлари АН РУз Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Хужайра терапияси бўлимида (катта илмий ходим, тиббиёт фанлари доктори Рузибакиева М.Р.) ўтказилди.

5-шаҳар болалар шифохонасида врач Салихова З.Х.нинг маслаҳати билан нейросонография (НСГ) ва қорин бўшлиғи органларининг ултратовуш текшируви ўтказилди. Тадқиқотлар реал вақт режимида SONOSCOPE SSI – 6000 қурилмаси ёрдамида 5-7 МГц конвексли датчик, 5-10 МГц чизикли датчик ва 3-5 МГц секторли датчик ёрдамида фронтал ва сагиттал текисликларда стандарт бўлимларда мияни ликилдоқлар орқали ултратовушли сканерлаш амалга оширилди.

Олинган маълумотларнинг натижалари EXCEL пакетида ишлаб чиқилган дастурлар бўйича, статистик функсиялардан фойдаланган ҳолда, Студент мезони (t), хатолик эҳтимоли (P) ҳисобланган ҳолда статистик ишловдан ўтказилди. Хавф омили мавжудлигига қараб натижаларнинг частотаси ҳақидаги маълумотларни ўз ичига олган фавқулодда вазиятлар жадвалларини таҳлил қилиш учун 95% ишонч оралиғини (CI) ҳисоблаш билан Пирсон  $\chi^2$  тести ва оддий нисбати (OR) (Cornfield J.A. 1951) ишлатилган.

Диссертациянинг «**Эрта туғилган чақалоқларда перинатал хавф омиллари ва ГИЭ кечишининг хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида оналарнинг акушерлик анамнези, турли оғирликдаги ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқларда антенатал хавф омиллари таҳлили ўтказилди. Текширувдан ўтган янги туғилган чақалоқлар кўпинча оғир акушерлик анамнези бўлган оналардан туғилган. 1-гуруҳдаги оналарнинг ўртача ёши  $25,6 \pm 0,7$  ёш, 2-гуруҳда  $29,6 \pm 0,8$  ёш, 3-гуруҳда  $32,3 \pm 1,2$  ёш, назорат гуруҳида  $20,1 \pm 0,3$  ёшни ташкил этди. Оналар касалланиши таркибида 1-гуруҳдаги аёлларнинг  $18,0 \pm 6,1$  фоизи сурункали соматик касалликларга чалинганлиги, 2-гуруҳда эса  $39,3 \pm 8,1$  фоизи, 3-гуруҳда  $51,4 \pm 8,4$  фоизи аниқланган. Иш давомида биз ГИЭ билан касалланган янги туғилган чақалоқларда оғирлик даражасига қараб хавф омилларини таҳлил қилдик. Ҳомиладорлик ва туғилишнинг асоратлари орасида эклампсия (ОШ=8,3; 95% ДИ 3,0; 26,1;  $P < 0,001$ ), аборт бўлиш хавфи (ОШ=8,0; 95% ДИ 2,3; 24,0;  $P < 0,001$ ), фетоплацентар етишмовчилик (ОШ=7,0; 95% ДИ 2,2; 21,1;  $P < 0,001$ ), кам сувлилик (ОШ=5,0; 95% ДИ 1,2 ; 18,0;  $P < 0,01$ ) каби хавф омиллари 1-даражали ГИЭ шаклланиши учун энг катта аҳамиятга эга эди.

Оналар касалликлари орасида ўткир респиратор вирусли инфекциялар (ОШ=5,0; 95% ДИ 1,0; 4,1;  $P < 0,001$ ) 1-даражали ГИЭ ривожланиши учун энг

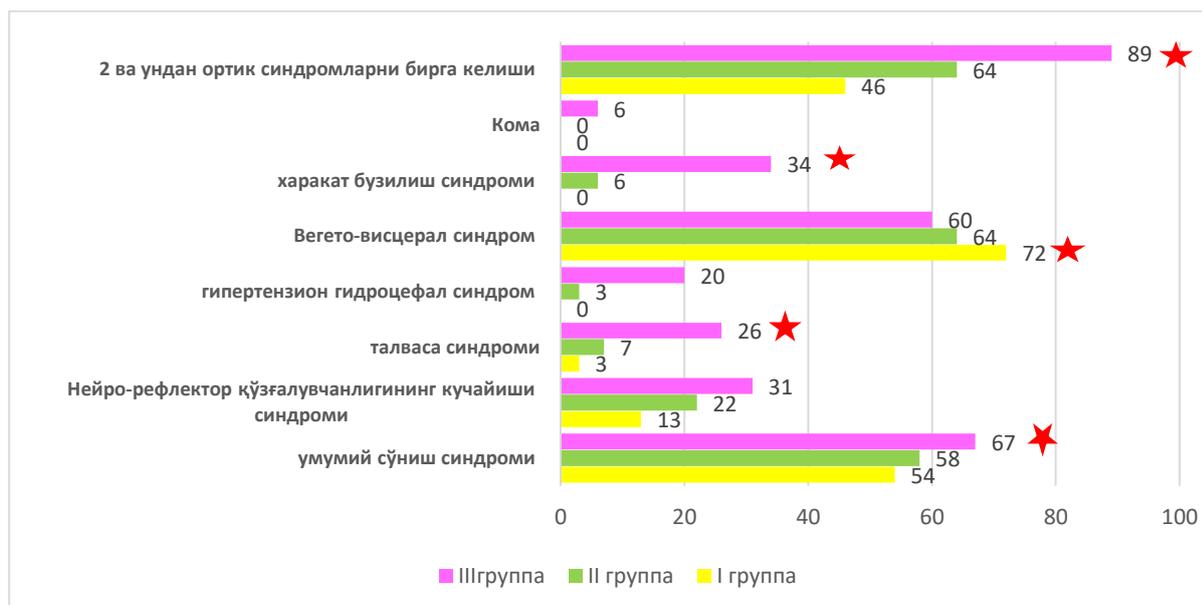
катта аҳамиятга эга эди. Ушбу гуруҳда бир нечта хавф омилларининг комбинацияси  $58,9 \pm 1,3\%$  оналарда топилган.

ГИЭ 2 даражаси шакллантириш учун хавф омилларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, таҳлил қилинган барча 18 та хавф омиллари муҳим ва улардан 12 таси юқори даражада аҳамиятга эга ( $P < 0,001$ ). Ҳомиладорлик ва туғишнинг асоратлари орасида энг катта хавф эклампсия каби омиллар билан таъминланган, бу эса 2-даражали ГИЭ ривожланиш эҳтимолини дарҳол 20,3 бараварга оширди (ИН=20,3; 95% ИО 5,9; 69,6;  $P < 0,001$ ), аборт қилиш таҳдиди ва платсента етишмовчилиги 17,4 марта (ИН=17,1; 95% ИО 5,2; 58,4;  $P < 0,001$ ), платсентанинг муддатидан олдин ажралиб чиқиши 14,5 марта (ИН=14,5; 95% ИО 1,8; 12,0;  $P < 0,001$  марта), киндикга уралиш 10,2 марта (ИН =10,2; 95% ИО 2,1; 49,3;  $P < 0,001$ ). Оналар касалликлари орасида энг юқори хавф анемия билан боғлиқ бўлиб, бу 2-даражали ГИЭ ривожланиш эҳтимолини 9,0 баробарга оширди (ИН=9,0; 95% ИО 2,6; 3,1;  $P < 0,001$ ).

Кейинчалик, биз 3-даражали ГИЭ ривожланишидаги хавф омилларини таҳлил қилдик. Хавф омилларини таҳлил қилганда, 18 та омилдан 16 таси юқори даражадаги ишонччиликка эга эканлиги маълум бўлди. Янги туғилган чақалоқларда 3-даражали ГИЭ ривожланишининг энг катта хавфи бўлган омиллар орасида аборт қилиш хавфи мавжуд бўлиб, бу имкониятни 61,9 марта (ИН = 61,9; 95% ИО 13,5; 28,2;  $P < 0,001$ ), эклампсия ва ФПЕ (ИН. =44,9; 95% СИ 10,9; 183,9;  $P < 0,001$ ), плацентанинг ажралиши (ИН =19,5; 95% ИО 2,3; 159,9;  $P < 0,001$ ), ифлосланган ва лойқа амниотик суюқлик (ИН =16,3; 95% ИО 4,6; 57,7;  $P < 0,001$ ), кам сувлилик (ИН = 15,5; 95% ИО 3,9; 60,7;  $P < 0,001$ ) ва киндикга ўралиши (ИН = 13,5; 95% ИО 2,7; 65,1;  $P < 0,001$ ). Оналар ўтқизган касалликлар ичида анемия энг юқори хавф омилли хисобланиб 3-даражали ГИЭ ривожланишини 38,2 бараварга оширди (ИН = 38,2; 95% ИО 4,7; 312,0;  $P < 0,001$ ), COVID-19 27,8 марта (ИН =13,9; 95% ИО 3,4; 216,4;  $P < 0,001$ ). Онада ХИИ мавжудлиги 3-даражали ГИЭ ривожланиш эҳтимолини 16,9 мартага (ИН =16,9; 95% ИО 3,5; 81,8;  $P < 0,001$ ), гинекологик касалликларни 15,1 мартага (ИН= 15,1, 95% ИО 1,8125,2  $P < 0,001$ ) оширди. Шу билан бирга, биз 3-даражали ГИЭ билан эрта туғилган чақалоқларни дунёга келтирган деярли барча аёлларда -  $97,1 \pm 5,3\%$  да бир вақтнинг ўзида бир нечта хавф омилларининг комбинацияси мавжудлиги аниқладик.

Ушбу бобда янги туғилган чақалоқларда ГИЭ клиник кечишининг оғирлигига қараб хусусиятлари ҳам келтирилган. Биз кузатган янги туғилган чақалоқларда неврологик синдромларнинг пайдо бўлиш частотасини ГИЭ оғирлигига қараб таҳлил қилдик. Бизнинг тадқиқотларимиз (1-расм) ўткир даврда барча болаларда умумий суниш синдроми доминантлик қилганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, болаларда энгил даражадаги ГИЭ билан бу синдром  $53,0 \pm 8,0\%$  болаларда, ўртача оғирликда  $75,0 \pm 7,2\%$  ва оғир ҳолатларда янги туғилган чақалоқларнинг  $94,3 \pm 3,9\%$  да кузатилган. Нейро-рефлектор кўзғалувчанлигининг кучайиши синдроми энгил ГИЭ билан янги туғилган чақалоқларнинг атиги  $12,8 \pm 5,3\%$  да, ўртача даражада -  $22,2 \pm 6,9\%$  ва оғир даражада - болаларнинг учдан бирида -  $31,4 \pm 7,9\%$  аниқланди. Энг юқори

частотали талваса синдром оғир ГИЭ билан касаланган болаларда  $25,7 \pm 7,4\%$  кузатилган, енгил ва ўртача даражада - фақат айрим ҳолларда ( $2,6 \pm 2,5\%$  ва  $5,6 \pm 3,8\%$ ). Гипертензион гидроцефалик синдроми эса оғир ГИЭ билан касаланган болаларнинг  $1/5$  қисмида -  $20,0 \pm 6,8\%$  да кузатилган. Барча гуруҳлардаги ГИЭ билан касаланган болаларда, айниқса оғир ҳолатларда ( $88,6 \pm 5,3\%$ ), бир нечта синдромларнинг бирга келиши мавжудлиги ва уларнинг босқичма-босқич ўзгариши билан ажралиб туради. Шундай қилиб, сунитш синдроми камайиши билан нейро-рефлектор қўзғалиш синдроми, талваса синдроми ва вегетатив-вицерал синдроми кучайган.



### 1-расм. ГИЭ билан туғилган чақалоқларда асаб тизими жароҳатланиш синдромлари учраш даражасининг қиёсий тавсифлари

Бизнинг тадқиқотларимизда 1-даражали ҚИҚҚ  $11,1 \pm 5,2\%$  ҳолларда ўртача ГИЭ бўлган болаларда учради. Оғир ҳолатларда янги туғилган чақалоқларнинг  $8,6 \pm 4,7$  фоизда ҚИҚҚ (қоринчалар ичи қон қуйилиши) II даражали ва  $17,1 \pm 6,4$  фоизда ҚИҚҚ III даражали, беморларнинг  $14,3 \pm 8,3$  фоизда перивентрикуляр лейкомаласия (ПВЛ) аниқланган бўлиб, бу янги туғилган чақалоқларда мия ярим шарлари оқ моддасининг перивентрикуляр жойларида некроз ўчоқларининг пайдо бўлиши билан характерланади.

