

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ГУЛМУХАМЕДОВ ПУЛАТ БАХТИЁРОВИЧ**

**ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИНИНГ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ  
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК  
АСОСЛАРИ**

**14.00.21–Стоматология**

**14.00.33- Жамият саломатлиги. Соғлиқни сақлашда менежмент**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Table of contents of the abstract of a doctoral (DSc) dissertation**

**Гулмухамедов Пулат Бахтиёрович**

Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари

ривожланишининг клиник ва молекуляр

генетик асослари..... 3

**Гульмухамедов Пулат Бахтиёрович**

Клинические и молекулярно-генетические

основы развития врожденных пороков

челюстно-лицевой области..... 31

**Gulmuxamedov Pulat Baxtiyorovich**

Clinical and molecular genetic basis of development

congenital malformations of the maxill

ofacial region..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 63

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ГУЛМУХАМЕДОВ ПУЛАТ БАХТИЁРОВИЧ**

**ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИНИНГ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ  
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК  
АСОСЛАРИ**

**14.00.21–Стоматология**

**14.00.33- Жамият саломатлиги. Соғлиқни сақлашда менежмент**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Фан доктори (DSc) диссертациясининг мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.DSc/Tib712 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

<b>Илмий маслаҳатчилар:</b>	<b>Хабилов Нигмон Лукмонович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
	<b>Ризаев Жасур Алимджанович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Искандарова Шахноза Тулкиновна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
	<b>Амхадова Малкан Абдрашидовна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)
	<b>Закирова Умида Иркиновна</b> тиббиёт фанлари доктори
<b>Етакчи ташкилот</b>	<b>Жанубий-Қозоғистон тиббиёт академияси</b> <b>(Қозоғистон Республикаси)</b>

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети хузуридаги DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темура кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 66) 233-30-34, e-mail: [ilmiyprorektor@sammu.uz](mailto:ilmiyprorektor@sammu.uz)).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темура кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 66) 233-30-34.)

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.Е. Зойиров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Г.У. Самиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ш.Т. Искандарова**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда болалар орасида ногиронликка, ҳаёт учун хавфли асоратларнинг ривожланишига ҳамда юқори ўлимга олиб келадиган юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари (ЮЖСТН) барқарор ўсиб бормоқда. ЖССТ маълумотларига кўра «...болаларда бутун катта гуруҳ туғма нуқсонлар орасида 80% дан ортиғини танглай ва лабнинг синдромсиз туғма нуқсонлари ташкил этади, улар одатда юқори учраш даражаси ҳамда оғир кечиши билан характерланади...»<sup>1</sup>. Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари кўп омилли патологиялар ҳисобланиб, уларнинг ривожланишида экзоген (ифлосланган ҳаво, радиация даражасининг юқорилиги, ҳомилага гиёҳванд моддалар, алкоголь, никотин, юқумли касалликлар ва бошқаларнинг таъсири) ҳамда эндоген омиллар (эмбриогенез пайтида гормонал ўзгаришлар, ирсий мойиллик, генетик омиллар) муҳим рол ўйнайди. Генетик омиллар орасида ксенобиотикларни детоксикация жараёнларида иштирок этадиган (организмдан экзоген кимёвий моддаларни ажратиб чиқариш учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлган) ва фолат цикли (фолат метаболизмида иштирок этадиган) регуляторлар генларга алоҳида эътибор берилади. Уларнинг таркибий ўзгаришлари юқори хавф билан турли хил нуқсонлар, шу жумладан танглай ва лаб ёриқларининг шаклланиши билан боғлиқ. Шу нуқтаи назардан, бу генларнинг ЮЖСТН ривожланишдаги ролини тўлиқ аниқлаш замонавий тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда ЮЖСТН клиник ва инструментал кўринишларини ҳар томонлама баҳолаш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ЮЖСТН бўлган болаларда ксенобиотикларни детоксикация тизими CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T) ва фолат цикли тизими (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Pе22Met)) генларининг полиморф локусларининг генотиплари ҳамда аллелларининг тарқалиш хусусиятларини ўрганиш, шунингдек, гено-фенотипик хусусиятларни баҳолаш, генетик ўзгаришлар ва ЮЖСТН шаклланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш, текширув протоколи ва ЮЖСТН учун даволаш ва профилактика чора-тадбирлари стратегиясини ишлаб чиқиш билан бирга ташҳисий ва башоратловчи мезонларни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббий ёрдамни янада ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон стандартлари талабларига мослаштириш, жумладан, туғма нуқсонларининг ривожланишини олдини олиш ва бартараф этишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

---

<sup>1</sup> Nasreddine, G., El Hajj, J., & Ghassibe-Sabbagh, M. (2021). Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, 108373. doi:10.1016/j.mrrev.2021.108373.

стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда юз-жағ соҳасининг ривожланиш туғма нуқсонлари бўлган болаларнинг туғилиш даражасини камайтириш, уларнинг асоратларидан ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, касалликларнинг пренатал ва предимплантацион ДНК диагностикасида замонавий молекуляр генетик тадқиқот усулларида фойдаланиш самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар 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 технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи**<sup>3</sup>. ЮЖСТН клиник-инструментал ва молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of California, Texas, Virginia, Arkansas, Pittsburgh (АҚШ); Goethe-University (Германия); University of British Columbia (Канада); University of São Paulo (Бразилия); University of Oslo (Норвегия); Newcastle University (Буюк Британия); Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Peking University (Хитой); Seoul National University (Корея); Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

ЮЖСТНларининг пренатал ва предимплантацион ДНК диагностикасини ишлаб чиқишда юқори самарадорликка эришиш борасида

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru), [www.goethe-university-frankfurt.de](http://www.goethe-university-frankfurt.de), [www.utexas.edu](http://www.utexas.edu), [ubc.ca](http://ubc.ca), [www.berkeley.edu](http://www.berkeley.edu), [www.uark.edu](http://www.uark.edu), [www.virginia.edu](http://www.virginia.edu), [www.pitt.edu](http://www.pitt.edu), [www.ncl.ac.uk](http://www.ncl.ac.uk), [www.uio.no/english](http://www.uio.no/english), [www.useoul.edu](http://www.useoul.edu), [www.pkuf.org](http://www.pkuf.org), [www.gematologiya.uz](http://www.gematologiya.uz).

олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: детоксикация ва фолат цикли тизими генларининг туғма нуқсонларнинг ривожланиш патогенезига қўшган ҳиссаси ўрганилган (University of Texas (АҚШ); ЮЖСТН диагностикаси ва башорат қилиш учун стандарт ташхис усуллар билан биргаликда молекуляр генетик тест ўтказиш зарурати асосланган (Goethe-University (Германия); ЮЖСТН да фенотипик ва генетик спектрлар бўйича эрта ташхислаш самарадорлиги исботланган (Universitas (Индонезия); чекиш, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, стресс омиллари, юқумли касалликлар каби ташқи муҳит омиллари таъсири остида ЮЖСТН ривожланиши исботланган (Radboud University (Нидерландия); ЮЖСТН асоратларидан ногиронлик ва ўлим кўрсаткичлари аниқланган (Newcastle University (Буюк Британия); University of British Columbia (Канада); University of California (АҚШ); ЮЖСТН шаклланишида ксенобиотиклар ва фолат алмашинувининг тизимларининг генлари полиморф локусларининг роли исботланган Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон).

Дунёда клиник ва инструментал таҳлил ва молекуляр генетик омилларнинг ҳиссасини аниқлаш асосида ЮЖСТН шаклланишини эрта ташхислаш ва башорат қилиш алгоритмини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: туғма нуқсонлар билан боғлиқ микроцефалия билан оғриган болаларда оғиз ва юз-жағ соҳасининг функционал хусусиятларини баҳолаш; болаларда юз-жағ соҳасини, айниқса болаликдаги нотўғри тишлам, болалик OSA, лаб ва танглай ёриғи ва бошқа касалликлар даволашда рақамли технологиялардан фойдаланишни асослаш; ксенобиотиклар тизимининг полиморф генлари локуслари ва фолат метаболизмининг хусусиятларини баҳолаш; ЮЖСТН билан касалланган болаларда фенотипик ва генотипик кўринишлар ўртасидаги мумкин бўлган боғлиқликни аниқлаш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳонда йирик илмий-тадқиқот марказларида ЮЖСТН пайдо бўлишига мойил бўлган турли хил ген вариантларининг ҳиссасини баҳолаш бўйича тадқиқотлар муҳим ва зарурдир (P.Feng et al., 2019; P.L. Casado et al., 2020). Юз-жағ соҳасидаги нуқсонлар ривожланишининг молекуляр гетерогенлиги клиник ва экспериментал тадқиқотлар (турли генлар, сигнал йўллари ва транскрипция омилларининг экспрессияси) билан исботланган (Zhou et al., 2018). Бундан ташқари, бугунги кунда жағ-юз соҳасининг ривожланишидаги айрим ривожланиш аномалиялари ўзига хос ген мутацияларига сабаб бўлиши аниқланди (M.L. Burg, Y. Chai, C.A. Yao, W. Magee, 2019). Хусусан, ксенобиотик тизимнинг полиморф ген (CYP1A1 (Ple462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T)) (Da Silva et al., 2018; N. Karas Kuželicki et al., 2018; Kozma A. et al., 2019), шунингдек фолат метаболизми тизимлари (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR A66G (Ple22Met)) (W. Lei et al., 2018; V. Rai, 2018; A. Amooee et al., 2019) орасидаги ассоциациялар аниқланди. Кузатилган оилавий ҳолатлар, нуқсонлар

ривожланишининг бошқа ирсий синдромлар билан боғлиқлиги, шунингдек, бугунги кунда аниқланган генетик нуқсонларнинг роли (N. Cohen, E. Cohen, A. Gaiero, S. Zecca, 2019) касалликни ривожланишида генетик омилларнинг аҳамиятидан далолат беради. Шундай қилиб, хорижий тадқиқотлар юз-жағ соҳасидаги нуқсонларни ривожланишида иштирок этувчи (A. Kasatwar, R. Borle, N. Bholra, K. Rajanikanth, 2018; Z. AlHammad, I. Suliman, S. Alotaibi, H. Alnofaie, 2019) қатор генларнинг (Eda, Edar, ИККу ва бошқалар) ролини кўрсатди. Шу билан бирга, ривожланиш аномалиялари алоҳида ёки бир нечта нуқсонларнинг комбинациясида шаклланиши мумкин (А.Т. Karnauhov, I.G. Alyoshkin, Е.А. Makovetskaya, 2022).

Кўплаб тадқиқотлар натижасида ҳозирги кунга қадар генетик компонентнинг юз-жағ соҳасидаги туғма нуқсонларни шаклланиш хавфидаги юқори аҳамияти тўғрисида маълумотлар тўпланиб, улар клиник кечишининг оғирлигини аниқлайди (М.М. Imani, et al., 2020; Y. Komiyama et al., 2020). Шу билан бирга, ЮЖСТНларини ривожланишининг генетик омиллари йўналиши бўйича кўплаб тадқиқотлар турли натижаларга эга: баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, касалликларнинг патогенезида у ёки бу геннинг роли мавжудлиги қайд этилган (R. Abdulla et al., 2020; M. A. Garland, 2020), бошқалари эса бу ҳақиқатни рад этишади (L. Tettamanti et al., 2017; W. Lei et al., 2018). Шунга қарамай, уларнинг шаклланишига олиб келадиган асосий генларни аниқлашга қаратилган ҳозирги тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, патологиянинг генезида иштирок этадиган генетик компонент жуда мураккаб бўлиб, унда ҳар қандай геннинг ўзига хос роли жуда кичик ва уларнинг ривожланиши бир нечта генларнинг полиморф вариантларининг экзоген омилларнинг таъсири билан ўзаро таъсири натижасидир.

Ўзбекистонда инновацион стратегияларни кенгайтириш ва юқори технологияларни жорий этиш далилларга асосланган тиббиёт асосларини, шу жумладан ЮЖСТН шаклланиш механизмлари ўрганиш, эрта пренатал ва предимплантацион ДНК-ташхисининг ҳамда, башорат қилиш усуллари каби муҳим жиҳатларни ишлаб чиқишга мақсадли ёндашишга ёрдам беради.