Шуни таъкидлаш керакки, 1-гуруҳдаги 14-15 кунлик ҳаётдаги болаларни динамикада кузатганда, НСГда болаларнинг аксарияти яхшиланишни кўрсатди -  $71,8 \pm 7,2\%$ , 2-гуруҳда - болаларнинг ярмида -  $50,0 \pm 8,3\%$ , 3-гуруҳда - болаларнинг учдан бирида -  $31,4 \pm 7,8\%$ . 1-гуруҳдаги СЭК 1 фақат битта болада қайд этилган, 2-гуруҳда иккинчисининг частотаси  $22,2 \pm 6,9\%$  гача кўтарилган ва 3-гуруҳда улар иккита болада пайдо бўлган. Ҳаётнинг 2-ҳафтасида ҚИҚҚ II-III даражали оғир шаклдаги частотаси бироз пасайди, мос равишда  $5,7 \pm 3,9\%$  ва  $14,3 \pm 5,9\%$  гача, аммо ПВЛ кўпроқ болаларда -  $22,9 \pm 7,1\%$  ни ташкил этди. Оғир шаклда, ҳаётнинг 2-ҳафтасида мия шиши бўлган болалар сони  $5,7 \pm 3,9\%$  гача сезиларли даражада камайди. Шу билан бирга,

прогрессив вентрикуломегалия ва иккиламчи гидроцефалия билан оғриган болалар сони анча юқори -  $14,3 \pm 5,9\%$ .

Тадқиқотларимизда биз ҳаётнинг биринчи ой охиригача оғир ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқларда тизимли ўзгаришлар динамикасини таҳлил қилдик. Расмда бу вақтга келиб маълум бўлдики кузатилган янги туғилган чақалоқларда нейросонографияда яхшиланиш  $45,7 \pm 8,4\%$  болаларда қайд этилган.

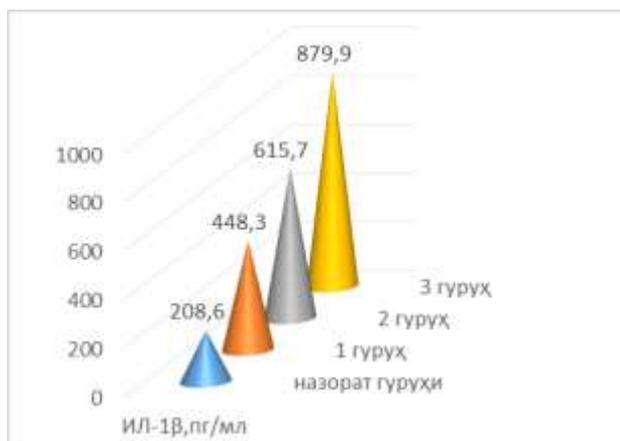
Шундай қилиб, ГИЭ билан туғилган чақалоқларда, оғирлик даражасига қараб, эрта неонатал даврда ва динамикада, ҳамда кеч неонатал даврда, миядаги структуравий ўзгаришларни нейросонографияда баҳолаш, МНТ оғирлик даражасини кучайиши хисобига жароҳатланганлик даражадасини кўрсатиб беради. Мия шикастланишининг турини аниқлаш учун миянинг қоринча тизимининг кенгайишини оғир нейросонографик белгиларнинг динамикасини кузатиш керак.

Диссертациянинг «**Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия патогенезининг иммунологик жихатлари**» деб номланган тўртинчи ГИЭ билан туғилган чақалоқларда цитокинлар таркибини ўрганиш натижалари келтирилган. Иш жараёнида 105 та янги туғилган чақалоқларда иммунологик тадқиқотлар ўтказилди, улардан 75 нафари гипоксик-ишемик энцефалопатия билан оғриган асосий гуруҳдан ва 30 нафар бола назорат гуруҳидан эди. Асосий гуруҳ болалари орасида 25 нафар янги туғилган чақалоқлар ГИЭ 1-даражали (енгил), 27 нафари 2-даражали (ўрта оғирликдаги) ва 23 нафари 3-даражали (оғир) ГИЭ билан касалланган. Назорат гуруҳи 30 та соғлом янги туғилган чақалоқдан иборат эди.

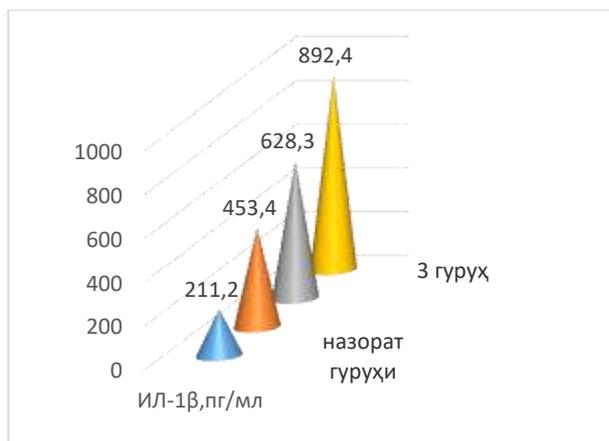
Бизнинг тадқиқотларимиз янги туғилган чақалоқлар гуруҳида 3 даража ГИЭ бўлган гуруҳда 4,2 марта, 2 даража ГИЭ бўлган гуруҳда 2,9 баравар ва 1 даражали гуруҳда киндик қон зардобидида ИЛ-1  $\beta$  концентрациясининг энг сезиларли ўсишини аниқлади. 3 -ГИЭ даражаси 4,2 марта, назорат гуруҳи билан солиштирганда 2,1 марта (3 даража  $879,9 \pm 15,51$  пг/мл, 2-даража  $615,7 \pm 16,93$  пг/мл, 1-даража  $448,3 \pm 23,90$  пг/мл ва  $208,37$  пг/мл)  $\pm$  ( $P < 0,001$ ) (2-расм).

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, ГИЭ 3-даражали болаларда ИЛ-1 $\beta$  миқдори ГИЭ 1-даражасига эга бўлган болаларга нисбатан 1,9 баравар ва ГИЭ 2-даражали болаларга нисбатан 1,4 баравар юқори.

ИЛ-1 $\beta$  таркибини қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ўтказилган ГИЭ нинг оғирлигига қараб, унинг концентрацияси ошади, яъни пастда кўрсатилгандек (3-расм). Шундай қилиб, эрта неонатал даврда веноз қон зардобидидаги ИЛ-1  $\beta$  даражаси назоратдан сезиларли даражада юқори бўлган, шунингдек, барча кузатилган гуруҳларда, айниқса, 3 даражали янги туғилган чақалоқларда киндик қонини ўрганишда, ўртача  $892,4 \pm 21,63$  пг/мл, 2 даражали ГИЭ бўлган гуруҳда -  $628,3 \pm 18,48$  пг/мл, 1 даражали ГИЭ бўлган гуруҳда -  $453,4 \pm 8,64$  пг/мл, назорат гуруҳида эса бу цитокиннинг концентрацияси  $211,2 \pm 5,66$  пг/мл ни ташкил этди.



**2-расм. Янги туғилган чақалоқлар киндик қон зардобида ИЛ-1 β миқдори, пг / мл.**



**3-расм. Янги туғилган чақалоқлар вена қон зардобида ИЛ-1 β миқдори пг / мл.**

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи яллиғланиш реакциясининг муҳим воситачиларидан бири бўлган TNF-α синтез даражасини ўрганиш эди.

Киндик қонидаги таркибдаги TNF-α баҳолашда –бу медиаторнинг даражаси барча ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳларида сезиларли даражада ошганлиги ва 3-даражали ГИЭ бўлган болаларда у назорат гуруҳига қараганда 3,4 баравар юқори эканлиги аниқланди ( $72,8 \pm 2,76$  пг /мл га нисбатан  $21,1 \pm 0,63$  пг/мл,  $P < 0,001$ ). Назоратда, 2-даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқларда - назорат гуруҳига нисбатан 2,7 баравар юқори ( $57,6 \pm 0,72$  пг/мл га нисбатан  $21,1 \pm 0,63$  пг/мл назоратда,  $P < 0,001$ ).), 1-синфдаги болаларда назорат гуруҳига қараганда деярли 1,9 баравар юқори ( $39,7 \pm 1,69$  пг / мл га нисбатан  $21,1 \pm 0,63$  пг / мл,  $P < 0,001$ ).

Маълумотларни таҳлил қилиш TNF-α - эрта неонатал даврда веноз қонда бир хил динамикани кўрсатди, унинг зардобидаги даражаси ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқларда кўтарилди, максимал қиймат 3 даражали гуруҳда ( $76,2 \pm 2,65$  пг / мл,  $23,3 \pm 1,55$  пг / мл га нисбатан,  $P < 0,001$ ). 2-даражали ( $61,5 \pm 3,02$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ) ва 1-даражали ГИЭ ( $41,8 \pm 1,50$  пг/мл) ( $P < 0,001$ .) билан солиштирганда (4-расм)



**4-расм. Янги туғилган чақалоқлар қон зардобида TNF-α миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари, пг/мл.**

Янги туғилган чақалоқларнинг қон зардобидаги яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 концентрацияси даражасининг оғирлигига қараб таҳлил қилинди. Таъкидланишича, ИЛ-10 киндик қони ҳам ГИЭ билан кузатилган янги туғилган чақалоқларнинг барча гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган. Шундай қилиб, 3-даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳида ИЛ-10 даражаси ўртача  $41,3 \pm 1,47$  пг / мл ни, 2-да -  $23,3 \pm 0,85$  пг / мл ни ва 1-да -  $19,7 \pm 0,53$  пг / мл ни ташкил этди. Назорат гуруҳида  $3,2 \pm 0,20$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

Олинган маълумотларнинг таҳлили ҳаётнинг эрта неонатал даврида веноз қондаги ИЛ-10 концентрациясининг озгина ўзгаришини аниқлади. ИЛ-10 нинг юқори миқдори, киндик қонидаги бошланғич таркибга нисбатан, эрта неонатал даврда 3 даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳида қайд этилган -  $49,3 \pm 1,90$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), бу МНТ шикастланишининг оғирлиги ва оғир неврологик натижани кўрсатади.

#### 1-жадвал.

#### Турли оғирлик даражасидаги ГИЭ билан туғилган чақалоқларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорлари ўртасидаги нисбат коэффицентлари.

коэффитциентлар	Назорат гуруҳ (n=39)	енгил даражаси (n=26)	Ўртача даража (n=27)	оғир даража (n=36)
ИЛ-1β / ИЛ-10	60.0	40.1	32.0	18.1
TNF-α / ИЛ-10	6.7	3.7	3.1	1.5

ГИЭ 2-даражали янги туғилган чақалоқлар гуруҳида эрта неонатал даврда ИЛ-10 концентрацияси туғилишдаги бошланғич қийматларга ( $19,6 \pm 0,92$  пг / мл) нисбатан деярли 1,2 баравар камайди ( $P < 0,001$ ). 1-даражали ГИЕ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳида ИЛ-10 даражаси ҳам бошланғич кўрсаткичларга нисбатан 1,7 баравар камайган ва ўртача  $11,3 \pm 0,60$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) ни ташкил этган.

Биз яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқариш ўртасидаги нисбат коэффицентларини таҳлил қилдик. Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, касалликнинг оғирлиги ошгани сайин, бу коэффицентларнинг назоратга нисбатан сезиларли даражада камайиши кузатилади (1-жадвал).

Шундай қилиб, енгил даражадаги оғирлик даражаси бўлган болаларда ИЛ-1β / ИЛ-10 коэффиенти қиймати 1,5 баравар, ўртача даражада - 1,9 баравар, оғир даражада - 3,3 баравар назоратга нисбатан камайдди. TNF-α / ИЛ-10 коэффиенти қиймати енгил даражада - 1,8 марта, ўртача - оғир - 2,1 баравар, оғир - 4,5 баравар ортиши билан сезиларли даражада камайдди. Олинган маълумотлар ГИЭ билан янги туғилган чақалоқларда яллиғланишга олиб келувчи ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқаришда аниқ номутаносибликни кўрсатади, айниқса хавф

кўрсаткичлари сифатида ишлатилиши мумкин бўлган ўртача ва оғир оғирликда. Шундай қилиб, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10>1,9 марта ва TNF- $\alpha$  /ИЛ-10>2,1 марта концентрацияси ўртасидаги нисбатнинг пасайиши цитокин мувозанатининг бузилишидан далолат беради. ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10>3,3 ва TNF- $\alpha$  /ИЛ-10>4,5 коэффициентларини қийматларини камайтиши, 3 марта ва марта, критик деб ҳисоблаш керак. Ушбу коэффициентлар ГИЭ билан туғилган чақалоқларнинг аҳволи ёмонлашиши учун прогностик мезон сифатида ишлатилиши мумкин.