Шу муносабат билан молекуляр генетик механизмларни янада ўрганиш, ўзбек аҳолиси орасида ЮЖСТН шаклланишига ёрдам берадиган молекуляр генетик детерминантларни излашга қаратилган тадқиқотларнинг долзарблиги юқори даражада эканлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Юқориги-жағ соҳасининг туғма нуқсонларининг патогенези ва клиник кечишида айрим генларнинг ролини таҳлил қилиш» (2022-2023 йй.) мавзуси ҳамда МУЗ-2015-0910192057-рақамли амалий грант доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр-генетик текширув баённомаси

ҳамда ва ташкилий-профилактика асолари тизимини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонларининг клиник кўринишини комплекс баҳолаш;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан туғилган беморларга клиник ва генетик маслаҳат ва ёрдамни ташкил этишнинг замонавий ҳолатини баҳолаш;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари бўлган беморларда ксенобиотиклар детоксикация тизими - CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T) генларининг полиморф локуслари генотип ва аллелларининг тақсимланишини баҳолаш;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари беморларда фолат цикли тизими- MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) ва MTRR (Pе22Met) генларининг полиморф локуслари генотип ва аллелларининг тақсимланишини баҳолаш;

гено-фенотипик хусусиятларни таҳлил қилиш ва генетик ўзгаришлар ва юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари шаклланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари клиник кечишининг ривожланиши ва оғирлигининг ташхислаш ва башорат қилувчи мезонларини такомиллаштириш;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ташхисланган беморларга тиббий ёрдамни ташкил этиш ва сифатини яхшилаш бўйича услубий тавсияларни ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент давлат стоматология институти шифохонасида даволанган юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан хасталанган 105 нафар бемор асосий гуруҳга, анамнезида пародонт касаллиги бўлмаган 103 нафар шартли соғлом шахслар назорат гуруҳига олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморларнинг оғиз бўшлиғидан унинг микрофлорасини аниқлаш учун биосинамалар, генетик ҳолатни ўрганиш учун беморлар веноз қони ва сўлагидан ажратилган ДНК молекулаларининг материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик тадқиқотлар асосида текширув протоколи ва ташкилий-профилактика чоралари тизимини такомиллаштириш учун стоматологик, инструментал, цитогенетик, молекуляр-генетик (ПЗР) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг патогенетик механизмида хромосома аномалиялари, ксенобиотиклар детоксикацияси ва фолат циклининг тизим генларининг полиморф вариантларининг

хасталикка мойиллиги ва унинг натижасида ногирон болалар туғилишига асос бўлиши исботланган;

фолат циклини бошқарувчи мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирида бўлган MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) ва MTRR (Ile22Met) генлари полиморфизмларининг функционал салбий оқибатга олиб келувчи генотипик вариантларини ташувчиси билан юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари шаклланиш ва кечиши ўртасида ишончли ассоциатив боғлиқликка асос бўлувчи генларнинг аҳамияти исботланган;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишида ксенобиотиклар биотрансформация тизимининг дисрегуляцияси билан боғлиқ-CYP1A1 (Ile462Val) ва MDR1 (C1236T) генларининг мутацион генотипик вариантларининг полорфизмида ирсий мойилликни эрта ташхислаш натижасида хавф омилини ривожланишини олдини олишдаги ўрни исботланган;

илк маротаба ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ва фолат цикли генларнинг тизими функционал жиҳатдан салбий кўрсаткичларни қайт қилиши олиб келадиган генотип бирикмаларининг юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонларининг нозологик синергизм ривожланиши мавжудлиги исботланган;

юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишига хавфи туғдиришга монанад оилаларни вақтида скрининг маслаҳатини амалга ошириш натижасида ушбу патология билан туғиладиган болаларнинг паст, ўрта ва юқори хавфи билан туғилишини олдини олишга қаратилган тиббий-генетик маслаҳат тартибини амалга ошириш орқали хатарли нуқсонлари ва ногиронликни олдини олиш ташкил этишнинг янги тартибининг механизми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

клиник ва молекуляр биологик белгиларнинг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, ЮЖСТН билан бўлган болалар туғилишини ташхислаш ва эрта башорат қилиш алгоритми такомиллаштирилган;

ЮЖСТН билан бўлган беморларни текширишнинг такомиллаштирилган алгоритми стоматологлар ва юз-жағ жарроҳларига нозологик ташхисни эрта аниқлаш нуқтаи назаридан фойдаланиш учун таклиф этилган;

туғма ривожланиш нуқсонли беморлар бўлган оилаларда тиббий-генетик маслаҳат (пренатал ва предимплантацион ДНК-ташхиси) ўтказиш пайтида касал болалар туғилиши эҳтимолини аниқроқ башорат қилиш туфайли популяцияда генетик юкнинг камайтириши асосланган;

тадқиқот натижалари республика аҳолисига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш тизимини яратиш бўйича ташкилий чора-тадбирларни ишлаб чиқишда фойдаланилган;

тадқиқот материаллари илмий ва амалий тадбирларни яратиш ва соғлиқни сақлаш ташкилотчилари, стоматологлар, юз-жағ жарроҳлари,

шунингдек генетик-шифокорлар учун услубий тавсияларни ишлаб чиқиш учун таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, старли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг старли эканлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, инструментал, генетик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, юз-жағ туғма нуқсонларини ташхислаш ва даволашни муқобиллаштиришга қаратилган тадбирларни изоҳлашда хорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса ҳамда олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЮЖСТН билан бўлган болаларда клиник кўринишларнинг хусусиятлари аниқланганлиги, замонавий клиник ва генетик технологияларга асосланиб, маҳсулотлари ксенобиотиклар биотрансформацияси ва фолат циклини тартибга солишда бевосита иштирок этадиган тизимли генларнинг ЮЖСТН ривожланиш механизмидаги иштироқи, ўрганилаётган генларнинг функционал заифлашган генотипик вариантлари тўғрисида янги маълумотлар олинганлиги, ЮЖСТН шаклланиши ва клиник кечишида имконият нисбатларининг ишончли юқори кўрсаткичларига мустақил ёки комплекс равишда эга бўлганлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти таклиф қилинган алгоритм модели асосида патологияни ривожланиш хавфини эрта клиникадан олдин аниқлаш мақсадида генетик белгиларни аниқлаш орқали ЮЖСТНни башорат қилиш усули такомиллаштирилганлиги, патологиянинг ривожланиш хавфини эрта клиникадан олдин аниқлаш мақсадида генетик белгиларни аниқлаш орқали ушбу касалликнинг оғир шаклининг ривожланишига мойил бўлган беморлар орасида хавф гуруҳини баҳолаш ҳам таклиф қилинганлиги, ЮЖСТН нинг молекуляр патогенетик механизмларини аниқловчи турли омилларнинг ролини ҳисобга олган ҳолда ЮЖСТН нинг башорат қилувчи алгоритм моделини яратиш зарурлиги асосланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга татбиғи бўйича 2024 йил 26 августдаги 5–сон хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг патогенетик механизмида хромосома аномалиялари, ксенобиотиклар детоксикацияси ва фолат циклининг тизим генларининг полиморф вариантларининг хасталикка мойиллиги ва унинг натижасида ногирон болалар туғилишига асос бўлиши исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: ЮЖСТН билан бўлган болаларда клиник кўринишларнинг

хусусиятлари аниқланган; замонавий клиник ва генетик технологияларга асосланиб, маҳсулотлари ксенобиотиклар биотрансформацияси ва фолат циклини тартибга солишда бевосита иштирок этадиган тизимли генларнинг ЮЖСТН ривожланиш механизмидаги иштироки, ўрганилаётган генларнинг функционал заифлашган генотипик вариантлари тўғрисида янги маълумотлар олинди, ЮЖСТН шаклланиши ва клиник кечишида имконият нисбатларининг ишончли юқори кўрсаткичларига мустақил ёки комплекс равишда эга бўлганлиги аниқланди. Бу касалликнинг генетик «архитектураси» ва этиопатогенезини ўрнатишга ёрдам беради, бу эса ҳомилада эмбрион даврида туғма нуқсонларнинг шаклланишини яхшироқ тушунишга қаратилган яна бир қадамдир. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, буйруқ (15.12.2023 й.; №55), Республика ихтисослаштирилган гематологик илмий-амалий тиббиёт маркази, буйруқ (18.12.2023 й.; №21-Н), клиник амалиётга татбиқ этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Тавсия этилган алгоритм модели асосида, генетик маркёрларни аниқлаш йўли орқали ЖЮСТН билан хасталанган болаларни туғилишини эрта башорат қилиш усули такомиллаштирилди. Патологиянинг ривожланиш хавфини клиникадан ривожланишидан олдин эрта аниқлаш мақсадида, ушбу ривожланиш нуқсонининг оғир шакллари ривожланишига мойиллиги бор беморлар орасида хавф гуруҳини баҳолаш алгоритми таклифи берилди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ташкилий чора-тадбирлар босқич ва башорат алгоритмини такомиллаштириш Республика аҳолисига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш орқали, юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан туғилишини олдини олади ва даволаш - профилактикаси самарадорлигини оширади. Хулоса: Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга асосланиб, ЮЖСТН нинг шаклланиши ва кечиш оғирлиги хавфи билан МТХФР (С677Т), МТХФР (А1298С) ва МТРР (ILe 22Met) - фолат алмашинуви генларининг мойиллик қилувчи генотипик вариантларини ташувчанлиги ўртасида ишончли муҳим боғлиқлик аниқланди. Ушбу генларнинг заифлашган генотипик вариантлари ташувчиси билан ЮЖСТН ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартадан кўпроқ ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ), касалликнинг оғир шакли 4,5 дан кўпроқ ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ) ошади. Бир вақтнинг ўзида, ушбу генларнинг нормал генотипик вариантлари касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш билан аҳамиятли равишда боғлиқ ( $OR>1$  при  $p<0.05$ ). Илмий янгиликдан кенгайтирилган холда фойдаланиши: «Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик асослари» мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузурида ташкил этилган илмий техник кенгашига Самарқанд давлат

тиббиёт университети ректори томонидан 2024 йил 26 июндаги 6204-сонли хат юборилган.

иккинчи илмий янгилик: фолат циклини бошқарувчи мураккаб ички тармоқ ўзаро таъсирида бўлган MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) ва MTRR (Ile22Met) генлари полиморфизмларининг функционал салбий оқибатга олиб келувчи генотипик вариантларини ташувчиси билан юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари шаклланиш ва кечиши ўртасида ишончли ассоциатив боғлиқликка асос бўлувчи генларнинг аҳамияти исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: ЮЖСТН билан бўлган болаларда клиник кўринишларнинг хусусиятлари аниқланган; замонавий клиник ва генетик технологияларга асосланиб, маҳсулотлари ксенобиотиклар биотрансформацияси ва фолат циклини тартибга солишда бевосита иштирок этадиган тизимли генларнинг ЮЖСТН ривожланиш механизмидаги иштироки, ўрганилаётган генларнинг функционал заифлашган генотипик вариантлари тўғрисида янги маълумотлар олинди, ЮЖСТН шаклланиши ва клиник кечишида имконият нисбатларининг ишончли юқори кўрсаткичларига мустақил ёки комплекс равишда эга бўлганлиги аниқланди. Бу касалликнинг генетик «архитектураси» ва этиопатогенезини ўрнатишга ёрдам беради, бу эса ҳомилада эмбрион даврида туғма нуқсонларнинг шаклланишини яхшироқ тушунишга қаратилган яна бир қадамдир. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, буйруқ (15.12.2023 й.; №55), Республика ихтисослаштирилган гематологик илмий-амалий тиббиёт маркази, буйруқ (18.12.2023 й.; №21-Н), клиник амалиётга татбиқ этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Тавсия этилган алгоритм модели асосида, генетик маркёрларни аниқлаш йўли орқали ЖЮСТН билан хасталанган болаларни туғилишини эрта башорат қилиш усули такомиллаштирилди. Патологиянинг ривожланиш хавфини клиникадан ривожланишидан олдин эрта аниқлаш мақсадида, ушбу ривожланиш нуқсонининг оғир шакллари ривожланишига мойиллиги бор беморлар орасида хавф гуруҳини баҳолаш алгоритми таклифи берилди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ташкилий чора-тадбирлар босқич ва башорат алгоритмини такомиллаштириш Республика аҳолисига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш орқали, юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан туғилишини олдини олади ва даволаш - профилактикаси самарадорлигини оширади. Хулоса: Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга асосланиб, ЮЖСТН нинг шаклланиши ва кечиш оғирлиги хавфи билан MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) ва MTRR (Ile 22Met) - фолат алмашинуви генларининг мойиллик қилувчи генотипик вариантларини ташувчанлиги ўртасида ишончли муҳим боғлиқлик аниқланди. Ушбу генларнинг заифлашган генотипик вариантлари ташувчиси билан ЮЖСТН ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартадан кўпроқ ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ),

касалликнинг оғир шакли 4,5 дан кўпроқ ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ) ошади. Бир вақтнинг ўзида, ушбу генларнинг нормал генотипик вариантлари касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш билан аҳамиятли равишда боғлиқ ( $OR>1$  при  $p<0.05$ ). Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик асослари» мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузурида ташкил этилган илмий техник кенгашига Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори томонидан 2024 йил 26 июндаги 6204-сонли хат юборилган

учинчи илмий янгилик: юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишида ксенобиотиклар биотрансформация тизимининг дисрегуляцияси билан боғлиқ-СYP1A1 (P462Val) ва MDR1 (C1236T) генларининг мутацион генотипик вариантларининг полорфизмида ирсий мойилликни эрта ташхислаш натижасида хавф омилини ривожланишини олдини олишдаги ўрни исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: ЮЖСТН билан бўлган болаларда клиник кўринишларнинг хусусиятлари аниқланган; замонавий клиник ва генетик технологияларга асосланиб, маҳсулотлари ксенобиотиклар биотрансформацияси ва фолат циклини тартибга солишда бевосита иштирок этадиган тизимли генларнинг ЮЖСТН ривожланиш механизмидаги иштироқи, ўрганилаётган генларнинг функционал заифлашган генотипик вариантлари тўғрисида янги маълумотлар олинди, ЮЖСТН шаклланиши ва клиник кечишида имконият нисбатларининг ишончли юқори кўрсаткичларига мустақил ёки комплекс равишда эга бўлганлиги аниқланди. Бу касалликнинг генетик «архитектураси» ва этиопатогенезини ўрнатишга ёрдам беради, бу эса ҳомилада эмбрион даврида туғма нуқсонларнинг шаклланишини яхшироқ тушунишга қаратилган яна бир қадамдир. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, буйруқ (15.12.2023 й.; №55), Республика ихтисослаштирилган гематологик илмий-амалий тиббиёт маркази, буйруқ (18.12.2023 й.; №21-Н), клиник амалиётга татбиқ этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Тавсия этилган алгоритм модели асосида, генетик маркёрларни аниқлаш йўли орқали ЖЮСТН билан хасталанган болаларни туғилишини эрта башорат қилиш усули такомиллаштирилди. Патологиянинг ривожланиш хавфини клиникадан ривожланишидан олдин эрта аниқлаш мақсадида, ушбу ривожланиш нуқсонининг оғир шакллари ривожланишига мойиллиги бор беморлар орасида хавф гуруҳини баҳолаш алгоритми таклифи берилди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ташкилий чора-тадбирлар босқич ва башорат алгоритмини такомиллаштириш Республика аҳолисига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш орқали, юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан туғилишини олдини олади ва даволаш - профилактикаси самарадорлигини

оширади. Хулоса: Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга асосланиб, ЮЖСТН нинг шаклланиши ва кечиш оғирлиги хавфи билан МТХФР (С677Т), МТХФР (А1298С) ва МТРР (PLe22Met) - фолат алмашинуви генларининг мойиллик қилувчи генотипик вариантларини ташувчанлиги ўртасида ишончли муҳим боғлиқлик аниқланди. Ушбу генларнинг заифлашган генотипик вариантлари ташувчиси билан ЮЖСТН ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартадан кўпроқ ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ), касалликнинг оғир шакли 4,5 дан кўпроқ ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ) ошади. Бир вақтнинг ўзида, ушбу генларнинг нормал генотипик вариантлари касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш билан аҳамиятли равишда боғлиқ ( $OR>1$  при  $p<0.05$ ). Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик асослари» мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузурида ташкил этилган илмий техник кенгашига Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори томонидан 2024 йил 26 июндаги 6204-сонли хат юборилган

тўртинчи илмий янгилик: илк мартаба ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ва фолат цикли генларнинг тизими функционал жиҳатдан салбий кўрсаткичларни қайт қилиши олиб келадиган генотип бирикмаларининг юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонларининг нозологик синергизм ривожланиши мавжудлиги исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: ЮЖСТН билан бўлган болаларда клиник кўринишларнинг хусусиятлари аниқланган; замонавий клиник ва генетик технологияларга асосланиб, маҳсулотлари ксенобиотиклар биотрансформацияси ва фолат циклини тартибга солишда бевосита иштирок етадиган тизимли генларнинг ЮЖСТН ривожланиш механизмидаги иштироки, ўрганилаётган генларнинг функционал заифлашган генотипик вариантлари тўғрисида янги маълумотлар олинди, ЮЖСТН шаклланиши ва клиник кечишида имконият нисбатларининг ишончли юқори кўрсаткичларига мустақил ёки комплекс равишда ега бўлганлиги аниқланди. Бу касалликнинг генетик «архитектураси» ва этиопатогенезини ўрнатишга ёрдам беради, бу эса ҳомилада эмбрион даврида туғма нуқсонларнинг шаклланишини яхшироқ тушунишга қаратилган яна бир қадамдир. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, буйруқ (15.12.2023 й.; №55), Республика ихтисослаштирилган гематологик илмий-амалий тиббиёт маркази, буйруқ (18.12.2023 й.; №21-Н), клиник амалиётга татбиқ этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Тавсия этилган алгоритм модели асосида, генетик маркёрларни аниқлаш йўли орқали ЖЮСТН билан хасталанган болаларни туғилишини эрта башорат қилиш усули такомиллаштирилди. Патологиянинг ривожланиш хавфини клиникадан ривожланишидан олдин эрта аниқлаш мақсадида,

ушбу ривожланиш нуқсонининг оғир шакллари ривожланишига мойиллиги бор беморлар орасида хавф гуруҳини баҳолаш алгоритми таклифи берилди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ташкилий чора-тадбирлар босқич ва башорат алгоритмини такомиллаштириш Республика аҳолисига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш орқали, юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан туғилишини олдини олади ва даволаш - профилактикаси самарадорлигини оширади. Хулоса: Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга асосланиб, ЮЖСТН нинг шаклланиши ва кечиш оғирлиги хавфи билан МТХФР (С677Т), МТХФР (А1298С) ва МТРР (ILe22Met) - фолат алмашинуви генларининг мойиллик қилувчи генотипик вариантларини ташувчанлиги ўртасида ишончли муҳим боғлиқлик аниқланди. Ушбу генларнинг заифлашган генотипик вариантлари ташувчиси билан ЮЖСТН ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартадан кўпроқ ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ), касалликнинг оғир шакли 4,5 дан кўпроқ ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ) ошади. Бир вақтнинг ўзида, ушбу генларнинг нормал генотипик вариантлари касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш билан аҳамиятли равишда боғлиқ ( $OR>1$  при  $p<0.05$ ). Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик асослари» мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузурида ташкил этилган илмий техник кенгашига Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори томонидан 2024 йил 26 июндаги 6204-сонли хат юборилган

бешинчи илмий янгилик: юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишига хавфи туғдиришга монанад оилаларни вақтида скрининг маслаҳатини амалга ошириш натижасида ушбу патология билан туғиладиган болаларнинг паст, ўрта ва юқори хавфи билан туғилишини олдини олишга қаратилган тиббий-генетик маслаҳат тартибини амалга ошириш орқали хатарли нуқсонлари ва ногиронликни олдини олиш ташкил этишининг янги тартибининг механизми ишлаб чиқилган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: ЮЖСТН билан бўлган болаларда клиник кўринишларнинг хусусиятлари аниқланган; замонавий клиник ва генетик технологияларга асосланиб, маҳсулотлари ксенобиотиклар биотрансформацияси ва фолат сиклини тартибга солишда бевосита иштирок этадиган тизимли генларнинг ЮЖСТН ривожланиш механизмидаги иштироки, ўрганилаётган генларнинг функционал заифлашган генотипик вариантлари тўғрисида янги маълумотлар олинди, ЮЖСТН шаклланиши ва клиник кечишида имконият нисбатларининг ишончли юқори кўрсаткичларига мустақил ёки комплекс равишда ега бўлганлиги аниқланди. Бу касалликнинг генетик «архитектураси» ва этиопатогенезини ўрнатишга ёрдам беради, бу эса ҳомилада эмбрион даврида туғма нуқсонларнинг шаклланишини яхшироқ тушунишга қаратилган яна бир

кадамдир. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, буйруқ (15.12.2023 й.; №55), Республика ихтисослаштирилган гематологик илмий-амалий тиббиёт маркази, буйруқ (18.12.2023 й.; №21-Н), клиник амалиётга татбиқ этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Тавсия этилган алгоритм модели асосида, генетик маркёрларни аниқлаш йўли орқали ЖЮСТН билан хасталанган болаларни туғилишини эрта башорат қилиш усули такомиллаштирилди. Патологиянинг ривожланиш хавфини клиникадан ривожланишидан олдин эрта аниқлаш мақсадида, ушбу ривожланиш нуқсонининг оғир шакллари ривожланишига мойиллиги бор беморлар орасида хавф гуруҳини баҳолаш алгоритми таклифи берилди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ташкилий чора-тадбирлар босқич ва башорат алгоритмини такомиллаштириш Республика аҳолисига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш орқали, юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари билан туғилишини олдини олади ва даволаш - профилактикаси самарадорлигини оширади. Хулоса: Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга асосланиб, ЮЖСТН нинг шаклланиши ва кечиш оғирлиги хавфи билан МТХФР (С677Т), МТХФР (А1298С) ва МТРР (PLe22Met) - фолат алмашинуви генларининг мойиллик қилувчи генотипик вариантларини ташувчанлиги ўртасида ишончли муҳим боғлиқлик аниқланди. Ушбу генларнинг заифлашган генотипик вариантлари ташувчиси билан ЮЖСТН ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартадан кўпроқ ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ), касалликнинг оғир шакли 4,5 дан кўпроқ ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ) ошади. Бир вақтнинг ўзида, ушбу генларнинг нормал генотипик вариантлари касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш билан аҳамиятли равишда боғлиқ ( $OR>1$  при  $p<0.05$ ). Илмий янгиликдан кенгайтирилган холда фойдаланиши: «Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик асослари» мавзусида илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузурида ташкил этилган илмий техник кенгашига Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори томонидан 2024 йил 26 июндаги 6204-сонли хат юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу ишга талаб асослаб берилган, унинг мақсади, вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари муаммосининг ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида ЮЖСТН нинг клиник шаклига кўра тарқалганлиги муаммосининг умумий тақдмоти ва ҳолати тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. ЮЖСТН ни ўрганиш даврларини таҳлил қилиш уларнинг ушбу муаммонинг аҳамияти тўғрисида замонавий қарашларни шакллантириш учун муҳимлигини кўрсатади. Бундан ташқари, бир қатор кенг кўламли эпидемиологик тадқиқотлар натижаларига кўра, турли мамлакатларда, турли популяциялар ва жинсдаги шахслар орасида ЮЖСТН билан касалланиш жуда ўзгарувчан ва бир хил эмас. ЮЖСТН нинг ривожланиши турли омилларнинг, шу жумладан генетик полиморфизмларнинг мураккаб ўзаро таъсири натижасида юзага келадиган жуда мураккаб жараёнлар билан аниқланиши кўрсатилган.