Биз гипоксик-ишемик энцефалопатия билан ўзбек миллатига мансуб янги туғилган чақалоқларни иммунодиагностика қилиш бўйича электрон дастур ишлаб чиқдик. Ушбу дастурга баъзи иммунологик кўрсаткичлар, яъни яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-1 ва TNF- $\alpha$ ) киргизганимизда, улар янги туғилган чақалоқларда гипоксико-ишемик энцефалопатиянинг оғирлик даражасини аниқлаб беради.

Электрон иммунодиагностикаси бўйича ишлаб чиқилган дастур кейинчалик даволаш-диагностика тадбирлари мажмуасида ушбу патологиянинг ривожланишининг прогностик мезони сифатида, шунингдек, ўзбек аҳолисининг янги туғилган болаларида ижобий натижаларни даволаш ва олдини олиш тактикасида қўлланилиши мумкин.

Ушбу дастур тиббиётда, яъни неонатология ва педиатрияда кенг қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг молекуляр генетик жиҳатлари**» деб номланган бешинчи бобда янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия билан оғирлик даражасига қараб генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган. ИЛ-1 rs 16944 генотиплаш 1-гуруҳдаги 31 нафар болада ўтказилди. Енгил ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқларда аллел С ва СС генотипининг частотаси бироз камроқ (мос равишда) 66,13% ва 45,16% назорат гуруҳига қараганда (74,24% ва 56,06%). Енгил ГИЭ бўлган болаларда Т аллели ва СТ ва ТТ генотипларининг пайдо бўлиш частотаси (33,87%, 41,94% ва 12,90%) назорат гуруҳига (25,76%, 36,36% ва 7,58%) нисбатан бир оз юқори эди. Бироқ, аллеллар ва генотипларнинг тарқалишида сезиларли фарқлар йўқ эди, шунингдек, аҳамиятлилиқ тенденцияси ҳам йўқ эди.

Бундан ташқари, ИЛ-10 G-1082A (rs1800896) аллеллари ва генотипларининг тарқалишини 1-даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳидаги ва назоратдаги беморларда қиёсий ўрганишда сезиларли фарқлар топилмади ва барча РР қийматлари. 1,0 га яқин эди. АА ИЛ-10 G-1082A (rs1800896) генотипи OR=2,167га эга бўлишига қарамай, бу генотип ҳақиқий аҳамиятга эга бўлмади.

1-даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳида ва назоратда TNF- $\alpha$  -308G/A гени полиморф маркерларининг аллеллари ва генотиплари частоталарининг тарқалишини қиёсий ўрганиш ҳам статистик

жиҳатдан сезиларли ўсишни кўрсатмади. назорат гуруҳига нисбатан содир бўлиш частотаси. Бироқ, аллел энгил ГИЕ бўлган янги туғилган чақалоқларда G ва GG генотиби назорат гуруҳига (91,58% ва 83,16%) қараганда бироз камроқ (88,71% ва 77,42%) бўлган. Энгил ГИЕ бўлган болаларда GA генотиби назорат гуруҳига (16,84%) қараганда бир оз кўпроқ (22,58%) эди.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар ИЛ-1 rs16944, ИЛ-10 G-1082A rs1800896, -308(G/A) TNF- $\alpha$  rs1800629 полиморфизмларининг аллел вариантлари ва генотиплари патологиянинг ривожланишига мойил бўлишига ёрдам бермаслигини тасдиқлайди. янги туғилган чақалоқларда ГИЭ 1-даражали янги туғилган чақалоқлар гуруҳи.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида гуруҳда ИЛ-1 rs16944 генотиплаш амалга оширилди. 37 да 2-даражали ГИЭ (ўртача оғирлик) бўлган янги туғилган чақалоқлар ва назорат гуруҳи билан таққослаганда олинган натижаларнинг қиёсий таҳлили ўтказилди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, аллеллар ва генотипларнинг тарқалишида сезиларли фарқлар йўқ, шунингдек, 1-даражали ГИЭ бўлган янги туғилган чақалоқлар гуруҳида бўлгани каби, аҳамиятлилик тендентсияси ҳам йўқ.

Бундан ташқари, ИЛ-10G-1082A (rs1800896) ва TNF- $\alpha$  -308 G/A аллеллари ва генотипларининг тарқалишини ўрганишда 37 та янги туғилган чақалоқлар гуруҳида 2-даражали (ўртача) ва назоратда, бўлган гуруҳдаги каби сезиларли фарқлар топилмади.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар ИЛ-1 полиморфизмларининг аллел вариантлари ва генотиплари ИЛ-1 rs16944, -308(G/A) TNF- $\alpha$  rs1800629 гуруҳда патологиянинг ривожланишига мойил бўлишига ёрдам бермаслигини тасдиқлайди. 37 та 2-даражали ГИЭ (ўртача оғирлик) бўлган янги туғилган чақалоқлар, ИЛ-10G-1082A rs1800896 генининг полиморфизми ушбу патологиянинг ривожланишига ҳам ҳимоя, ҳам мойиллик ҳиссасини қўшди.

Генетика тадқиқотининг навбатдаги босқичи ГИЭ (оғир) даражали янги туғилган чақалоқлар гуруҳида (№-44) ИЛ-1 rs16944 генотипини аниқлаш эди. Биз T аллели беморлар гуруҳида 44,32% да, ОИН=2.294 билан назорат гуруҳидаги 25,76% да топилганлигини аниқладик (95% СИ):1,293>2,294> 4,071 ва  $\chi^2=8,204$  ( $p=0,00418$ ).

ИЛ-1-511T/C гомозиготали TT генотиби энг юқори аҳамиятга эга бўлиб, ИН=5.116 га кўра, энг юқори қийматга эга ИН (95% СИ) предиспозитсия қилувчи генотип сифатида қайд этилган:1,672> 5,116> 15,654 ва юқори даражадаги ишонч билан  $\chi^2=9,311$  ( $p=0,002278$ ). CC ва CT генотиплари учун ҳақиқий аҳамият топилмади, C аллели ҳақиқий аҳамиятга эришган бўлса-да, бу намунанинг кенгайиши билан CC генотиби ҳақиқий қийматларга эришишини кўрсатади.

ИЛ-10 G-1082A (rs1800896) аллеллари ва генотипларининг тарқалишини ўрганишда янги туғилган чақалоқларда ГИЭ 3 даража (оғир) ва назоратларда сезиларли даражада сезиларли фарқлар аниқланди. GG

генотипининг пайдо бўлиш частотасида, беморлар гуруҳида 18,18% ва популятсия назоратида 34,85%, ИН (95% ИО):  $0,162 > 0,406 > 1,018$  ва  $\chi^2 \geq 3,815$  ( $P=0,050785$ ). Ўз навбатида, GA генотиби беморлар гуруҳида ИН қийматлари (95% ИО):  $1,029 > 2,571 > 6,424$  ва  $\chi^2 \geq 4,231$  ( $P=0,039697$ ) бўлган назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кенг тарқалган бўлиб, бу мойиллик маркери бўлган.

Назорат гуруҳи билан солиштирганда ГИЭ 3-даражали (оғир) туғилган чақалоқларда TNF- $\alpha$  --308 G /A генининг полиморф белгиларининг аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланишини ўрганганда A аллелининг частотасига нисбатан сезиларли даражада ошиши аниқланди (19.32% ва 8.42% мос равишда;  $\chi^2_{ки}=2.604$ ; 95% ИО:  $1,247 > 2,604 > 5,438$ ;  $\chi^2=6,827$  ( $P=0,008979$ )). Ҳолбуки ўрганилаётган полиморфизмнинг G аллели назорат гуруҳига қараганда камроқ тарқалган ва аниқ ҳимоя қийматига эга эди (мос равишда 80,68% ва 91,58%; ИН =0,384; 95% ИО:  $0,184 > 0,384 > 0,802$ ;  $\chi^2=6,827$  ( $p=0,008979$ )).

Бундан ташқари, GG генотиби учун TNF- $\alpha$  -308 G /A генотипларининг қиёсий таҳлили беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади (61.36% ва 83.16% мос равишда %; ИН=0,322; 95% ИО:  $0,143 > 0,322 > 0,723$ ;  $\chi^2=7,89$  ( $p=0,004972$ )). Гетерозиготли GA генотипини таҳлил қилиш беморларда ва назорат гуруҳида пайдо бўлиш частотаси ўртасидаги фарқни аниқлади (38.64% ва 16.84% мос равишда %; ИН=3,109; 95% ИО:  $1,382 > 3,109 > 6,992$ ;  $\chi^2=7,89$  ( $p=0,004972$ )).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар янги туғилган чақалоқларда 3-даражали (оғир) ГИЭ ривожланишида ИЛ-1-511Т/СТ ва Т/Т полиморфизмлари муҳим рол ўйнашини тасдиқлайди (1-жадвал).

Шунингдек, A ва G /A -308(G /A) TNF- $\alpha$  нинг аллел варианты янги туғилган чақалоқларда 3-даражали (оғир) ГИЭ ривожланишига мойил бўлишига ёрдам беради. ва ўрганилаётган патологиянинг ривожланишининг прогностик омилларидан бири бўлиб, ГГ генотиби эса ҳимоя қилади. (rs1800896) аллеллари ва генотипларини кўрсатди.

ИЛ-10 G -1082A оғир ГИЭ билан туғилган чақалоқларда GA генотиби касаллик келиб чиқишида аҳамиятга эга, GG генотиби эса касалликка резистент белгиси бўлган. Олинган маълумотлар ГИЭ патологиясининг ривожланишида ўрганилаётган полиморфизмларнинг шубҳасиз роли ва иштирокини кўрсатади ва патологик жараённинг оғирлигига қараб тарқалиш табиатида маълум хусусиятларга эга.

**Янги туғилган чақалоқларда ГИЭ билан мойиллик ва қаршилиқнинг генетик белгиларининг оғирлигига қараб қиёсий хусусиятлари**

	Умумий гуруҳ, n=112		1- гуруҳ ГИЭ билан янги туғилган чақалоқлар 1- даражали (n -31)		2-гуруҳ ГИЭ билан янги туғилган чақалоқлар 2-даражали (n -37)		3-гуруҳ ГИЭ билан янги туғилган чақалоқлар 3-даражали (n -37)	
	Мойиллик белгилари	қаршилиқ белгилари	Мойиллик белгилари	қаршилиқ белгилари	Мойиллик белгилари	қаршилиқ белгилари	Мойиллик белгилари	қаршилиқ белгилари
ИЛ-1 - 511Т/С	Т, Т/Т	С	-	-	-	-	Т, Т/Т	С
ИЛ-10 -1082 G/A	-	-	-	-			G/A	G/G
TNF- $\alpha$ 308G/A	A, G/A	G, G/G	-	-	-	-	A, G/A	G, G/G

### ХУЛОСА

1. Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишида энг катта прогностик аҳамиятга эга бўлган хавф омиллари эклампсия (ГИЭ 1, 2, 3 даражалари учун мос равишда ИН = 8,3; 20,3; 44,9), аборт бўлиш таҳдиди (ИН=8,0; 17,4; 61,9), фетоплацентар етишмовчилик (ИН=7,0; 17,4; 44,0), анемия (ИН=2,0; 9,0; 38, 2), COVID-19 (ИН=6,0; 18,6; 27,8) эканлиги аниқланди. Шу билан бирга, перинатал хавф омиллари ва онанинг касалланиши 3-даражали ГИЭ ривожланишига энг юқори имкониятни беради.

2. Ўткир даврда ГИЭ билан туғилган чақалоқларда 1, 2, 3 даражаларда умумий суниш синдроми устунлик қилиши аниқланди: 53,0%, 75,0%, 94,3%. Оғир даражали ГИЭ билан туғилган чақалоқларнинг 25,7% талваса синдроми, 20,0% - гипертоник-гидроцефалик синдром, 25,7% -ҚИҚ, 40,0% - мия шиши, 20,0% - вентрикуломегалия бор. Ҳаётнинг 2-ҳафтаси охирига келиб миядаги тизимли ўзгаришлар динамикасининг яхшиланиши 1-даражали ГИЭ билан (71,8%), 2-даражада - ярмида (50,0%), 3-даражали оғир даражада - фақат янги туғилган чақалоқларнинг учдан бирида (31,4%) аниқланади.