Диссертациянинг «**Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонларида тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи берилган ва тадқиқот усуллари тавсифланган. Тадқиқотда 500 нафар ЮЖСТН аниқланган болалар касаллик тарихи ретроспектив ўрганилди ва улар орасидан тасодифий усул билан 105 нафар бола танлаб олинди, шунингдек, анамнезида туғма патологиялар бўлмаган 103 нафар бола проспектив таҳлил учун танлаб олинган. Барча текширилган болаларнинг ёш чегараси 5 ёшдан 11 ёшгача бўлиб, ЮЖСТН мавжуд бўлган беморларнинг ўртача ёши  $6,2 \pm 1,2$  ёшни ва назорат гуруҳининг ўртача ёши  $6,4 \pm 1,3$  ёшни ташкил этди. Барча текширилган беморлар 2017 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда Тошкент давлат стоматология институти клиникасида диспансер рўйхатига олинганлар ва кузатув остида бўлганлар.

ЮЖСТН ташҳиси беморларни комплекс клиник ва асбобий текширув асосида қўйилди. Шу билан бирга, касалликларнинг халқаро 10-таснифи (КХТ–10) (2007) ва ЖССТ тавсияларига (2012) мувофиқ, клиник ва асбобий тадқиқотлар натижаларига кўра, молекуляр генетик тадқиқотлар учун танланган ( $n=105$ ) ЮЖСТН билан бўлган текширилаётган, нозологияга кўра Биринчи яъни асосий гуруҳни ташкил этган болалар уч гуруҳга бўлинди: 2 – гуруҳ танглайда ёриқ билан бўлган болалар ( $Q\ 35$ ;  $n=35$ ); 3 - гуруҳ лабда ёриқ билан бўлган болалар ( $Q36$ ;  $n=33$ ) ва 4 – гуруҳ танглай ва лабда аралаш ёриқ билан бўлган болалар ( $Q\ 37$ ;  $n=37$ ). Шу билан бирга, бешинчи яъни назорат гуруҳини ЮЖСТН билан оғриган беморларга ёши ва жинси бўйича мос келадиган 103 та деярли соғлом шахслардан иборат эди.

Тадқиқотнинг белгиланган мақсади ва вазифаларига мувофиқ, ЮЖСТН аниқланган беморнинг махсус текширув картасидан фойдаланган ҳолда сўровнома ўтказиш ва стандарт умумий клиник ва генетик усулларни қамраб олган ҳолда босқичма-босқич ўтказилган тадқиқотлар комплекси ўтказилди.

Клиник тадқиқотлар Тошкент стоматология институти клиникасида, молекуляр генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг (РИГИАТМ) цитогенетика, молекуляр генетика ва ФИШ лабораториясида ўтказилди.

Генетик тадқиқотлар нурли микроскоп (Mindray, Хитой) ёрдамида хромосомаларнинг бўялган препаратларида кейинчалик хромосомаларнинг микроскопик ўзгаришларини ўрганган ҳолда, уларни бўяш йўли билан хромосомаларнинг стандарт цитогенетик таҳлилини ўтказишни ўз ичига олган, шунингдек полиморф генлар CYP1A1 (Ile462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Ile22Met) «AppliedBiosystems» (АҚШ) ва Corbet (Rotor-Gene, QUAGEN, Германия) дастурлаштириладиган ишлаб чиқарувчиларнинг термотциклларларида ПЗР усули орқали молекуляр генетик таҳлиллари ўтказилди.

Рақам кўрсаткичларини статистик таҳлили. Тадқиқот давомида аниқланган натижаларга статистик ишлов беришда «OpenEpi 2009, Version 2.9» статистик дастурлар тўпламидан фойдаланилди, бунда  $\chi^2$  мезонларни ҳисоблаш усуллари имкониятлар ва хавфлар нисбати (OR) кўрсаткичи, ишонч интервали (СИ 95%) ва P -  $P < 0.05$  бўлганда ишончли деб ҳисобланган фарқлар билан бўлган қийматларидан фойдаланилди.

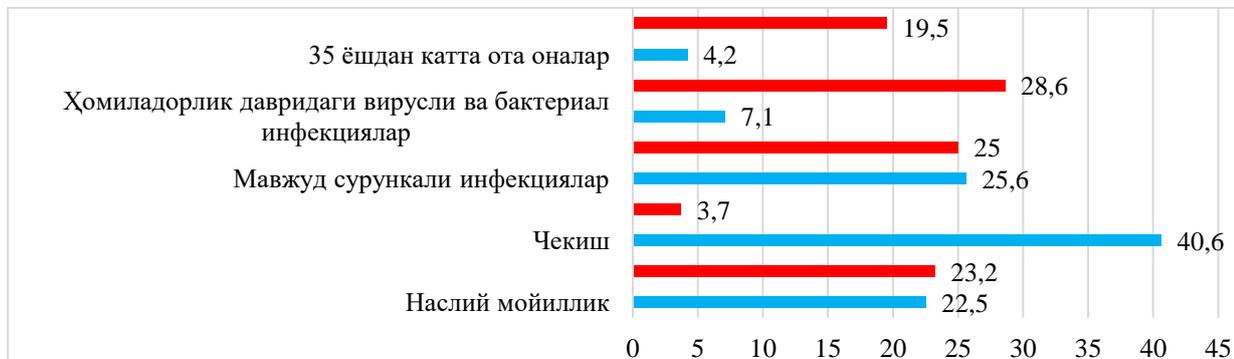
Диссертациянинг «**Юқори-жағ соҳасининг туғма нуқсонларининг тузилиши, ёш ва жинсга боғлиқ хусусиятлари, мойиллик қилувчи омиллар ва клиник кўринишларни таҳлил қилиш**» деб номланган учинчи бобида ЮЖСТН мавжуд бўлган беморларнинг ўтказилган ретроспектив ва проспектив таҳлиллари шуни кўрсатдики, беморлар орасида аёл жинси орасида патологиянинг бир оз юқори учраши аниқланди, бу эркак жинси билан солиштирганда мос равишда 53,3% га 46,7% ни ташкил этди. Шу билан бирга, текширилаётганлар ёшининг тоифасига қараб беморларнинг жинси тақсимооти бўйича деярли бир хил тенденция кузатилди.

ЮЖСТН мавжуд бўлган беморларни ёшига қараб мурожаат қилиши таҳлил қилинганда, унинг 5 ёшдан 7 ёшгача бўлганлар орасида юқори эканлиги аниқланди. Бунда ёши каттароқ беморлар камроқ мурожаат қилган.

ЮЖСТН мавжуд бўлган беморларни мурожаат қилишининг ўзига хос хусусиятларини таҳлил қилиб, сўнгги икки йил ичида (2021-2022 йиллар) мурожаат ҳолатларининг кўпайиши аниқланди, бу, эҳтимол, ушбу ривожланиш нуқсони билан болалар туғилиши сонининг кўпайиши билан боғлиқ.

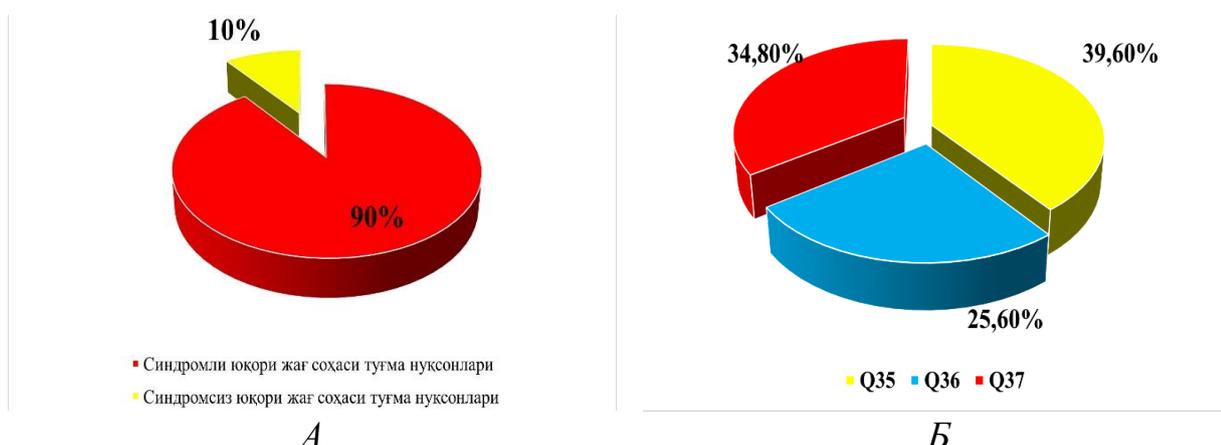
ЮЖСТН мавжуд бўлган болалар туғилиши билан боғлиқ бўлган бир қатор “ёмон оқибатли” омилларнинг таъсири ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш муҳим ҳисобланади. Ушбу мақсадга эришиш учун биз “ЮЖСТН аниқланган беморларни махсус текширув харитасини” ишлаб чиқдик, унга ЮЖСТН билан фарзандларининг туғилишига олиб келган ота-оналарда эҳтимолий ёмон оқибатли хавф омилларни мавжудлигини аниқлаш учун махсус (ижтимоий-маиший даража;

касбий хавфлар; ота-оналарда сурункали касалликлар, анемиялар, эндокринологик патологияларнинг мавжудлиги; турли кимёвий моддалар билан алоқалар; ҳомиладорлик даврида ўтказилган ўткир яллиғланиш касалликлари: ЎРИ, ЎРВИ, КОВИД 19; уруғланиш ва ҳомила шаклланиши даврида тератоген дориларни қабул қилиш; наслий мойиллик; уруғланиш даврида ота-оналар ёши, қариндош орасида никоҳ ва ҳоказолар) саволлар киритилган эди.



**1-расм.** Юқори жағсоҳаси туғма нуқсонлари ривожланишига мойил бўлган умумий омилларни таҳлил қилиши.

Анамнестик маълумотларни ўрганиб, ота – оналар орасида ЮЖСТН шаклланишига мойил бўлган бир қатор омиллар, масалан, наслий мойиллик- 22,5% 23,2% ҳолларда, 40,6% ва 3,7% ҳолларда чекиш, ота ва онада сурункали инфекциялар мавжудлиги 25,6% ва 25,0% ҳолларда, уруғланиш ва ҳомиладорлик даврида 7,1% ва 28,6% ҳолларда ўткир вирусли ва бактериал касалликлар, шунингдек 35 ёшдан ошган ота-оналарнинг ёши 4,2% ва 19,5% ҳолларда аниқланди (1-расм.).



**2-расм.** Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари мавжуд бўлган текширилган болалар орасида касалланишнинг умумий тузилишида КХТ-10 га кўра унинг синдромли ва синдромсиз вариантлари (А) ва шаклланинг (Б) улуши.

Бундан ташқари, КХТ 10 га мувофиқ патологиянинг нозологик шакллари (Q35, Q36 ва Q37) кўра ЮЖСТН ҳолатлари сонини тавсифлаш муҳим эди. Хусусан, Q 35 билан муружаат қилган беморлар сони 33,4%, Q36 - 31,4% ва Q37 -35,2% га тенг бўлди (2А ва Б расмга қаранг).

Шундай қилиб, ЮЖСТН мавжуд бўлган болалар орасида клиник шакллар таркибида нуқсоннинг янада оғир шакллари ҳолатлари устунлик қилди, улар

туғма алоҳида ҳолда танглай ва танглай ва лабда аралаш ёриғи бўлган беморлар бўлиб, улар жами 74,4% ни ташкил этди (500 бемордан 372 таси).

Диссертатсиянинг «Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонларида ксенобиотиклар биотрансформациясининг генлари полиморф вариантларининг (CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T)) тақсимланиш хусусиятлари ва ролини таҳлил қилиш» деб номланган тўртинчи бобида ксенобиотиклар полиморф генларининг CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T) ва MDR1 (C1236T) молекуляр генетик текширувлари натижалари келтирилган ҳамда ЮЖСТН бошланиш механизмида уларни ҳиссасини баҳолаш ўтказилган.

ЮЖСТН мавжуд бўлган беморлар ва соғлом шахслар орасида полиморф генлар CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T) генотипик вариантлари учраш даражалари тақсимланишининг мослигини ўрганишда РХВ ( $\chi^2 < 0.84$ ;  $p > 0,05$ ) га кўра фарқлар аниқланмади, Q36 ( $\chi^2 = 6.4$ ;  $p = 0.012$ ) билан бўлган беморлар орасида ген MDR1 (C1236T) полиморфизмидан ташқари, бу ерда С/Т генотипининг гетерозигот вариантининг кузатилган частоталари ортиқча бўлган.

ЮЖСТН (n=105) мавжуд бўлган асосий гуруҳ беморлар орасида CYP1A1 генида Pе462Val аллел полиморфизмининг учрашини баҳолаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, энг яққол намоён бўлган фарқлар G кичик аллели ва G/G мутант генотипи частоталарида намоён бўлади, уларнинг улуши ЮЖСТН билан бўлган текширилганларнинг асосий гуруҳидан ошади (1-жадвал).

#### 1-жадвал

#### Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган беморлар ва соғлом назорат гуруҳларидаги CYP1A1 генида Pе462Val полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиши

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	160	76.2	50	23.8	64	61.0	32	30.4	9	8.6
II	Q35 (танглайда ёрик), n=35	53	75.7	17	24.3	22	62.9	9	25.7	4	11.4
III	Q36 (лабда ёрик), n=33	48	72.7	18	27.3	18	54.6	12	36.4	3	9.0
IV	Q37 (танглай ва лабда ёрик), n=37	59	79.7	15	20.3	24	64.9	11	29.7	2	5.4
V	Назорат гуруҳи, n=103	171	83.0	35	17.0	72	69.9	27	26.2	4	3.9

ЮЖСТН бўлган асосий гуруҳ ва соғломларнинг ўртасида ўрганилган полиморф генетик вариант бўйича аллеллар ҳамда генотипларни ташувчанлик натижаларини таққослаб, функционал жиҳатдан ёмон оқибатга олиб келувчи G аллели ЮЖСТН билан бўлган беморлар орасида 1,5 баравар кўп учради ( $\chi^2 = 3.0$ ;  $P = 0.1$ ). Бошқа локусларга нисбатан сезиларли фарқлар топилмади.

Q35 билан бўлган гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан кичик G аллелининг пайдо бўлишининг сезиларли бўлмаган 1,6 баравар кўпайиши аниқланди ( $\chi^2=1.8$ ;  $P=0.2$ ). Бу расмда A/A ( $\chi^2=0.6$ ;  $P=0.5$ ) ва A/G ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.97$ ;) генотипларининг частоталари ҳам таққосланувчи гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади. Шу билан бирга, Q35 билан бўлган гуруҳдаги мутант G/G генотипининг улушини назорат гуруҳи билан солиштирганда 3,2 баробар ( $\chi^2=2.7$ ;  $P=0.1$ ) ошиш тенденцияси мавжуд эди.

Q36 билан бўлган беморлар гуруҳида соғломлар билан таққослаганда, функционал ноқулай G аллелининг частотасини 1,8 баравар ошиш тенденцияси мавжуд эди ( $\chi^2=3.4$ ;  $P=0.1$ ). Гетерозиготали A/G ва гомозиготали кичик G/G генотипларининг частоталари бўйича уларнинг частоталари мос равишда 1,6 ( $\chi^2=1.3$ ;  $P=0.3$ ) ва 2,5 мартаба ( $\chi^2=1.4$ ;  $P=0.3$ ) ишончли бўлмаган равишда ошган.

Q37 билан бўлган беморларнинг гуруҳида назорат гуруҳи билан солиштирганда статистик муҳим аҳамиятга эга бўлган ҳеч қандай фарқлар ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.5$ ) аниқланмади.

ЮЖСТН билан бўлган беморларнинг асосий гуруҳидаги MDR1 (C3435T) гени полиморфизмига кўра, назорат гуруҳи билан солиштирганда, T аллели статистик жиҳатдан бироз камроқ қайд қилинди ( $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ). C/T гетерозигота ( $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.4$ ) ва T/T мутант гомозигота ( $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ) частоталаридаги фарқлар статистик ишончилиликка эриша олмади (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари билан бўлган беморлар ва соғлом назорат гуруҳларида MDR1 генида C3435T полиморфизмининг аллеллар ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	155	73.8	55	26.2	59	56.2	37	35.2	9	8.6
II	Q35 (танглайда ёриқ), n=35	51	72.9	19	27.1	20	57.1	11	31.4	4	11.4
III	Q36 (лабда ёриқ), n=33	48	72.7	18	27.3	18	54.5	12	36.4	3	9.1
IV	Q37 (танглай ва лабда ёриқ), n=37	56	75.7	18	24.3	21	56.8	14	37.8	2	5.4
V	Назорат гуруҳи, n=103	149	72.3	57	27.7	53	51.5	43	41.7	7	6.8

MDR1 (C3435T) гени полиморфизмининг Q35 билан бўлган беморлар ва соғлом шахслар гуруҳлари ўртасида тақсимланишидаги фарқларни таққослаб, T аллел варианты ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.95$ ;  $OR=1.0$ ;  $95\%CI: 0.53-1.79$ ), C/C асосий генотиби ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.6$ ;  $OR=1.3$ ;  $95\%CI: 0.58-2.72$ ), T/T кичик генотиби ( $1\chi^2=0.8$ ;  $P=0.4$ ;  $OR=1.8$ ;  $95\%CI: 0.49-6.36$ ), шунингдек C/T гетерозиготанинг ( $\chi^2=1.2$ ;  $P=0.3$ ;  $OR=0.6$ ;  $95\%CI: 0.28-1.44$ ) ташувчанлигида сезиларли фарқлар йўқ эди.

MDR1 (C3435T) ген полиморфизмининг аллелик ва генотипик вариантларида фарқлар Q36 билан бўлган беморлар ва соғлом шахслар орасида ҳам худди шундай манзара кузатилди ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

Шу муносабат билан, тадқиқот натижаларига кўра, MDR1 генининг (C3435T) полиморфизми Ўзбекистонда ЮЖСТН ҳосил бўлиш жараёнларида мустақил иштирок этади, деб айта олмаймиз.

MDR1 (C1236T) генининг локуслари частотасини назорат гуруҳи билан солиштирганда ЮЖСТН билан бўлган асосий гуруҳда Т кичик аллели ( $\chi^2 = 0.4$ ;  $P = 0.6$ ;  $OR = 1.1$ ;  $95\%CI: 0.77-1.7$ ), С/Т гетерозигота ( $\chi^2 = 0.2$ ;  $P = 0.7$ ;  $OR = 1.1$ ;  $95\%CI: 0.65-1.93$ ) ва Т/Т мутант локуси ( $\chi^2 = 0.1$ ;  $P = 0.8$ ;  $OR = 1.2$ ;  $95\%CI: 0.52-2.56$ ) нинг тез тез учрашининг статистик жиҳатдан аҳамиятсизлиги аниқланди.

### 3-жадвал

#### Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган беморлар ва соғлом назорат гуруҳларида MDR1 генида аллеллар ва генотиплар полиморфизми C1236T частоталарининг тақсимланиши

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	127	60.5	83	39.5	37	35.2	53	50.5	15	14.3
II	Q35 (танглайда ёриқ), n=35	45	64.3	25	35.7	14	40.0	17	48.6	4	11.4
III	Q36 (лабда ёриқ), n=33	42	63.6	24	36.4	10	30.3	22	66.7	1	3.0
IV	Q37 (танглай ва лабда ёриқ), n=37	40	54.0	34	46.0	13	35.1	14	37.8	10	27.0
V	Назорат гуруҳи, n=103	131	63.6	75	36.4	41	39.8	49	47.6	13	12.6

Q35 билан бўлган гуруҳда натижалар ўрганилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларнинг мутлақо йўқлиги билан тавсифланди ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

Q36 билан бўлганлар ва соғлом гуруҳлар ўртасида аллеллар ташувчанлигида ҳеч қандай фарқлар йўқ эди ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.99$ ). Шу билан бирга, С/Т генотипларининг частота тақсимланишида ( $\chi^2 = 3.7$ ;  $P = 0.1$ ;  $OR = 2.2$ ;  $95\%CI: 0.98-4.96$ ) беморлар орасида С/Т генотипининг кўпроқ учраши ва Т/Т генотипининг аҳамиятсиз пасайиши тенденцияси кузатилди.

Беморлар орасида Т кичик аллел ташувчанлик улушининг аҳамиятсиз 1,5 баравар кўпайиши Q37 ва назорат гуруҳлари ўртасида топилган ( $\chi^2 = 2.1$ ;  $P = 0.2$ ;  $OR = 1.5$ ;  $95\%CI: 0.87-2.54$ ). С/С ёввойи частота ( $\chi^2 = 0.3$ ;  $P = 0.7$ ;  $OR = 0.8$ ;  $95\%CI: 0.38-1.79$ ) ва С/Т гетерозиготали ( $\chi^2 = 1.0$ ;  $P = 0.4$ ;  $OR = 0.7$ ;  $95\%CI: 0.31-1.44$ ) генотиплар тақсимотидаги фарқлар ҳам статистик ишончлилик даражасига эришмади. Бироқ, Т/Т генотипининг мутант вариантыга нисбатан Q37 билан бўлган беморлар орасида 2.6 маротаба статистик жиҳатдан сезиларли ошиши

аниқланган ( $\chi^2=4.1$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=2.6$ ;  $95\%CI$ : 1.03-6.37).СИ: 1.03-6.37) статистик жиҳатдан уни ишончли ўсиши аниқланди.

Шундай қилиб, натижалар С/Т генотипининг алоҳида ҳолда лаб ёриғи (Q36) ва Т/Т генотипининг аралаш танглай ва лаб (Q37) ҳосил бўлиш механизмларига мумкин бўлган ҳиссасини аниқлашга имкон берди.

Диссертациянинг «Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларида фолат цикли генлари полиморф вариантларининг (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR A66G (Pе22Met)) тарқалганлик хусусиятларини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида фолат алмашинуви полиморф генларининг MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) ва MTRR A66G (Pе22Met) молекуляр генетик текширувлари натижалари келтирилган ва ЖЮСТН бошланиш механизмида уларни ҳиссасини баҳолаш ўтказилган.

ЖЮСТН билан бўлган беморлар ва соғломларнинг текширув ўтказилган гуруҳларида MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) полиморф генлари генотипик вариантлари частотасини тақсимланишига кўра РХВ бўйича ( $\chi^2<0.84$ ;  $p>0,05$ ) фарқлар аниқланмади. Шу билан бирга, MTR генидаги A2756G локусининг кузатилган ва кутилган А/А, А/С ва С/С генотиплари частоталарини тақсимланишида РХВ дан оғишлар Q37 билан бўлган беморлар гуруҳида аниқланди ( $\chi^2=8.04$ ;  $P=0.003$ ). Бундан ташқари, MTR (A2756G) ва MTRR A66G (Pе22Met) полиморф генлари учун кузатилган ва кутилган генотипларнинг частоталари орасида Q35 ( $\chi^2=5.5$ ;  $P=0.02$ ), Q36 ( $\chi^2=4.36$ ;  $P=0.037$ ) ва Q37 ( $\chi^2=5.44$ ;  $P=0.02$ ) бўлган беморлар орасида статистик жиҳатдан ишончли фарқлар, яъни каноник Харди-Вайнберг мувозанатидан оғиш аниқланди.

#### 4-жадвал

#### Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган беморлар ҳамда соғлом назорат гуруҳларида MTHFR (C677T) полиморфизми аллел ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши.