3. Турли оғирликдаги ГИЭ билан оғирган янги туғилган чақалоқларда киндик ва веноз қондаги яллиғланишга хос цитокинлар ИЛ-1 $\beta$  ва TNF- $\alpha$  миқдори соғлом янги туғилган чақалоқларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (P<0,05-0,001), бу юқори яллиғланиш фаоллигини

акс эттиради, нейрозарарланишга ёрдам беради ва перинатал МНТ зарарланганда прогностик аҳамиятга эгадир. Шу билан бирга, ГИЭ да МНТ зарарланиш даражаси қанчалик аниқ бўлса, қон зардобида IL-1 $\beta$  ва TNF- $\alpha$  даражаси шунчалик юқори бўлади.

4. Аниқланишича, оғир ГИЭ билан туғилган чақалоқларда эрта неонатал даврда киндик қони таркибига нисбатан веноз қонида ИЛ-10 нинг миқдори энг юқорилиги (49,3 пг/мл) аниқланган ва соғлом болаларга қараганда 14,1 баравар юқори бўлган бўлиб, бу МНТ шикастланишининг оғирлиги ва салбий неврологик натижани билдиради. Ўртача ва енгил даражадаги ГИЭ билан билан туғилган чақалоқларда эрта неонатал даврда веноз қонида ИЛ-10 концентрацияси киндик қонига нисбатан (23,3 пг/мл ва 19,75 пг/мл) мос равишда 19,5 пг/мл ва 11,2 пг/мл га камайган, бу ижобий натижани билдиради.

5. Шу нарса аниқланди-ки, янги туғилган чақалоқларда оғир мия ишемиясининг ривожланишида ИЛ-1-511Т/С Т ва Т/Т полиморфизмлари муҳим рол ўйнайди. Аллелик вариант А ва G/A -308(G /A) TNF- $\alpha$  ҳам янги туғилган чақалоқларда оғир ГИЭ га мойил бўлишига ҳисса қўшади ва шунингдек, GG генотипи ҳимояланган бўлса, ўрганилаётган патологиянинг ривожланишининг резистентлик омилларидан омилларидан биридир.

6. ИЛ-10 G-1082A (rs1800896) аллеллари ва генотипларининг тарқалишини ўрганиш кўрсатдики, оғир ГИЭ билан туғилган чақалоқларда GA генотипи касаллик келиб чиқишида аҳамиятга эга эди, GG генотипи эса касалликка резистентлик белгиси бўлган. Олинган маълумотлар ГИЭ патологиясининг ривожланишида ўрганилаётган полиморфизмларнинг шубҳасиз роли ва иштирокини кўрсатади ва патологик жараённинг оғирлигига қараб тарқалиш табиатида маълум хусусиятларга эга.

7. Ўзбек миллатига мансуб янги туғилган чақалоқларида гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишига мойиллиги ва чидамлилигида аниқланган ИЛ-1, TNF- $\alpha$  ва ИЛ-10 цитокинларининг генетик маркерлари ва ГИЭ оғирлик даражасини иммунташхислаш бўйича ишлаб чиқилган электрон дастуридан ташхислаш-даволаш тадбирлари мажмуасида ушбу патология ривожланишининг прогностик мезонлари сифатида фойдаланиш мумкин.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01  
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

---

**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**ХОДЖИМЕТОВА ШАХНОЗА ХАСАНОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ  
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У  
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

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

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

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib1795.**

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научные руководители:**

**Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Рахманкулова Зухра Жандаровна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
доктор медицинских наук, доцент

**Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:**

**Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека. (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30; e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за \_\_\_\_\_). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года)

**Т.У.Арипова**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор, академик

**А.А.Суяров**

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

**А.А. Исмаилова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы проблема ишемического поражения головного мозга у новорожденных остается актуальной во всех странах мира. В настоящее время, несмотря на достижения в области диагностики и лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии и проведения организационных и лечебных мероприятий, ее встречаемость остается на высоком уровне. Сегодня, по данным ВОЗ, «...примерно 20% детей страдают нервно-психическими заболеваниями, причиной которых в 65-80% случаев являются перинатальные поражения головного мозга»<sup>3</sup> Следует отметить, ишемическое поражение головного мозга приводит к высокой смертности, к развитию в раннем детском возрасте, дисфункции головного мозга, детского церебрального паралича, эпилепсии, что обуславливает необходимость ранней диагностики, прогнозирования последствий, разработку лечебных мероприятий и их внедрение в практическую медицину.

Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на определение клинко-иммуногенетических аспектов возникновения и развития ишемического поражения головного мозга у детей, особенно у новорожденных, и совершенствование лечебных мероприятий. В связи с этим определение факторов риска возникновения и развития ишемического поражения головного мозга у новорожденных, определение состояния биохимических и иммунологических показателей при заболевании, определение важных иммуногенетических маркеров патологии, определение механизмов клинического течения тяжелые проявления остаются приоритетными направлениями научных исследований. Кроме того, ранняя диагностика риска формирования ГИЭ, разработка тактики ведения, а также определение необходимых мер профилактики является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области.

В рамках комплексных мер по совершенствованию системы здравоохранения в нашей стране, включающих раннюю диагностику и снижение осложнений заболеваний у новорожденных, «...повысить эффективность, качественно и популярно медицинскую помощь, оказываемую населению в нашей стране, а также внедрить высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, путем создания патронажной службы, для поддержки здорового образа жизни, профилактики и эффективной диагностики заболеваний»<sup>4</sup> В связи с чем, необходимо определить клинические, иммуногенетические особенности развития гипоксически-ишемической

---

<sup>3</sup> Всемирная организация здравоохранения: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail> (01.12.2020)

<sup>4</sup> 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.

энцефалопатии у новорожденных детей и разработать новые дифференциальные подходы к профилактике, диагностике и лечению.

Данное диссертационное исследование проведено в рамках исполнения задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и № ПП-6610 от 12 ноября 2020 года «Внедрение полностью новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и о мерах по дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», ПУ-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременных женщин и детей» и от 12 ноября 2020 г. ПУ-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской помощи». профилактическая работа» и другие нормативные правовые документы, относящиеся к данной деятельности.

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

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день изучено множество патогенетических механизмов развития ГИЭ, которые в конечном счете приводят к отеку и гибели нейронов головного мозга. Значимая роль принадлежит исследованию про- и противовоспалительных цитокинов, высвобождаемых в центральной нервной системе микроглией (Панечка А.С., Панова М.С., 2020; Шейбак Л.Н., 2015). Они представляют собой универсальную регуляторную систему медиаторов, контролирующую процессы пролиферации и дифференцировки клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма (Князева А.С., 2015; Панченко А.С., Панова М.С., 2019). Так, согласно исследованиям многих зарубежных авторов значительное увеличение содержания некоторых интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , а также их дисбаланс с противовоспалительными цитокинами коррелирует с тяжестью ишемического повреждения головного мозга и предопределяет неблагоприятный неврологический исход у детей (Sävman K, Blennow M., Hagberg H., 2007, Tabakman R, Lecht .S, Sephanova .S., 2004; Ешмоллов С. Н., Ситников И. Г., Мельникова И. М., 2018). Высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  у детей с церебральной ишемией говорит о его местном высвобождении в головном мозге после первоначального гипоксического повреждения и играет большую роль в продолжающемся нейрповреждении (Gabriel ML, Braga F.V., Cardoso M.R., 2016).

На современном этапе развития науки все большие обороты набирает изучение генов, контролирующих активность цитокинов. Данное перспективное направление раскроет больше звеньев в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии и позволит выявить предрасположенность к заболеванию на ранних сроках, что даст возможность прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения и индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество полиморфных участков в одном гене может достигать нескольких десятков (Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., 2016). Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о тесной ассоциации полиморфизмов генов с разнообразной патологией, в том числе с поражением ЦНС и могут использоваться как маркеры в диагностике заболеваний, что требует дальнейшего изучения ( Wu YW, Croen LA, Torres AR, 2009).

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Института иммунологии и геномики человека в рамках научного исследовательского проекта « Роль цитокинов в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных детей » и « Изучение особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-10 и TNF $\alpha$  у недоношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией » (2021-2022 гг.).

**Цель исследования** изучить клинико-иммунологические и молекулярно-генетические аспекты развития гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных

**Задачи исследования:**

изучить приоритетные факторы риска, клинические и нейровизуализирующие особенности ГИЭ у новорожденных детей в зависимости от степени тяжести;

оценить роль провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в патогенезе ГИЭ у новорожденных детей;

выявить генетические полиморфизмы цитокинов у новорожденных детей с ГИЭ (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-10) и их значение в развитии ГИЭ у новорожденных детей;

разработать компьютерную программу для иммунодиагностики ГИЭ различной степени тяжести у новорожденных детей.

**Объектом исследования** явились 215 матерей и их новорожденные дети, из них 120 новорожденных с ГИЭ и 95 практически здоровых новорожденных детей находящихся в ГДКБ №5 и ГПЦ №1, с 2020-2022 гг.

**Предметом исследования** явились пуповинная кровь и сыворотка периферической крови новорожденных ГИЭ и практически здоровых новорожденных детей для иммунологических и генетических исследований.

**Методы исследования.** В диссертации использовались общие клинические, инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетическое и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определена безусловная связь в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии 3 степени у новорожденных с перинатальными факторами риска (эклампсия, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, предлежание плаценты, обвитие пуповиной) и заболеваниями матери (анемия, TORCH-инфекция, COVID-19);

впервые доказано, что в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии преобладает синдром общего угнетения, а появление судорожного синдрома, гипертензионно-гидроцефального синдрома, отека мозга, вентрикуломегалии при тяжелой степени является неблагоприятным прогностическим фактором;

впервые доказано, что количество провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-10) в пуповинной и венозной крови новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией по сравнению со здоровыми детьми достоверно выше прямо пропорционально нарастанию воспалительной активности и развитию нейроповреждений;

впервые доказано, что у новорожденных сочетание аллелей и генотипов IL-1-511T/C T и T/T и TNF- $\alpha$  -308(G/A) A и G/A является неблагоприятным прогностическим фактором в развитии тяжелых ишемических поражений головного мозга, однако, сочетание аллеля C этих генов с генотипом GG является одним из факторов устойчивости к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии;

впервые установлено, что в распределении полиморфных аллелей и генотипов гена IL-10 G-1082A (rs1800896) при гипоксически-ишемической энцефалопатии, повышение генотипа GA безусловно связано с развитием тяжелой степени заболевания, а генотипа GG, наоборот, с развитием резистентности к заболеванию.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

доказано, что важную роль в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных играют перинатальные факторы риска и заболевания матери;

установлены параметры про- и противовоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-10) цитокинов у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией;

обоснована необходимость выявления генетических полиморфизмов цитокинов IL-1 $\beta$  511T/C TNF- $\alpha$  308(G/A) и IL-10 G-1082A при развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных;

разработана компьютерная программа иммунодиагностики степени тяжести ГИЭ у новорожденных детей.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, в соответствии теоретических данных полученным результатам, с методологической точностью исследований, адекватностью количества пациентов, основанным на клинических, генетических, иммунологических, инструментальных и статистических методах исследования, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных непосредственно сказывается высокий уровень про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-10) в пуповинной и венозной крови, что отражает высокую воспалительную активность, что способствующую нейроразрушению, полиморфные аллели и генотипы IL-1-511T/C T и T/T, TNF- $\alpha$ -308(G/A) A и G/A IL-10 G-1082A (rs1800896) GA являются неблагоприятным прогностическим фактором развития тяжелой ишемии головного мозга, однако, доказано, что сочетание генов C, аллеля G и генотипа GG является одним из факторов резистентности к развитию патологии ГИЭ, что позволяет выявить новые аспекты молекулярно-генетических основ и патогенеза заболевания

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что доказана прогностическая значимость перинатальных факторов риска и заболеваний матери в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, на основании определения количества про- и противовоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-10) цитокинов, при различной степени тяжести патологии разработана компьютерная программа иммунодиагностики, которая позволит предотвратить осложнения заболевания.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по молекулярно-генетическим аспектам развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных:

утверждены методические рекомендации «Прогностические факторы риска в формировании гипоксически-ишемической энцефалопатии

различной степени тяжести у недоношенных детей», разработанные на основе прогнозирования формирования гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/195 от 26 апреля 2022 года). Внедрение научных результатов послужило ранней диагностике и профилактике риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных;

полученные научные результаты по молекулярно-генетическим аспектам развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Республиканского перинатального центра и Перинатального центра Бухарской области (заключение Министерства здравоохранения №08-37849 от 29 ноября 2022 г.). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило снизить риск развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных на основании иммуногенетических показателей, усовершенствовать тактику ранней диагностики и профилактики, уменьшить осложнения и добиться экономической эффективности

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были представлены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них: 8 журнальных статей, в том числе 6 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пять глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 114 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современный взгляд на развитие гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей (обзор литературы)»** диссертации приводится обзор литературы. В литературном обзоре диссертации, по данным отечественной и зарубежной литературы, освещены современные представления о ГИЭ у новорожденных детей, о роли про- и противовоспалительных цитокинов в развитии ГИЭ и генетического полиморфизма генов, кодирующих их продукцию.