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	145	69.0	65	31.0	51	48.5	43	41.0	11	10.5
II	Q35 (танглайда ёрик), n=35	52	74.3	18	25.7	18	51.4	16	45.7	1	2.9
III	Q36 (лабда ёрик), n=33	49	74.2	17	25.8	19	57.6	11	33.3	3	9.1
IV	Q37 (танглай ва лабда ёрик), n=37	44	59.5	30	40.5	14	37.8	16	43.2	7	19.0
V	Назорат гуруҳи, n=103	166	80.6	40	19.4	68	66.0	30	29.1	5	4.9

ЮЖСТН билан бўлган асосий гуруҳда генетик полиморфизм MTHFR (C677T) бўйича аллел ва генотипларнинг учраши ёмон оқибатга олиб келувчи Т аллелнинг деярли икки баравар статистик ишончли кўпайиши билан тавсифланган ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=1.9$ ;  $95\%CI$ : 1.19-2.92) назорат гуруҳидаги

ўхшаш билан таққослаганда. С/Т генотиби ташувчанлигида ЮЖСТН ҳосил бўлиш хавфи 1,7 мартага ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ;  $OR=1.7$ ;  $95\%CI: 0.95-3.0$ ) ва Т/Т генотиби ташувчанлигида 2,3 мартага ( $\chi^2=2.3$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=2.3$ ;  $95\%CI: 0.79-6.68$ ) аниқланди.

Соғлом гуруҳга нисбатан Q35 билан бўлган гуруҳдаги МТНFR (С677Т) полиморфизмининг қиёсий таҳлили Т аллел ташувчанлиги улушининг сезиларли даражада ошиши ( $\chi^2=1.2$ ;  $P=0.3$ ) ва С/С генотип частотасининг пасайиши ( $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.2$ ) билан тавсифланди. С/Т гетерозигота генотипининг улушини 2,0 баробар ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ) ошиш тенденцияси ва Т/Т генотип ташувчанлигида ( $\chi^2=0.3$ ;  $P=0.7$ ) унчалик катта бўлмаган фарқ аниқланган.

Q36 билан бўлган беморлар гуруҳида аллеллар ва генотипларнинг частоталари бироз ошгани аниқланди ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.05$ ).

Q37 билан бўлган беморлар гуруҳида кичик ноқулай Т аллелининг частотаси юқори статистик ишончлик билан назорат гуруҳида ўхшашга қараганда 2,8 баравар юқори эди ( $\chi^2=13.0$ ;  $P=0.01$ ). Худди шу муҳим динамика катта С/С генотипининг протектив таъсирининг пасайиши ( $\chi^2=8.9$ ;  $P=0.01$ ), Т/Т мутант генотипининг улуши 4,6 баравар ( $\chi^2=6.9$ ;  $P=0.01$ ) ошиши С/Т гетерозиготали генотиби частотасининг деярли икки баравар ( $\chi^2=2.5$ ;  $P=0.2$ ) бироз ошиши билан қайд этилган.

Бинобарин, МТНFR (С677Т) генетик полиморфизмининг ноқулай Т аллели ва С/Т ва Т/Т генотиплари ЖЮСТН шаклланиш хавфининг ортиши, хусусан Q35 ва Q37 нинг генетик башоратчилари сифатида қаралиши мумкин.

МТНFR (А1298С) генининг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида тақсимланишининг қиёсий таҳлилида сезиларли фарқлар аниқланмади ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.05$ ) (5-жадвал).

#### 5-жадвал

#### Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган беморлар ва соғлом назорат гуруҳларида МТНFR (А1298С) полиморфизми аллел ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		А		С		А/А		А/С		С/С	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	148	70.5	62	29.5	51	48.6	46	43.8	8	7.6
II	Q35 (танглайда ёрик), n=35	47	67.1	23	32.9	16	45.7	15	42.9	4	11.4
III	Q36 (лабда ёрик), n=33	41	62.1	25	37.9	11	33.3	19	57.6	3	9.1
IV	Q37 (танглай ва лабда ёрик), n=37	60	81.1	14	18.9	24	64.9	12	32.4	1	2.7
V	Назорат гуруҳи, n=103	158	76.7	48	23.3	59	57.3	40	38.8	4	3.9

Q35 билан бўлган беморлар гуруҳлари ва соғлом шахслар ўртасидаги таққослаш натижалари ноқулай С аллелининг ташувчанлиги орасида Q35 ( $\chi^2=2.5$ ;  $P=0.2$ ) шаклланишида муҳим роли йўқлигини ва ушбу патологияни

ривожланиш хавфини 3,2 маротабага ошиш тенденциясининг С/С мутант генотиби ташувчанлиги орасида мавжудлигини аниқлади ( $\chi^2=2.7$ ;  $P=0.1$ ).

С аллели ( $\chi^2=5.4$ ;  $P=0.025$ ;  $OR=2.0$ ;  $95\%CI: 1.12-3.61$ ) ва А/А катта генотип ( $\chi^2=5.7$ ;  $P=0.025$ ) частотаси улушида статистик муҳим фарқ Q36 билан бўлган беморлар ва соғлом шахсларнинг гуруҳлари ўртасида топилган. Бундан ташқари, С/С мутант генотиби ( $\chi^2=1.4$ ;  $P=0.3$ ) учун ишончсиз фарқ билан А/С гетерозигота генотипининг улушини 2,1 баробар ошиш тенденцияси кузатилди ( $\chi^2=3.6$ ;  $P=0.1$ ).

MTHFR (A1298C) ген полиморфизмининг аллелик ва генотипик вариантларини Q37 билан бўлган беморлар гуруҳлари ва соғлом шахслар ўртасида ташувчанлигидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга эмас эди.

Шундай қилиб, MTHFR (A1298C) генининг полиморфизмини Ўзбекистонда алоҳида ҳолда танглай ва алоҳида ҳолда лаб ёриғи ҳосил бўлиш хавфи ортинининг генетик башоратчилари деб ҳисоблаш мумкин.

ЖЮСТН билан бўлган асосий гуруҳдаги MTR (A2756G) генининг полиморфизмига кўра аллел ва генотип ташувчиларининг улушида соғлом гуруҳга нисбатан сезиларли фарқлар топилмади (6-жадвалга қаранг).

**6-жадвал**

**Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган беморлар ва соғлом назорат гуруҳларида MTR (A2756G) полиморфизми аллел ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши**

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	176	83.8	34	16.2	75	71.4	26	24.8	4	3.8
II	Q35 (танглайда ёриқ), n=35	59	84.3	11	15.7	25	71.4	9	25.7	1	2.9
III	Q36 (лабда ёриқ), n=33	54	81.8	12	18.2	21	63.6	12	36.4	0	0.0
IV	Q37 (танглай ва лабда ёриқ), n=37	63	85.1	11	14.9	29	78.4	5	13.5	3	8.1
V	Назорат гуруҳи, n=103	168	81.6	38	18.4	70	68.0	28	27.2	5	4.8

Q35 билан бўлган гуруҳда таҳлил натижалари статистик муҳим фарқларга эга эмас эди ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.05$ ).

Q37 ва назорат гуруҳлари ўртасида назорат билан таққослаганда А/Г генотипининг гетерозигот вариантининг частотасини камайиш тенденцияси аниқланди ( $\chi^2=2.8$ ;  $P=0.1$ ). А/Г генотиби алоҳида ҳолда лаб ёриғи (Q36) хавфини аралаш танглай ва лаб ёриғи (Q37) билан солиштирганда 3,7 баравар ошиши аниқланди, бу эса уни Ўзбекистонда Q36 ривожланиш хавфига мойил бўлган генетик башоратчи деб ҳисоблаш имконини беради.

ЮЖСТН билан бўлган асосий гуруҳдаги MTRR A66G (Ile22Met) генининг полиморфик вариантга аллел ва генотипни ташувчанлик частоталарининг соғломларга нисбатан фарқларининг таҳлили локуслар

частоталарида соғломларга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқлар мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

### 7-жадвал

#### Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган беморлар ва соғлом назорат гуруҳларида MTRR A66G (Ple22Met) полиморфизми аллел ҳамда генотиплари частоталарининг тақсимланиши.

№	Гуруҳлар	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг учраш даражаси					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гуруҳ, n=105	168	80.0	42	20.0	58	55.2	36	34.3	11	10.5
II	Q35 (танглайда ёрик), n=35	58	82.9	12	17.1	26	74.3	6	17.1	3	8.6
III	Q36 (лабда ёрик), n=33	44	66.7	22	33.3	12	36.4	20	60.6	1	3.0
IV	Q37 (танглай ва лабда ёрик), n=37	50	67.6	24	32.4	20	54.1	10	27.0	7	18.9
V	Назорат гуруҳи, n=103	160	77.7	46	22.3	64	62.1	32	31.1	7	6.8

Q35 билан бўлган беморлар ва соғломлар гуруҳлари ўртасидаги қиёсий таҳлил натижалари аллел ва генотиплар частоталарида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлигини ҳам кўрсатди ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

Q36 ва соғлом гуруҳлар ўртасида ўтказилган шунга ўхшаш тадқиқотлар G кичик аллелининг частотасини ошиши билан бўлган яққол тенденцияси ( $\chi^2 = 3.2$ ;  $p = 0.1$ ), A/A ёввойи генотипининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши ( $\chi^2 = 6.7$ ;  $p = 0.01$ ), A/G гетерозиготали генотипини 3,4 мартаба ошиши ( $\chi^2 = 9.2$ ;  $p = 0.01$ ), G/G мутант генотипи ташувчанлигининг сезиларли бўлмаган пасайиши билан аниқланди ( $\chi^2 = 0.6$ ;  $p = 0.5$ ).

Q37 ва назорат гуруҳлари ўртасида, G кичик аллел ташувчанлиги улушини ошиши учун яққол мойиллик ( $\chi^2 = 3.0$ ;  $p = 0.1$ ), G/G мутант генотипи частотасида статистик муҳим фарқлар ( $\chi^2 = 4.4$ ;  $p = 0.05$ ; OR=3.2; 95%CI: 1.09-9.44) бор эди, бошқа локусларни тақсимотида муҳим фарқлар йўқ бўлганда ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

MTRR A66G (Ple22Met) генининг полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг улушларини Q36 ва Q37 билан бўлган беморлар гуруҳлари ўртасида таққослаганда A/G гетерозиготали генотип частотасининг статистик жиҳатдан сезиларли ошиши A/G ( $\chi^2 = 8.0$ ;  $p = 0.01$ ; OR=4.2; 95%CI: 1.55-11.12) ва G/G мутант генотипи частотасининг пасайиши (3.0% 18.9%га нисбатан;  $\chi^2 = 4.4$ ;  $P = 0.05$ ) аниқланди.

Шундай қилиб, мунозарани якунлаб, MTRR A66G (Ple22Met) полиморфик генига кўра, Q36 ҳосил бўлиш механизмларида G кичик аллели ва A/G гетерозиготали генотипи ва Q37 шаклланишида G/G мутант генотипи иштирок этади деган хулосага келишимиз мумкин.



*3-расм. Юқори жағ соҳаси туғма нуқсонлари бўлган болаларни туғилиш хавфини олдини олиш ва ушбу нуқсонлар аниқланган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш бўйича ташкилий ва профилактика чора тадбирлари.*

Диссертациянинг «Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларининг ташҳислаш протоколларини такомиллаштириш ва клиник кечишини башорат қилиш, профилактика тадбирларининг ташкилий стратегияларини ишлаб чиқиш» олтинчи бобида хромосома таҳлили ва ген-ген ўзаро таъсирининг роли асосида ЮЖСТН ривожланишини ташҳислаш ва башорат қилишни такомиллаштириш, шунингдек, Ўзбекистонда ЮЖСТН ривожланишининг олдини олиш бўйича ташкилий чора-тадбирлар ва профилактика усулларини ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар келтирилган.

ЮЖСТН билан бўлган 105 та бемор ўртасида ўтказилган цитогенетик тадқиқот 46, XX, +der(15)t(9;15)(p13;q11.2); 46, XX, 46, XY, 22q11.2 (22q11.21) ва 46, XX +der(9)t(1;9)(q32.3; p22.2) шаклида хромосомаларнинг сифатли бузилиши мавжуд бўлган учта беморда Паттау, Эдвардс ва Даун синдроми кўринишидаги хромосомаларнинг микдорий бузилишларини учта ҳолатда ҳам аниқлашга имкон берди.

Ўтказилган тадқиқот P450 цитохром ферменти ва Р-гликопротеин синтезининг бузилиши билан боғлиқ, детоксикация тизимининг фоллий кислотаси циклининг ферментларини ва I ва III фаза ферментларини кодловчи генларнинг локуслари орасида ишончли ген-ген ўзаро таъсирини аниқлади.