Во второй главе **«Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования»** диссертации представлены материал и методы исследования. Клинические исследования были проведены в отделениях патологии новорожденных на базе 5-й городской детской больницы и в Городском Перинатальном Центре №1. Иммунологические и генетические исследования проводились в институте Иммунологии и геномики человека АНРУз.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 215 матерей и 4564 и их новорожденные, которые были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу были включены 120 недоношенных новорожденных детей с основным клиническим диагнозом «энцефалопатия новорожденных гипоксически-ишемического генеза» (МКБ-10:Р 91.0). В работе использована классификация Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat, 1976. В зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС новорожденные были разделены на 3 группы: 1-группа (n-39) – новорожденные с ГИЭ 1-й степени (легкой); 2-группа (n-37) – новорожденные с ГИЭ 2-й степени (средней тяжести); 3-группа (n-44) – новорожденные с ГИЭ 3-й степени (тяжелой).

Группу контроля составили 95 практически здоровых новорожденных ребенка, родившихся от матерей с благополучно протекавшей беременностью, с нормальной оценкой по шкале Апгар при рождении, не имевшие внутриутробную гипоксию, с физиологическим течением раннего периода адаптации.

Учитывая тот факт, что гестационный возраст, отражающий степень зрелости ребенка, влияет на морфологические особенности, локализацию

повреждений головного мозга, на характер патологических состояний в неонатальном периоде, нами был проведен анализ гестационного возраста наблюдаемых новорожденных детей. Так, средний гестационный возраст новорожденных в 1-й группе составил -  $36,0 \pm 0,2$ , во 2-й -  $35,5 \pm 0,3$  и в 3-й  $34,3 \pm 0,2$  недель.

В основной группе наиболее высокие оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни были у новорожденных детей с 1-й степенью ГИЭ и составили  $6,0 \pm 0,2$  балла, на 5-й минуте жизни  $7,3 \pm 0,1$  балла, в 2-й группе эти показатели были несколько ниже -  $5,8 \pm 0,1$  и  $6,7 \pm 0,2$ . Самые низкие оценки по шкале Апгар были выявлены у детей с ГИЭ 3-степени -  $3,7 \pm 0,3$  на 1-й минуте и  $5,2 \pm 0,3$  на 5-й минуте, тогда как в контроле  $7,7 \pm 0,1$  и  $8,7 \pm 0,1$ . При анализе физического развития наблюдаемых детей было выявлено, что средняя масса тела при рождении у детей 1-й группы была несколько больше ( $2306,1 \pm 36,2$  гр.), чем во 2-й ( $2233,7 \pm 54,6$  гр.) и 3-й ( $2025,9 \pm 103,4$  гр.) группе, хотя достоверных различий не выявлено. Средние показатели длины тела у новорожденных детей 2-й и 3-й группы были практически одинаковы. Полученные данные свидетельствуют о том, что по-своему гестационному возрасту, по данным физического развития, наблюдаемые недоношенные новорожденные не имели существенных различий, что позволяет считать данные группы детей сопоставимыми в ходе анализа дальнейших исследований.

С целью проведения клиничко-анамнестических исследований были проанализированы истории родов, истории развития новорожденных, истории болезни новорожденных. Изучено состояние здоровья матерей, проведен анализ их акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов. Клиническое наблюдение за новорожденными детьми проводилось в динамике, в течение всего неонатального периода. Проведен осмотр органов по системам, обследован неврологический статус с оценкой физиологических и патологических рефлексов.

Объектом иммунологического исследования была пуповинная и венозная 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. Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунорегуляции в институте Иммунология и геномика человека АН РУз (заведующий лабораторией д.м.н., проф. Камалов З.С.).

Объектом генетического исследования была венозная кровь новорожденных детей с ГИЭ различной степени тяжести. 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. Генетические исследования проводились в институте

Иммунологии и геномики человека АН РУз в отделе клеточной терапии (с.н.с., д.м.н. Рузибакиева М.Р.).

Нейросонография (НСГ) и УЗИ органов брюшной полости проводилась в 5-й городской детской больнице при консультировании врачом Салиховой З.Х. Исследования выполнялись в режиме реального времени методом чрезростничкового ультразвукового сканирования головного мозга по стандартным сечениям во фронтальной и сагиттальной плоскостях на аппарате SONOSCOPE SSI – 6000 с использованием конвексного датчика 5-7 МГц, линейного датчика 5-10 МГц и секторного датчика 3-5 МГц.

Результаты полученных данных подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием статистических функций, критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Для анализа таблиц сопряженности, содержащих сведения о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска был использован критерий  $\chi^2$  Пирсона и отношение шансов (OR) (Cornfield J.A., 1951) с расчётом 95% доверительного интервала (CI).

В третьей главе **«Перинатальные факторы риска и особенности течения ГИЭ у недоношенных новорожденных детей»** диссертации проведен анализ акушерского анамнеза матерей, антенатальных факторов риска у новорожденных с ГИЭ различной степени тяжести. Обследованные новорожденные чаще рождались от матерей с отягощенным акушерским анамнезом. Средний возраст матерей составил в 1-й группе  $25,6 \pm 0,7$  лет, во 2-й  $29,6 \pm 0,8$  лет, в 3-й –  $32,3 \pm 1,2$  год, в контрольной группе -  $20,1 \pm 0,3$  лет. В структуре заболеваемости матерей было выявлено, что хроническими соматическими заболеваниями в 1-й группе страдали  $18,0 \pm 6,1\%$  женщин, во 2-й группе  $39,3 \pm 8,1\%$ , в 3-й группе –  $51,4 \pm 8,4\%$ . В ходе работы нами были проанализированы факторы риска у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от степени тяжести. Среди осложнений беременности и родов наибольшее значение для формирования ГИЭ 1 степени имели такие факторы риска, как эклампсия (ОШ=8,3; 95% ДИ 3,0; 26,1;  $P < 0,001$ ), угроза прерывания беременности (ОШ=8,0; 95% ДИ 2,3; 24,0;  $P < 0,001$ ), фетоплацентарная недостаточность (ОШ=7,0; 95% ДИ 2,2; 21,1;  $P < 0,001$ ), маловодие (ОШ=5,0; 95% ДИ 1,2; 18,0;  $P < 0,01$ ).

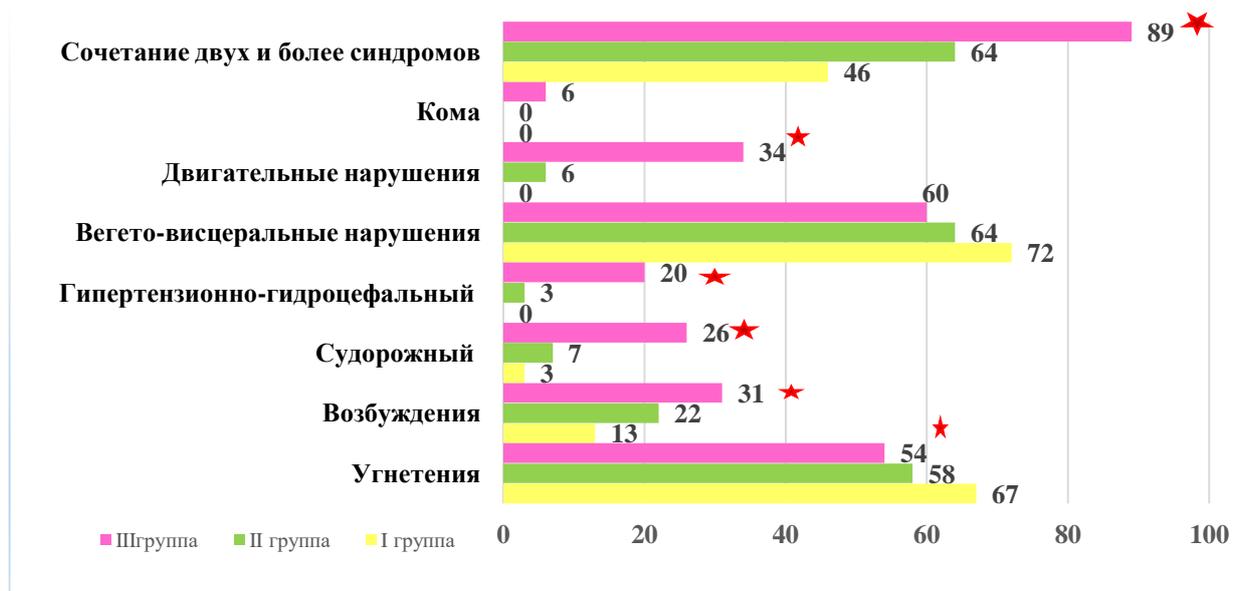
Среди заболеваний матери наибольшее значение для развития ГИЭ 1 степени имели ОРВИ (ОШ=5,0; 95% ДИ 1,0; 4,1;  $P < 0,001$ ). В этой группе сочетание нескольких факторов риска было выявлено у  $58,9 \pm 1,3\%$  матерей.

Проведенный анализ факторов риска для формирования ГИЭ 2 степени тяжести выявил, что все проанализированные 18 факторов риска были достоверными, причем 12 из них имели высокую степень достоверности ( $P < 0,001$ ). Наибольший риск среди осложнений

беременности и родов оказывали такие факторы, как эклампсия, которая увеличивала шанс развития ГИЭ 2 степени сразу в 20,3 раза (ОШ=20,3; 95% ДИ 5,9; 69,6;  $P<0,001$ ), угроза прерывания беременности и фетоплацентарная недостаточность в 17,4 раза (ОШ=17,1; 95% ДИ 5,2; 58,4;  $P<0,001$ ), преждевременная отслойка плаценты в 14,5 (ОШ=14,5; 95% ДИ 1,8; 12,0;  $P<0,001$ ), обвитие пуповины в 10,2 раза (ОШ=10,2; 95% ДИ 2,1 ; 49,3;  $P<0,001$ ). Среди перенесенных заболеваний матери наиболее высокими были риски при анемии, которая увеличивала шанс развития ГИЭ 2 степени в 9,0 раза (ОШ=9,0; 95% ДИ 2,6; 3,1;  $P<0,001$ ), ОРВИ (ОШ=8,3; 95% ДИ 2,8; 24,3;  $P<0,001$ ), TORCH-инфекции (ОШ=8,3; 95% ДИ 1,7; 40,9;  $P<0,001$ ) COVID-19, после которого шанс риска увеличивался в 18,6 раза (ОШ=18,6; 95% ДИ 2,3; 152,7;  $P<0,001$ ). Сочетанные факторы риска у матерей этой группы встречались в  $75,0\pm 1,2\%$  случаев.