Аввало, ташкилий жиҳатларнинг бутун мажмуасини ифодаловчи профилактика чоралари босқичма-босқич амалга оширилиши керак.

**Биринчи босқич** соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини ходимларининг мунтазам ишлаши орқали ижтимоий-маиший даражани, маданият ва таълимни, шунингдек, аҳолини соғломлик кўрсаткичини ошириш бўйича чора-тадбирларни ўз ичига олган бўлиши керак.

Ҳомиладорликни режалаштиришдан олдин профилактика ишларининг **иккинчи босқичи** генетик шифокорлар томонидан мажбурий туман ва вилоят тиббий-генетик маслаҳатларини ўтказишни таъминлаши керак.

**Учинчи босқичда** республика етакчи илмий-амалий тиббиёт марказлари негизида фаолият юритаётган ихтисослаштирилган тиббий генетика бўлимлари ва лабораторияларида ҳомиладорлик ва болалар туғилишини режалаштираётган ота-оналарда генетик бузилишларни аниқлаш ёки истисно қилиш мақсадида бир қатор чора-тадбирлар амалга оширилмоқда.

Шундай қилиб, ЮЖСТН билан бўлган болалар туғилишининг олдини олиш бўйича ташкилий ва профилактика чораларини такомиллаштириш асосида биз ушбу соҳада 1-расмда келтирилган асосий стратегияларни ишлаб чиқдик.

## ХУЛОСАЛАР

**«Юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник ва молекуляр генетик асослари»** мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ЮЖСТН билан бўлган беморларни комплекс клиник ва генетик тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш касалликнинг ривожланиш хавфи ва кечиши даражасининг мойиллик қилувчи экзоген ва эндоген омилларга боғлиқлигини аниқлади.

2. ЮЖСТН даги хромосома бузилишлари миқдорий ва сифат бузилишлари билан ифодаланиши аниқланди. 18 ва 21 хромосомаларда трисомия (мос равишда Эдвардс ва Даун синдромлари), шунингдек, кўплаб хромосома бузилишларининг ноёб шакли топилган;

3. ЮЖСТН нинг шаклланиши ва кечиш оғирлиги хавфи билан MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) ва MTRR (Ile22Met) - фолат алмашинуви генларининг мойиллик қилувчи генотипик вариантларини ташувчанлиги ўртасида ишончли муҳим боғлиқлик аниқланди. Ушбу генларнинг заифлашган генотипик вариантлари ташувчиси билан ЮЖСТН ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартадан кўпроқ ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ), касалликнинг оғир шакли 4,5 дан кўпроқ ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ) ошади. Бир вақтнинг ўзида, ушбу генларнинг ёввойи генотипик вариантлари касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш билан аҳамиятли равишда боғлиқ ( $OR>1$  да  $p<0.05$ );

4. Детоксикация тизимининг I ва III фазаларининг ферментларини кодловчи CYP1A1 (Ile462Val) ва MDR1 (C1236T) генларининг «функционал жиҳатдан ёмон оқибатга олиб келувчи» генотипик вариантларини ташувчанлик ЮЖСТН шаклланиш хавфи билан боғлиқ. Ушбу генларнинг ёмон оқибатга олиб келувчи гомозиготали генотипик вариантларини ташувчанлигида касалликнинг ривожланиш хавфи ишончли равишда 2 мартадан кўпроқ ошади ( $OR=2.3$  ва  $OR=2.6$ ;  $p<0.05$ ). Аксинча, CYP1A1 ва MDR1 генларининг Ile462Ile ва C1236C генотипик вариантлари ЮЖСТН шаклланишига нисбатан протектив таъсири билан боғлиқ;

5. ЮЖСТН нинг ривожланиш хавфи ва MTR (A2756G) ва MDR1 (C3435T) генетик полиморфизмлари ўртасида ишончли ассоциатив боғлиқлик ўрнатилмаган, бу ЮЖСТН ( $OR<1$ ;  $p>0.05$ ) ривожланиш механизмида ушбу локусларнинг мустақил роли йўқ деган хулосага келиш имконини беради;

6. Ўрганилаётган тизимли генларнинг ЮЖСТН нинг шаклланишига нисбатан ёмон оқибатга олиб келувчи генотипик вариантларининг ўзаро таъсирида муҳим қўшимча таъсир кўрсатилади. Ушбу маълумотлар касаллик ривожланиш механизмида ксенобиотиклар ва фолат метаболизмининг биотрансформациясини тартибга солувчи генларнинг ўзаро таъсирида нозологик синергизм мавжудлиги ҳақидаги назарий тушунчага мос келади;

7. ЮЖСТН билан бўлган беморларни ташҳисини тўғри қўйиш ва самарали олиб бориш тактикасини аниқлаш учун беморларни текширув алгоритми такомиллаштирилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ГУЛЬМУХАМЕДОВ ПУЛАТ БАХТИЁРОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ  
РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ  
ОБЛАСТИ**

**14.00.21–Стоматология**

**14.00.33-Общественное здравоохранение. Менеджмент в здравоохранении**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**Самарканд – 2024**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за B2022.2.DSc/Tib712.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английский (резюме)) размещён на веб-сайте по адресу ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

<b>Научные консультанты:</b>	<b>Хабиллов Нигмон Лукмонович</b> доктор медицинских наук, профессор
	<b>Ризаев Жасур Алимжанович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Искандарова Шахноза Тулкиновна</b> доктор медицинских наук, профессор
	<b>Амхадова Малкан Абдрашидовна</b> доктор медицинских наук, профессор
	<b>Закирова Умида Иркиновна</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация</b>	<b>Южно-казахстанская медицинская академия (Казахстан)</b>

Защита диссертации состоится на заседании Ученого совета Самаркандского государственного медицинского университета DSc.04/05.06.2020.TIB.102.02 в \_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_. Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 2. Тел.: (+99866) 233-30-34; электронная почта: [ilmiyprorektor@sammu.uz](mailto:ilmiyprorektor@sammu.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Центре информационных ресурсов Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрированный номер № \_\_\_\_\_). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 2. Телефон: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.)

**Т.Э. Зойиров**

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

**Г.У. Самиева**

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

**Ш.Т. Искандарова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире неуклонно растут врожденные пороки челюстно-лицевой области (ВПЧЛО) среди детей, приводящих к инвалидности, развитию опасных для жизни осложнений и высокой летальности. По данным ВОЗ, «...среди всей большой группы пороков развития человека более 80% приходится на долю не синдромных врожденных дефектов нёба и губы, имеющие высокую частоту встречаемости и зачастую тяжелое течение...»<sup>1</sup>. Врожденные пороки челюстно-лицевой области являются многофакторными патологиями, важная роль в формировании которых отводится как экзогенным (загрязненный воздух, повышенный радиационный фон, влияние на плод наркотических веществ, алкоголя, никотина, инфекционных заболеваний и т.п.), так и эндогенным факторам (гормональные изменения во время эмбриогенеза, наследственная предрасположенность, генетические факторы). Среди генетических факторов особое внимание отводится генам, участвующим в процессах детоксикации ксенобиотиков (имеющие решающее значение для выведения из организма экзогенных химических веществ) и регуляторам фолатного цикла (участвующие в метаболизме фолатов). Их структурные изменения чреваты с высоким риском формирования различных пороков развития, в том числе и расщелины нёба и губы. Между тем, определение роли генов в развитии ВПЧЛО является одним из актуальных вопросов современной медицины.

Во всем мире проводятся ряд целенаправленных научных исследований, по комплексной оценке, клинических и инструментальных проявлений ВПЧЛО. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретают исследования, направленные на изучение особенностей распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов генов системы детоксикации ксенобиотиков CYP1A1 (Ile462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T) и локусов генов системы фолатного цикла (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Ile22Met)) у больных с врожденными пороками челюстно-лицевой области, анализ генофенотипических признаков и оценку корреляции между генетическими изменениями и формированием ВПЧЛО, усовершенствование диагностических и прогностических критериев развития и тяжести клинического течения врожденных пороков челюстно-лицевой области, разработку методических рекомендаций по организации и улучшению качества медицинской помощи пациентам с диагностированными ВПЧЛО.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе по предотвращению и устранению развития врожденных пороков. В связи с этим, в соответствии с

---

<sup>1</sup>Nasreddine, G., El Hajj, J., & Ghassibe-Sabbagh, M. (2021). Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, 108373. doi:10.1016/j.mrrev.2021.108373.

семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в повышении уровня оказания медицинской помощи населению на новую ступень, определены задачи «...по повышению качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»<sup>2</sup>. Исходя из этих задач, целесообразно проведение научных исследований, направленных на снижение рождаемости детей с врожденными пороками развития лица и челюсти, снижение инвалидности и смертности от их осложнений, повышение эффективности использования современных молекулярно-генетических методов исследования в пренатальной и предимплантационной ДНК-диагностике болезни.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.** Научные исследования, направленные на оценку клинико-инструментальных и молекулярно-генетических особенностей врожденных пороков верхней лицевой области, проводятся в ведущих исследовательских центрах и университетах мира, в том числе University of California, Texas, Virginia, Arkansas, Pittsburgh (США), Goethe-University (Германия), University of British Columbia (Канада), University of São Paulo (Бразилия), University of Oslo (Норвегия), Newcastle University (Великобритания), Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Peking University (Китай), Seoul National University (Корея), в Самаркандском государственном медицинском университете (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований, направленных на достижение высокой эффективности в разработке пренатальной и предимплантационной ДНК диагностики врожденных пороков верхне-

---

<sup>2</sup> Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

<sup>2</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.goethe-university-frankfurt.de](http://www.goethe-university-frankfurt.de), [www.utexas.edu](http://www.utexas.edu), [ubc.ca](http://ubc.ca), [www.berkeley.edu](http://www.berkeley.edu), [www.uark.edu](http://www.uark.edu), [www.virginia.edu](http://www.virginia.edu), [www.pitt.edu](http://www.pitt.edu), [www.ncl.ac.uk](http://www.ncl.ac.uk), [www.uio.no/english](http://www.uio.no/english), [www.useoul.edu](http://www.useoul.edu), [www.pkuf.org](http://www.pkuf.org), [www.gematologiya.uz](http://www.gematologiya.uz) и на основе других источников.

лицевой области, был получен ряд научных результатов, в том числе следующие: отмечен вклад генов системы детоксикации и фолатного цикла в патогенез врожденных пороков развития (University of Texas, США); обоснована необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования в комплексе со стандартными диагностическими методами для диагностики и прогнозирования ВПЧЛО (Goethe-University, Германия); доказана эффективность ранней диагностики по фенотипическим и генетическим спектрам при ВПЧЛО (University of Indonesia, Индонезия); доказано развитие ВПЧЛО под влиянием факторов внешней среды, таких как курение, употребление алкоголя, стрессовых факторов, инфекционных заболеваний (Radboud University, Нидерланды); определены показатели инвалидности и смертности от осложнений ВПЧЛО (Newcastle University, Великобритания; University of British Columbia, Канада; University of California, США); доказана роль полиморфных локусов генов системы ксенобиотиков и фолатного метаболизма в формировании ВПЧЛО (Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан).

В мире проводятся ряд научных исследований по совершенствованию алгоритма ранней диагностики и прогноза формирования ВПЧЛО на основе анализа клиничко-инструментальных и исследования вклада молекулярно-генетических факторов, включая следующие исследования по приоритетным направлениям: оценка функциональных особенностей ротовой полости и челюстно-лицевой области у детей с микроцефалией, связанной с врожденными дефектами; оценка функциональных особенностей челюстно-лицевой области у детей, особенно с неправильным прикусом в детстве, обоснование использования цифровых технологий в лечении детского OSA, расщелины губы и неба и других заболеваний; исследование особенностей полиморфных локусов генов системы ксенобиотиков и фолатного метаболизма; определение возможной связи между фенотипическими и генотипическими проявлениями у детей с ВПЧЛО.