Далее нами был проведен анализ факторов риска в развитии ГИЭ 3 степени. При анализе факторов риска оказалось, что из 18 факторов 16 имели высокую степень достоверности. Среди факторов, оказывающих наибольший риск развития у новорожденных ГИЭ 3 степени, были угроза прерывания беременности, которая увеличивала шанс в 61,9 раза (ОШ=61,9; 95% ДИ 13,5; 28,2;  $P<0,001$ ), эклампсия и ФПН (ОШ=44,9; 95% ДИ 10,9; 183,9;  $P<0,001$ ), преждевременная отслойка плаценты (ОШ=19,5; 95% ДИ 2,3; 159,9;  $P<0,001$ ), загрязненные и мутные околоплодные воды (ОШ=16,3; 95% ДИ 4,6; 57,7;  $P<0,001$ ), маловодие (ОШ=15,5; 95% ДИ 3,9; 60,7;  $P<0,001$ ) и обвитие пуповины (ОШ=13,5; 95% ДИ 2,7; 65,1;  $P<0,001$ ). Среди перенесенных заболеваний матери наибольшие риски на развитие у новорожденных ГИЭ 3 степени оказывали анемия, которая увеличивала шанс в 38,2 раз (ОШ=38,2; 95% ДИ 4,7; 312,0;  $P<0,001$ ), COVID-19 в 27,8 раз (ОШ=13,9; 95% ДИ 3,4; 216,4;  $P<0,001$ ). Наличие TORCH-инфекций у матери увеличивало шанс развития ГИЭ 3 степени в 16,9 раз (ОШ=16,9; 95% ДИ 3,5; 81,8;  $P<0,001$ ), гинекологические заболевания в 15,1 раза (ОШ=15,1; 95% ДИ 1,8; 125,2;  $P<0,001$ ). Вместе с тем, нами было выявлено, что практически у всех женщин, родивших недоношенных детей с ГИЭ 3-й степени – у  $97,1\pm 5,3\%$ , имело место одновременное сочетание сразу нескольких факторов риска.

Также в этой главе представлены особенности клинического течения ГИЭ у новорожденных детей в зависимости от степени тяжести. Нами была проанализирована частота встречаемости неврологических синдромов у наблюдавшихся новорожденных детей в зависимости от степени тяжести ГИЭ. Наши исследования показали (рис.1), что в остром периоде у всех детей преобладал синдром общего угнетения.



**Рис.1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости неврологических синдромов у новорожденных детей с ГИЭ.**

Так при легкой степени ГИЭ у детей данный синдром отмечался у  $53,0 \pm 8,0\%$  детей, при средней степени тяжести у  $75,0 \pm 7,2\%$ , а при тяжелой – у  $94,3 \pm 3,9\%$  новорожденных. Синдром повышенной нейро-рефлекторной возбудимости при ГИЭ легкой степени встречался только у  $12,8 \pm 5,3\%$  новорожденных, при среднетяжелой степени у  $22,2 \pm 6,9\%$ , а при тяжелой степени у трети детей -  $31,4 \pm 7,9\%$ . Судорожный синдром с наибольшей частотой, наблюдался у детей с тяжелой степенью ГИЭ  $25,7 \pm 7,4\%$ , а при легкой и средне-тяжелой степени – лишь в единичных случаях ( $2,6 \pm 2,5\%$  и  $5,6 \pm 3,8\%$ ). Гипертензионно-гидроцефальный синдром у детей с тяжелой степенью ГИЭ отмечался у 1/5 части детей -  $20,0 \pm 6,8\%$ . Для значительной части больных во всех группах, особенно при тяжелой степени ( $88,6 \pm 5,3\%$ ), было характерно наличие сочетанных синдромов и постепенная их смена. Так, по мере уменьшения синдрома угнетения, нарастали признаки возбуждения, судорожного синдрома, синдрома вегето-висцеральных нарушений. Также в наших исследованиях был проведен анализ структурных поражений у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от степени тяжести. У новорожденных детей с ГИЭ 1 степени в  $15,9 \pm 5,8\%$  случаев были выявлены мелкие псевдокисты сосудистого сплетения, что встречалось в 2,3 раза чаще, чем у детей со среднетяжелой ГИЭ, а у новорожденных третьей группы таких изменений не было обнаружено. Также нами были выявлены субэпендимальные кровоизлияния (СЭК 1) в стадии лизиса у детей 1-й и 2-й группы, которые встречались примерно с одинаковой частотой и составили соответственно  $12,8 \pm 0,9\%$  и  $13,9 \pm 1,0\%$ .

В результате воздействия таких повреждающих факторов, как недоношенность, гипоксия, ишемия головного мозга и другие происходит

разрыв сосудов зародышевого матрикса и возникает ВЖК, что особенно часто встречается у недоношенных детей.

В наших исследованиях ВЖК I степени встречались у детей с ГИЭ при среднетяжелой степени в  $11,1 \pm 5,2\%$  случаях. При тяжелой степени у  $8,6 \pm 4,7\%$  новорожденных детей были выявлены ВЖК II степени и у  $17,1 \pm 6,4\%$  - ВЖК III степени, у  $14,3 \pm 8,3\%$  больных была выявлена перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), что характеризуется возникновением очагов некроза в перивентрикулярных зонах белого вещества полушарий головного мозга у новорожденных. Важно отметить, что при тяжелой форме ГИЭ также в  $40,0 \pm 8,3\%$  случаев у новорожденных развивались признаки отека головного мозга, преимущественно генерализованного характера, и у  $20,0 \pm 6,8\%$  детей была выявлена вентрикуломегалия.

При наблюдении за детьми в динамике на 14-15 дни жизни в 1-й группе у подавляющего большинства детей на НСГ отмечено улучшение -  $71,8 \pm 7,2\%$ , во 2-й группе – у половины детей -  $50,0 \pm 8,3\%$ , в 3-й группе – у трети детей -  $31,4 \pm 7,8\%$ . СЭЖ I в 1-й группе уже отмечалась только у одного ребенка, во 2-й группе частота последних увеличилась до  $22,2 \pm 6,9\%$ , а в 3-й группе они появились у двоих детей. Частота встречаемости ВЖК II-III степени при тяжелой форме на 2-й неделе жизни несколько снизилась, соответственно до  $5,7 \pm 3,9\%$  и  $14,3 \pm 5,9\%$ , но ПВЛ произошла уже у большего числа детей -  $22,9 \pm 7,1\%$ . При тяжелой форме на 2-й неделе жизни значительно уменьшилось количество детей с отеком мозга до  $5,7 \pm 3,9\%$ . Однако, число детей с прогрессирующей вентрикуломегалией и вторичной гидроцефалией было достаточно высоким -  $14,3 \pm 5,9\%$ .

В наших исследованиях была проанализирована динамика структурных изменений у новорожденных детей при ГИЭ тяжелой степени к концу 1 месяца жизни. Было выявлено, что к этому времени на картине нейросонографии у наблюдаемых новорожденных улучшение отмечалось у  $45,7 \pm 8,4\%$  детей.

Таким образом, оценка структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии, у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от степени тяжести, в раннем неонатальном периоде и в динамике, в позднем неонатальном периоде, показала более выраженные поражения ЦНС по мере увеличения степени тяжести. Для уточнения характера поражения мозга требуется наблюдение в динамике за наиболее неблагоприятными нейросонографическими признаками, к которым относится продолжение расширения желудочковой системы мозга.

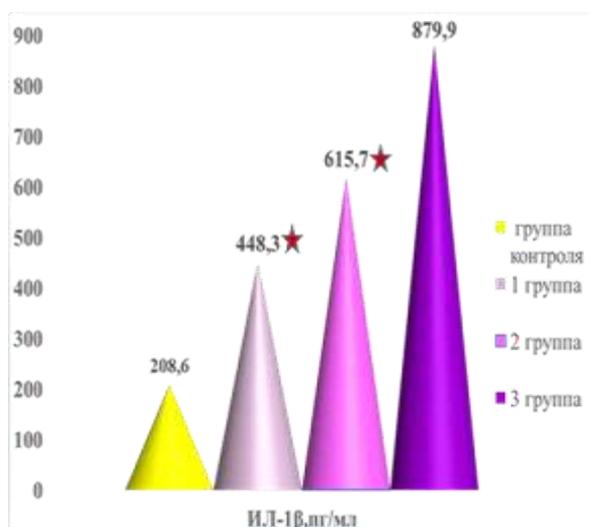
В четвертой главе **«Иммунологические аспекты патогенеза гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей»** диссертации приведены результаты исследования содержания цитокинов у новорожденных детей с ГИЭ. В ходе работы иммунологические исследования были проведены у 105 новорожденных детей, из них 75 детей были из основной группы с гипоксически-ишемической энцефалопатией и 30 детей из группы контроля. Среди детей основной группы 25 новорожденных было с ГИЭ 1-й степени (легкой), 27 – с ГИЭ 2-й степени (средней тяжести) и 23 –

новорожденные с ГИЭ 3-й степени (тяжелой). Группу контроля составили 30 здоровых новорожденных ребенка.

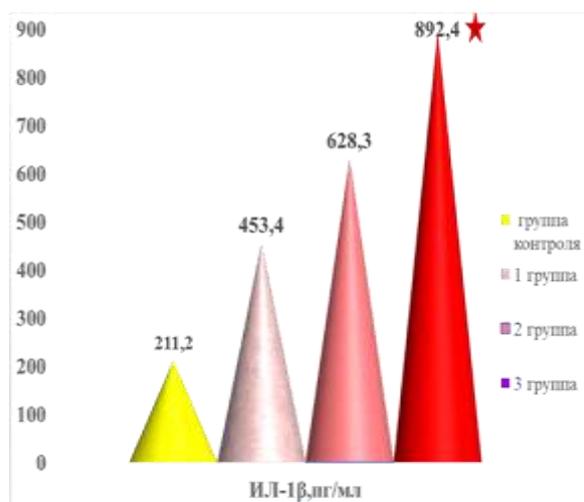
Проведенные нами исследования выявили максимально достоверное повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке пуповинной крови в группе новорожденных с 3 – степенью ГИЭ в 4,2 раза, в группе со 2-степенью ГИЭ в 2,9 раз и в группе с 1-степенью ГИЭ в 2,1 раза по сравнению с показателями контрольной группы (3-степень 879,9 $\pm$ 15,51 пг/мл, 2-степень 615,7 $\pm$ 16,93 пг/мл, 1-степень 448,3 $\pm$ 23,90 пг/мл, против 208,6 $\pm$ 9,37) (P<0,001) (Рис.2).

Следует отметить также, что содержание ИЛ-1 $\beta$  у детей с ГИЭ 3 степени было в 1,9 раза выше, чем у детей с ГИЭ 1 степени и в 1,4 раза выше, чем у детей с ГИЭ 2 степени.

Сравнительный анализ содержания ИЛ-1 $\beta$  показал, что в зависимости от степени тяжести переносимой ГИЭ его концентрация увеличивается, т.е. прослеживается определенная закономерность (Рис.3). Так, уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке венозной крови в раннем неонатальном периоде был достоверно выше контроля, также как в исследовании пуповинной крови во всех наблюдаемых группах, в особенности в группе новорожденных с 3-степенью ГИЭ, что в среднем составило 892,4 $\pm$ 21,63 пг/мл, в группе со 2-степенью ГИЭ - 628,3 $\pm$ 18,48 пг/мл, в группе с 1-степенью ГИЭ - 453,4 $\pm$ 8,64 пг/мл, тогда как в контрольной группе концентрация данного цитокина составила 211,2 $\pm$ 5,66 пг/мл.



**Рис.2. Содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей, пг/мл.**



**Рис.3. Содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке венозной крови новорожденных детей пг/мл.**

Следующим этапом нашего исследования было изучение уровня синтеза TNF- $\alpha$ , как одного из значимых медиаторов воспалительного ответа.

При оценке содержания ФНО- $\alpha$  в пуповинной крови было выявлено, что уровень данного медиатора был достоверно повышен у новорожденных детей с ГИЭ во всех группах, причем у детей с 3-степенью ГИЭ он был в 3,4 раза выше значений контрольной группы (72,8 $\pm$ 2,76 пг/мл против 21,1 $\pm$ 0,63 пг/мл

в контроле,  $P < 0,001$ ), у новорожденных со 2-степенью ГИЭ - в 2,7 раза выше данных контрольной группы ( $57,6 \pm 0,72$  пг/мл против  $21,1 \pm 0,63$  пг/мл в контроле,  $P < 0,001$ ), у детей с 1- степенью почти в 1,9 раз выше показателей контрольной группы ( $39,7 \pm 1,69$  пг/мл против  $21,1 \pm 0,63$  пг/мл,  $P < 0,001$ ).

Анализ данных TNF- $\alpha$  в венозной крови в раннем неонатальном периоде показал такую же динамику, уровень его в сыворотке крови у новорожденных с ГИЭ был повышен, с максимальны значением в группе с 3-степенью ( $76,2 \pm 2,65$  пг/мл, против  $23,3 \pm 1,55$  пг/мл,  $P < 0,001$ .) по сравнению с данными детей со 2- степенью ( $61,5 \pm 3,02$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ) и 1- степенью тяжести ГИЭ ( $41,8 \pm 1,50$  пг/мл) ( $P < 0,001$ .) (рис 4)

Также был проведен анализ содержания концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 сыворотке крови у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от степени тяжести уровень. Было отмечено, что ИЛ-10 в пуповинной крови также оказался статистически значимо выше во всех группах наблюдаемых новорожденных детей с ГИЭ по отношению к показателям контрольной группы. Так, в группе новорожденных с 3-й степенью ГИЭ уровень ИЛ-10 составил в среднем  $41,3 \pm 1,47$  пг/мл, со 2-й –  $23,3 \pm 0,85$  пг/мл и с 1-й –  $19,7 \pm 0,53$  пг/мл против  $3,2 \pm 0,20$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) в группе контроля.



**Рис.4. Сравнительные показатели содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у обследованных новорожденных, пг/мл.**

Анализ полученных данных концентрации ИЛ-10 в венозной крови в раннем неонатальном периоде жизни выявил небольшую динамику. Высокое содержание ИЛ-10 по сравнению с первоначальным содержанием в пуповинной крови, было зафиксировано в группе новорожденных с 3-степенью ГИЭ в раннем неонатальном периоде -  $49,3 \pm 1,90$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), что указывает на тяжесть повреждения ЦНС и на неблагоприятный неврологический исход. В группе новорожденных со 2-й степенью тяжести

ГИЭ концентрация ИЛ-10 в раннем неонатальном периоде была снижена на почти в 1,2 раза относительно исходных значений при рождении ( $19,6 \pm 0,92$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ). Уровень ИЛ-10 в группе новорожденных с 1-степенью ГИЭ также оказался достоверно снижен в 1,7 раз относительно исходных значений и в среднем составил  $11,3 \pm 0,60$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

**Таблица 2.**

**Коэффициенты соотношений между концентрациями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у новорожденных детей при ГИЭ различной степени тяжести**

Коэффициенты	Контрольная группа (n=39)	Легкая степень (n=26)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=36)
ИЛ-1 $\beta$ / ИЛ-10	60,0	40,1	32,0	18,1
TNF- $\alpha$ / ИЛ-10	6,7	3,7	3,1	1,5

Нами был проведен анализ коэффициентов соотношения между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Наши исследования показали, что по мере нарастания тяжести заболевания, происходит значительное снижение этих коэффициентов относительно контроля (табл.2).

Так, у детей с легкой степенью тяжести значение коэффициента ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 уменьшается в 1,5 раза относительно контроля, при среднетяжелой степени – в 1,9 раза, при тяжелой степени – в 3,3 раза. Значение коэффициента TNF- $\alpha$ /ИЛ-10 также с увеличением степени тяжести существенно уменьшается при легкой степени – в 1,8 раз, при среднетяжелой – в 2,1 раз, при тяжелой в 4,5 раз. Полученные данные указывают на выраженный дисбаланс продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у новорожденных детей с ГИЭ, особенно выраженный при среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, что может быть использовано в качестве показателей риска. Так, снижение соотношения между концентрациями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 > 1,9 раза и TNF- $\alpha$  /ИЛ-10 > 2,1 раз, указывают на цитокиновый дисбаланс. Снижение значений коэффициентов ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 > 3,3 раза и TNF- $\alpha$ /ИЛ-10 > 4,5 раз соответственно следует считать критическими. Данные коэффициенты могут быть использованы в качестве прогностических критериев ухудшения состояния ребенка с ГИЭ.

Выявленный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , отражает высокую воспалительную активность. Отмечено, что уменьшение содержания ИЛ-10 у новорожденных с ГИЭ с различной степенью тяжести в позднем неонатальном периоде связано с благоприятным исходом. Полученные результаты являются прогностически значимыми при возникновении перинатального поражения ЦНС на примере ГИЭ у новорожденных детей.

Нами была разработана электронная программа по иммунодиагностике у новорожденных детей узбекской национальности с гипоксически-ишемической энцефалопатией. В данную программу вводят некоторые иммунологические показатели, а именно провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и TNF- $\alpha$ ) и она способна определить по этим данным степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей.

Разработанная электронная программа иммунодиагностики степени тяжести ГИЭ может быть использована в дальнейшем в комплексе лечебно-диагностических мероприятий в качестве прогностических критериев развития данной патологии, а также в тактике выбора лечения и предотвращения неблагоприятных исходов у новорожденных детей узбекской национальности.

Данную программу можно широко использовать в медицине, а именно в неонатологии и педиатрии.

В пятой главе «**Молекулярно-генетические аспекты развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей**» диссертации представлены результаты генетических исследования у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от степени тяжести. Было проведено генотипирование ИЛ-1 rs16944 у 31 ребенка 1-группы. Частота встречаемости аллеля С и генотипа СС у новорожденных детей с ГИЭ легкой степени была несколько меньше (соответственно 66,13% и 45,16%), чем в контрольной группе (74,24% и 56,06%). Частота же встречаемости аллеля Т и генотипов СТ и ТТ (33,87%, 41,94% и 12,90%) у детей с ГИЭ легкой степени была несколько больше, чем в контрольной группе (25,76%, 36,36% и 7,58%). Однако, значимых различий в распределении аллелей и генотипов выявлено не было, также не было и тенденции к значимости.

Далее при сравнительном исследовании распределения аллелей и генотипов ИЛ-10G-1082A (rs1800896) у больных в группе новорожденных детей с ГИЭ 1-й степени и в контроле не было обнаружено достоверно значимых различий, а все показатели ОР были близки к 1.0. Несмотря на то, что генотип АА ИЛ-10G-1082A (rs1800896) имел показатель ОР=2,167, истинной значимости данный генотип не достигал.

При сравнительном изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена TNF- $\alpha$ -308G/A в группе новорожденных с ГИЭ 1-й степени и в контроле также не установлено статистически значимого увеличения частоты встречаемости, по сравнению с контрольной группой. Однако, аллель G и генотип GG у новорожденных детей с ГИЭ легкой степени встречались несколько реже (88,71% и 77,42%), чем в контрольной группе (91,58% и 83,16%). Генотип GA у детей с ГИЭ легкой степени встречался несколько чаще (22,58%), чем в контрольной группе (16,84%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что аллельные варианты и генотипы полиморфизмов ИЛ-1 rs16944, ИЛ-10G-1082 A rs1800896, -308(G/A) TNF- $\alpha$  rs1800629 не вносят вклад в предрасположенность к развитию патологии в группе новорожденных с ГИЭ 1-й степени у новорожденных детей.

На следующем этапе нашего исследования было проведено генотипирование ИЛ-1 rs16944 в группе у 37 новорожденных с ГИЭ 2-й степени (средней тяжести) и проведен сравнительный анализ полученных результатов по сравнению с контрольной группой. Полученные данные показали, что значимых различий в распределении аллелей и генотипов выявлено не было, также не было и тенденции к значимости, как и в группе новорожденных детей с ГИЭ 1-й степени

Далее при исследовании распределения аллелей и генотипов ИЛ-10G-1082A (rs1800896) в группе у 37 новорожденных с ГИЭ 2-й степени (средней тяжести) и в контроле не было обнаружено достоверно значимых различий, как и в группе с ГИЭ 1-й степени

При сравнительном изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена TNF- $\alpha$ -308G/Av группах в группе у 37 новорожденных с церебральной ишемией 2-й степени (средней тяжести) и в контроле также не установлено статистически значимого увеличения частоты встречаемости, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что аллельные варианты и генотипы полиморфизмов ИЛ-1 rs16944, -308(G/A) TNF- $\alpha$  rs1800629 не вносят вклад в предрасположенность к развитию патологии в группе у 37 новорожденных детей с ГИЭ 2-й степени (средней тяжести), тогда как полиморфизм гена ИЛ-10 G-1082A rs1800896 нес как протективный, так и предрасполагающий вклад в развитие данной патологии.

Следующим этапом генетического исследования было проведение генотипирования ИЛ-1 rs16944 в группе (n=44) новорожденных детей с ГИЭ 3-й степени (тяжелой). Нами было установлено, что аллель T встречался в 44,32% в группе больных по сравнению с 25,76% в контрольной группе с показателями OR=2,294, OR (95% CI): 1.293>2.294>4.071 и  $\chi^2=8.204$  (p=0.00418).

Гомозиготный генотип ТТ ИЛ-1- 511Т/С показал наиболее высокий уровень достоверности, который, согласно показателям OR=5,116, регистрировался как предрасполагающий генотип с наивысшим значением, OR (95% CI): 1.672> 5.116> 15.654 и с высоким уровнем достоверности  $\chi^2=9.311$  (p=0.002278). Для генотипа СС и СТ истинной значимости не было выявлено, тогда как аллель С достигал истинной значимости, это говорит о том, что при расширении выборки генотип СС, возможно будет достигать истинных значений.

При исследовании распределения аллелей и генотипов ИЛ-10G-1082A (rs1800896) у новорожденных с ГИЭ 3-й степени (тяжелой) и в контроле были выявлены достоверно значимые различия. В частоте встречаемости генотипа GG, который встречался в 18.18% в группе больных и в 34.85% в популяционном контроле, с показателями OR (95% CI): 0.162 > 0.406 > 1.018 и  $\chi^2 \geq 3.815$  (p=0.050785). В свою очередь, генотип GA значительно чаще встречался в группе больных по сравнению с контролем с показателями OR (95% CI): 1.029 > 2.571 > 6.424 и  $\chi^2 \geq 4.231$  (p=0.039697), что явилось маркером предрасположенности.

**Таблица 1.**

**Сравнительная характеристика генетических маркеров предрасположенности и резистентности у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от степени тяжести**

	Общая Группа, n=112		1-группа (n=31) новорожденные с ГИЭ 1-й степени		2-группа (n=37) новорожденные с ГИЭ 2-й степени		3-группа (n=44) – новорожденные с ГИЭ 3-й степени	
	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности
ИЛ-1 - 511T/C	T, T/T	C	-	-	-	-	T, T/T	C
ИЛ-10 -1082 G/A	-	-	-	-	-	-	G/A	G/G
TNF- $\alpha$ 308G/A	A, G/A	G, G/G	-	-	-	-	A, G/A	G, G/G

При сравнительном изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена TNF- $\alpha$  -308G/A у новорожденных детей с ГИЭ 3-й степени (тяжелой) и в контроле установлено статистически значимое увеличение частоты A аллеля по сравнению с контрольной группой (19,32% и 8,42% соответственно; OR = 2,604; 95% CI: 1.247 > 2.604 > 5.438;  $\chi^2=6.827$  (p=0.008979)). Тогда как G аллель исследуемого полиморфизма встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой и нес собой явное протективное значение (80,68% и 91,58% соответственно; OR = 0,384; 95% CI: 0.184 > 0.384 > 0.802;  $\chi^2=6.827$  (p=0.008979)).

Далее при сравнительном анализе генотипов TNF- $\alpha$  308G/A по GG генотипу были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (61,36% и 83,16% соответственно; OR = 0,322; 95% CI: 0.143>0.322> 0.723;  $\chi^2=7.89$  (p=0.004972)). При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (38,64% и 16,84% соответственно; OR = 3,109; 95% CI: 1.382 >3.109> 6.992;  $\chi^2=7.89$  (p=0.004972)).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм ИЛ-1-511Т/С Т и Т/Т играют значимую роль в развитии ГИЭ 3-й степени (тяжелой) у новорожденных детей (табл. 1).

Также и аллельный вариант А и G/A -308(G/A) TNF- $\alpha$  вносит вклад в предрасположенность к развитию ГИЭ 3-й степени (тяжелой) у новорожденных. и является одним из прогностических факторов развития исследуемой патологии, тогда как генотип GG является протективным. Изучение распределения аллелей и генотипов ИЛ-10G-1082A (rs1800896) показало, что у новорожденных детей с тяжелой степенью ГИЭ генотип GA имел предрасполагающее значение, тогда как генотип GG явился маркером резистентности. Полученные данные говорят о несомненной роли и вовлеченности исследуемых полиморфизмов в развитие патологии ГИЭ и имеют определенные особенности в характере распределения в зависимости от тяжести течения патологического процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено, что факторами риска, имеющими наибольшее прогностическое значение, в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей являются эклампсия (для ГИЭ 1, 2, 3 степени, соответственно ОШ=8,3; 20,3; 44,9), угроза прерывания беременности (ОШ=8,0; 17,4; 61,9) фетоплацентарная недостаточность (ОШ=7,0; 17,4; 44,0), анемия (ОШ=2,0; 9,0; 38,2), COVID-19 (ОШ=6,0; 18,6; 27,8). При этом перинатальные факторы риска и заболеваемость матери обеспечивали наиболее высокий шанс развития ГИЭ 3 степени.

2. Установлено, что в остром периоде у новорожденных детей с ГИЭ доминирует синдром общего угнетения, соответственно при 1-й, 2-й, 3-й степени: 53,0%, 75,0%, 94,3%. При тяжелой степени у 25,7% новорожденных отмечался судорожный синдром, у 20,0% - гипертензионно-гидроцефальный синдром, у 25,7% - ВЖК, у - 40,0% отек мозга, у 20,0% - вентрикуломегалия. Улучшение динамики структурных изменений головного мозга к концу 2-й недели жизни наступало при 1-й степени ГИЭ у подавляющего большинства (71,8%), при 2-й степени – у половины (50,0%), при 3-й тяжелой степени – лишь у трети новорожденных детей (31,4%).

3. Установлено, что у новорожденных с ГИЭ различной степени тяжести уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в пуповинной, и в венозной крови существенно выше, чем у здоровых новорожденных (P<0,05-0,001), что отражает высокую воспалительную активность, способствует

нейроповреждению и является прогностически значимым событием при возникновении перинатального поражения ЦНС. При этом, чем более выражена степень поражения ЦНС при ГИЭ, тем выше уровень содержания ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови.

4. Выявлено, что наиболее высокое содержание ИЛ-10 по сравнению с содержанием в пуповинной крови, в раннем неонатальном периоде определялось у новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ (49,3 пг/мл) и было выше, чем у здоровых детей в 14,1 раз, что указывает на тяжесть повреждения ЦНС и на неблагоприятный неврологический исход. При ГИЭ средней и легкой степени тяжести концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде снизилась относительно пуповинной крови (23,3 пг/мл и 19,75 пг/мл), соответственно до 19,5 пг/мл и 11,2 пг/мл, что ассоциировалось с благоприятным исходом у этих новорожденных.

5. Установлено, что полиморфизмы ИЛ-1-511Т/С Т и Т/Т играют значимую роль в развитии церебральной ишемии тяжелой степени у новорожденных детей. Аллельный вариант А и генотип G/A -308(G/A) TNF- $\alpha$  также вносит вклад в предрасположенность к развитию ГИЭ тяжелой степени у новорожденных и, является одним из прогностических факторов развития исследуемой патологии в данной выборке, тогда как генотип GG является протективным.

6. Исследование распределения аллелей и генотипов ИЛ-10G-1082A (rs1800896) показало, что у новорожденных детей с тяжелой степенью ГИЭ генотип GG явился маркером резистентности в данной выборке. Полученные данные говорят о несомненной роли и вовлеченности исследуемых полиморфизмов в развитие патологии ГИЭ и имеют определенные особенности в характере распределения в зависимости от тяжести течения патологического процесса.

7. Установленные генетические маркеры предрасположенности и резистентности цитокинов ИЛ-1, TNF- $\alpha$  и ИЛ-10 к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей узбекской национальности, и разработанная электронная программа иммунодиагностики степени тяжести ГИЭ могут быть использованы в комплексе лечебно-диагностических мероприятий в качестве прогностических критериев развития данной патологии.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT  
THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**  

---

**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**KHODJIMETOVA SHAKHNOZA KHASANOVNA**

**MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF  
HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS**

**14.00.36 –Allergy and immunology  
14.00.09 – Pediatrics**

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

**TASHKENT – 2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2021.1.PhD/Tib1795**

Doctoral dissertation was carried out at the Institute of Immunology and Human Genomics.

The dissertation abstract was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisers:**

**Kamalov Zayniddin Saifudinovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Rakhmankulova Zukhra Zhandarovna**  
Doctor of Medical Sciences, Docent

**Official opponents:**

**Ziyadullaev Shukhrat Khudoyberdievich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Abdujabarova Zulfiya Muratkhodzhaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Docent

**Leading organization:**

**Tashkent medical academy.**

The defence of the dissertation will be held on «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2023, at \_\_\_\_ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel./Fax (+99871) 207-08-30, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

The dissertation can be found at the Information Resource Centre of Institute of Immunology and Human Genomics (registered under No.\_\_\_\_\_\_). Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel./Fax (+99871) 207-08-30.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 y.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 y.)

**T.U. Aripova**

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

**A.A. Suyarov**

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientificdegrees, doctor of medical sciences

**A.A. Ismailova**

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

**The aim of the research:** to study the clinical, immunological and molecular genetic aspects of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborns.

**The object of the research were** 215 mothers and their newborn children, of which 120 newborns with HIE and 95 practically healthy newborns in the City Children's Clinical Hospital No. 5 and the City perinatal center No. 1, from 2020-2022.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

for the first time, an unconditional relationship was determined in the development of grade 3 hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns with perinatal risk factors (eclampsia, threatened miscarriage, placental insufficiency, placenta previa, umbilical cord entanglement) and maternal diseases (anemia, TORCH infection, COVID-19);

for the first time it was proved that in the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy, the syndrome of general oppression prevails, and the appearance of convulsive syndrome, hypertensive-hydrocephalic syndrome, cerebral edema, ventriculomegaly in severe cases is an unfavorable prognostic factor;

it has been proven for the first time that the amount of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-1b, TNF- $\alpha$  and IL-10) in the cord and venous blood of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy compared to healthy children is significantly higher in direct proportion to the increase in inflammatory activity and the development of neurodamage;

it has been proven for the first time that in newborns, the combination of alleles and genotypes IL-1-511T/C T and T/T and TNF- $\alpha$  -308(G/A) A and G/A is an unfavorable prognostic factor in the development of severe ischemic brain lesions. However, the combination of the C allele of these genes with the GG genotype is one of the factors of resistance to the development of hypoxic-ischemic encephalopathy;

for the first time it was established that in the distribution of polymorphic alleles and genotypes of the IL-10 gene G-1082A (rs1800896) in hypoxic-ischemic encephalopathy, an increase in the GA genotype is certainly associated with the development of a severe degree of the disease, and the GG genotype, on the contrary, with the development of resistance to the disease.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the molecular genetic aspects of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns:

Approved methodological recommendations "Prognostic risk factors in the formation of hypoxic-ischemic encephalopathy of varying severity in premature babies", developed on the basis of predicting the formation of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 195 dated April 26, 2022). The introduction of scientific results has served to early diagnosis and prevention of the risk of developing hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns;

The obtained scientific results on molecular genetic aspects of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns have been introduced into healthcare practice, including the practice of the Republican Perinatal Center and the Perinatal Center of the Bukhara region (certificate of the Ministry of Health No. 08-37849 dated November 29, 2022). The introduction of scientific results into clinical practice has made it possible to reduce the risk of developing hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns based on immunogenetic parameters, improve the tactics of early diagnosis and prevention, reduce complications and achieve economic efficiency.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, findings, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 114 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Генетические предикторы возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Ташкент. 2020. -№4. -С.97-101 (14.00.00; №3)

2. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Перинатальные факторы риска в формировании гипоксически-ишемической энцефалопатии различной степени тяжести у новорожденных // Евразийский вестник педиатрии. - Ташкент. 2021. -№2(9). -С.18-25 (14.00.00; №268/1).

3. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С., Алимова М.Т., Азизова З.Ш. Значение цитокинового статуса в прогнозировании степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных //Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Ташкент.2021.-№4.-С.87-90(14.00.00; №3)

4. Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф. // Клинико – диагностические особенности перинатальных гипоксически – ишемических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных детей // Педиатрия. – 2019. - №3. – С. 44 -50. (14.00.00; №16)

5. Ходжиметова Ш.Х., Гулямова М.А., Турсунбаева Ф.Ф, Тухтаева У.Д. // Перинатальные поражения нервной системы новорожденных, родившихся от матерей преэклампсией // Педиатрия. – 2020. - №2. – С. 18-23 (14.00.00; №16)

6. Ходжиметова Ш.Х., Гулямова М.А., Турсунбаева Ф.Ф. //Перинатальные поражения нервной системы новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами // Педиатрия. – 2021. - №1. – С. 34-40 (14.00.00; №16)

7. Khodjimetova Sh., Rakhmonkulova Z., Ruzibakiyeva M., Alimova M., Kamalov Z. Genetic Polymorphism of some cytokines in newborn infants with Hypoxic-Ishemic Encephalopathy // Nat.Volatiles & Essent Oils. - Vol. 8(4).- Issue 2021. - P.16000-16005 Turkish. Scopus (3).

8. Sh. Khodzhimetova., Z. Rakhmankulova., Z. Kamalov., M. Ruzibakieva., M. Alimova. IL-1β, TNF-A, IL-10 Genes polymorphism in newborns with severity of hypoxic ischemic encephalopathy // Frontiers in Bioscience Landmark, Vol. 27, №02,- P.211-219, Issue 12.04.2022, USA. DOI:10.84580/25489. IF=1,12 (SIR) Scopus (3).

**II бўлим (II часть; II part)**

9. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж. Характеристика клинико-неврологической картины у новорожденных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями. // Фан, тиббиет ва иновациялар мавзусидаги республика

илмий-амалий онлайн конференцияси. Сборник научных тезисов. Ташкент. - 2020. 16 апрель. -С. 318-319.

10. Zukhra J. Rakhmankulova, SHakhnoza Kh. KHoijimetova, Nargiza K. KHodzhamova, Munira K. Abdukodirova, Lola I. Suleymanova // Significance of risk factors and features of the clinical condition of intraventricular hemorrhage in newborn. // Journal Of Critical Reviews, Vol. 7, ISSUE 05, 2020. - P.1856-1862

11. Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж. Сроки ранних проявлений гипоксическо-ишемических поражений головного мозга. // Детская медицина Северо-Запада. V Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» Научно-практический медицинский журнал. СПб.-2021. 1 январь. Volume 9, N 1. - С. 116.

12. Ходжиметова Ш. Х. , Гулямова М. А. , Лутфуллаева С. А. Показатели нейросонографии новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, родившихся от матерей гипертензивными расстройствами // Материалы V Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» Volume 9, N1, 1-3 июня, СПб. – 2021. - С.372.

13. Ходжиметова Ш.Х., Камалов З.С., Рахманкулова З.Ж. Содержание провосполительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  сыворотки крови у новорожденных детей в зависимости от степени тяжести ГИЭ // Тезисы Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии ИМАС. 2-3 декабря, Москва. 2021. – С.58

14. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С., Рузибакиева М.Р. Частота распределения полиморфизмов генов некоторых цитокинов у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. // Сборник тезисов XIX съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». 5-7 марта, Москва. -2022. -С.291.

15. Рахманкулова З.Ж., Ходжиметова Ш.Х., Камалов З.С. Особенности продукции цитокинов у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии тяжелой степени // «Новые технологии в детской анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии» Научно-практической конференции. Вестник национального детского медицинского центра №1, 10-11 июня, Ташкент. - 2022. -С.83.

16. Ходжиметова Ш.Х., Камалов З.С., Рахманкулова З.Ж. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , сыворотке крови у новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в ранний и поздний неонатальный период. // Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» том 5. 1-3 июня, СПб. - 2022. -С.528.

17. Ходжиметова Ш.Х. Значимость факторов риска в формировании у новорожденных гипоксическо-ишемической энцефалопатии 3 степени тяжести // Материалы VI Национального конгресса с международным

участием «Здоровые дети — будущее страны» том 5. 1-3 июня, СПб. - 2022. - С.527

18. № DGU 17615. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов.З.С. Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатияни иммунташхислаш учун дастур // Ўзбекистон Республикаси Дастурий махсулотлар давлат реестрида 15.07.2022 йил рўйхатдан ўтказилган.

19. Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Прогностические факторы риска формирования гипоксически-ишемической энцефалопатии различной степени тяжести у недоношенных детей. // Методическая рекомендация. Ташкент. 2022. -18 с.

Автореферат «Nazariy va Klinik Tibbiyot Jurnalі»журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 06.01.2023 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табағи 3,25. Адади 100. Буюртма № 005

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмаҳонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.