**Степень изученности проблемы.** Во всем мире в крупных научных центрах весьма перспективными представляются исследования по оценке вклада различных вариантов генов, предрасполагающих возникновению ВПЧЛО (P.Feng et al., 2019; P.L. Casado et al., 2020). Гетерогенность молекулярного развития пороков челюстно-лицевой области доказана клиническими и экспериментальными исследованиями (экспрессии различных генов, сигнальных путей и факторов транскрипции) (Zhou et al., 2018). Более того, установлено, что определенные аномалии развития челюстно-лицевой области вызываются специфическими генными мутациями (M.L. Burg, Y. Chai, C.A. Yao, W. Magee, 2019). В этом плане, обнаружены ассоциации между полиморфными локусами генов системы ксенобиотиков (CYP1A1 (Ple462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T)) (Da Silva et al., 2018; N. Karas Kuželički et al., 2018; Kozma A. et al., 2019), а также системы метаболизма фолатов (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR A66G (Ple22Met)) (W. Lei et al., 2018; V. Rai, 2018; A. Amooee et al., 2019). Вклад генетического компонента при ВПЧЛО доказывают и

наблюдаемые семейные случаи, связь развития пороков с другими наследственными синдромами, а также установленное наличие генетических дефектов (N. Cohen, E. Cohen, A. Gaiero, S. Zecca, 2019). В зарубежных исследованиях показана роль ряда генов (Eda, Edar, IKKy и др.) участвующих в развитии пороков челюстно-лицевой области (A. Kasatwar, R. Borle, N. Bholra, K. Rajanikanth, 2018; Z. AlHammad, I. Suliman, S. Alotaibi, H. Alnofaie, 2019). При этом, аномалии развития могут формироваться как изолированно, так и в сочетании нескольких пороков (А.Т. Karnauhov, I.G. Alyoshkin, Е.А. Makovetskaya, 2020).

В результате многочисленных исследований имеются данные о высокой значимости генетического компонента в риске формирования ВПЧЛО, во многом определяющие и тяжесть их клинического течения (M.M. Imani, et al., 2020; Y. Komiyama et al., 2020). Однако, многие исследования по изучению генетических факторов развития врожденных пороков челюстно-лицевой области имеют неоднозначные результаты: по данным одних авторов отмечается наличие роли генов в патогенезе заболеваний (R. Abdulla et al., 2020; M.A. Garland, 2020), тогда как другие опровергают факт их влияния (L. Tettamanti et al., 2017; W. Lei et al., 2018). Между тем, существующие на сегодня результаты исследований направленные на выявление ключевых генов способствующих их формированию, свидетельствуют что генетический компонент, участвующий в их генезе, является достаточно сложным, в котором специфическая роль какого-либо одного гена очень мала, и их развитие скорее является результатом взаимодействия полиморфных вариантов нескольких генов в комбинации с воздействием экзогенных факторов.

Расширение инновационных стратегий и внедрение высоких технологий в нашей Республике позволяют направленно подойти к разработке основ доказательной медицины, включающих в себя такие важные аспекты, как механизмы формирования, разработка эффективных методов ранней пренатальной и предимплантационной ДНК диагностики, методов прогнозирования врожденных пороков верхне-лицевой области.

В связи с чем, весьма интересным и актуальным представляется дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов, поиск молекулярно-генетических детерминантов, способствующих формированию врожденных пороков челюстно-лицевой области среди лиц узбекской популяции.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательским планом Самаркандского государственного медицинского университета «Анализ роли некоторых генов в патогенезе и клиническом течении врожденных пороков верхне-челюстной области» (2022-2023г.г), в рамках прикладного гранта МУЗ-2015-0910192057.

**Целью исследования** является совершенствование системы клинических и молекулярно-генетических исследований и организационно-профилактических основ развития врожденных пороков челюстно-лицевой области.

### **Задачи исследования:**

провести комплексную оценку клинических проявлений врожденных пороков челюстно-лицевой области;

оценка современного состояния организации клиничко-генетического консультирования и помощи пациентам с врожденными пороками челюстно-лицевой области;

оценка особенностей распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов генов системы детоксикации ксенобиотиков CYP1A1 (Ple462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T) у больных с врожденными пороками челюстно-лицевой области;

оценка особенностей распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов генов системы фолатного цикла (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Ple22Met)) у больных с врожденными пороками челюстно-лицевой области;

анализ генофенотипических признаков и оценка корреляции между генетическими изменениями и формированием врожденных пороков челюстно-лицевой области;

усовершенствование диагностических и прогностических критериев развития и тяжести клинического течения врожденных пороков челюстно-лицевой области;

разработка методических рекомендаций по организации и улучшению качества медицинской помощи пациентам с диагностированными врожденными пороками челюстно-лицевой области.

**Объектом исследования** явились 105 пациентов основной группы с ВПЧЛО, находившихся на лечении в клинике Ташкентского государственного стоматологического института, контрольную группу составили 103 условно-здоровые лица, без заболевания пародонта в анамнезе.

**Предметом исследования** служили биопробы взятые с полости рта для определения ее микрофлоры, материалы молекул ДНК, выделенных из венозной крови и слюны пациентов для изучения генетического статуса.

**Методы исследований.** В исследовании для совершенствования протокола обследования и системы организационных и профилактических мероприятий на основе клинических и молекулярно-генетических исследований развития врожденных пороков челюстно-лицевой области, применены стоматологические, инструментальные, цитогенетические, молекулярно-генетические (ПЦР) и статистические методы.

### **Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что в патогенетическом механизме развития врожденных пороков челюстно-лицевой области в основе предрасположенности к заболеванию и, как следствие, рождению детей-инвалидов лежат хромосомные аномалии, детоксикация ксенобиотиков и полиморфные варианты системных генов фолатного цикла;

доказано наличие статистически достоверной связи между формированием и течением врожденных пороков челюстно-лицевой области с носительством функционально неблагоприятных генотипических вариантов полиморфизмов

генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTRR (Ple22Met), находящихся в сложных внутренних сетевых взаимодействиях регуляции фолатного цикла;

доказана роль полиморфизма мутационных генотипических вариантов генов дисрегуляции системы биотрансформации ксенобиотиков CYP1A1 (Ple462Val) и MDR1 (C1236T) в предотвращении развития фактора риска в результате ранней диагностики наследственной предрасположенности при развитии врожденных пороков челюстно-лицевой области;

впервые доказано установление нозологического синергизма сочетаний функционально неблагоприятных генотипов генов регуляторов нарушения биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла в увеличение шанса формирования врожденных пороков челюстно-лицевой области;

разработан механизм новой методики организации профилактики опасных пороков развития и инвалидности путем внедрения методики медико-генетического консультирования, направленной на предотвращение рождения детей с данной патологией с низким, средним и высоким риском в результате своевременного скринингового консультирования семей на предмет риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области.

**Практические результаты исследования заключается в следующем:**

с учетом особенностей молекулярно-биологических маркеров усовершенствован алгоритм диагностики и раннего прогнозирования рождения детей с ВПЧЛО;

усовершенствованный алгоритм обследования пациентов с ВПЧЛО оказывает врачам стоматологам и челюстно-лицевым хирургам помощь в плане ранней верификации нозологического диагноза;

результаты исследования позволяют прогнозировать вероятность рождения больных детей в семьях имеющих больных с врожденными пороками развития и могут быть применены при проведении медико-генетического консультирования (пренатальной и предимплантационной ДНК-диагностики) для снижения генетического груза в популяции;

материалы работы будут использованы для создания научно-практических мероприятий и разработки методических рекомендаций для организаторов здравоохранения, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, а также врачей-генетиков.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора материалов, достаточного количества пациентов, современностью применяемых методов, специфика интерпретации мероприятий, направленных на диагностику и альтернативное лечение врожденных пороков челюстно-лицевой области на основе взаимодополняющих клинических, биохимических, инструментальных, генетических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования:** Научная значимость работы заключается в том, что на основе комплексного

применения молекулярно-генетических технологий получены новые данные о вкладе системных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла, в механизме развития ВПЧЛО, выявлены функционально ослабленные генотипические варианты изученных генов, самостоятельно или комплексно, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов в развитии и течении ВПЧЛО.

Практическая значимость исследования заключается в том, что, на основе предложенной модели алгоритма, усовершенствован метод прогнозирования ВПЧЛО, путем определения генетических маркеров, с целью раннего доклинического выявления риска развития патологии, предложена оценка группы риска среди пациентов, склонных к развитию тяжелых форм данного порока развития, обоснована необходимость создания модели прогностического алгоритма ВПЧЛО, с учетом роли различных факторов, определяющих молекулярно-патогенетические механизмы ВПЧЛО.

**Внедрение результатов исследования.** Согласно заключению научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 5 от 26 августа 2024 года по внедрению результатов научно-исследовательских работ в практику:

*первая научная новизна:* доказано, что в патогенетическом механизме развития врожденных пороков челюстно-лицевой области в основе предрасположенности к заболеванию и, как следствие, рождению детей-инвалидов лежат хромосомные аномалии, детоксикация ксенобиотиков и полиморфные варианты системных генов фолатного цикла. *Значимость научной новизны:* выявлены особенности клинических проявлений у детей с ВПЧЛО, на основе комплексного применения молекулярно-генетических технологий получены новые данные о вкладе системных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла, в механизме развития ВПЧЛО, выявлены функционально ослабленные генотипические варианты изученных генов, самостоятельно или комплексно, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов в развитии и течении ВПЧЛО, способствующие установлению генетической «архитектуры» и этиопатогенез заболевания, что является еще одним шагом к лучшему пониманию формированию врожденных пороков развития в эмбриональном периоде у плода. *Внедрение научной новизны в практику:* полученные научно-практические данные внедрены в практику приказами Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра (№55 от 15.12.2023г.) и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (№21-Н от 18.12.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* на основе предложенной модели алгоритма был усовершенствован метод раннего прогнозирования рождения детей с ВПЧЛО путем выявления генетических маркеров. В целях раннего выявления риска развития патологии до ее клинического развития был предложен алгоритм оценки группы риска среди больных со склонностью к развитию тяжелых форм

данного порока развития. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* организационные мероприятия, совершенствование стадийности и алгоритма прогнозирования, путем оказания медико-генетической помощи населению республики, предупреждает ВПЧЛО и повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий. *Вывод:* на основании данных, полученных в результате исследования установлена достоверная значимая корреляция между риском формирования ВПЧЛО и тяжестью заболевания, а также носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов фолатного обмена MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTRR (Pе22Met). У носителей ослабленных генотипических вариантов этих генов риск развития ВПЧЛО статистически значимо возрастает более чем в 2 раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ), тяжелая форма заболевания увеличивается более чем в 4,5 (OR=4.6;  $\chi^2=4.6$ ;  $P=0.01$ ). В то же время нормальные генотипические варианты этих генов достоверно связаны со снижением риска развития заболевания (OR>1 при  $p<0.05$ ). *Расширенное применение научной новизны:* ректором Самаркандского государственного медицинского университета направлено письмо № 6204 от 26 июня 2024 года в научно-технический совет, созданный при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, по внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения на тему: «Клинические и молекулярно-генетические основы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области»;

***вторая научная новизна:*** доказано наличие статистически достоверной связи между формированием и течением врожденных пороков челюстно-лицевой области с носительством функционально неблагоприятных генотипических вариантов полиморфизмов генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTRR (Pе22Met), находящихся в сложных внутренних сетевых взаимодействиях регуляции фолатного цикла. *Значимость научной новизны:* выявлены особенности клинических проявлений у детей с ВПЧЛО, на основе комплексного применения молекулярно-генетических технологий получены новые данные о вкладе системных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла, в механизме развития ВПЧЛО, выявлены функционально ослабленные генотипические варианты изученных генов, самостоятельно или комплексно, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов в развитии и течении ВПЧЛО, способствующие установлению генетической «архитектуры» и этиопатогенез заболевания, что является еще одним шагом к лучшему пониманию формированию врожденных пороков развития в эмбриональном периоде у плода. *Внедрение научной новизны в практику:* полученные научно-практические данные внедрены в практику приказами Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра (№55 от 15.12.2023г.) и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (№21-Н от 18.12.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* на основе предложенной модели алгоритма был усовершенствован метод раннего прогнозирования рождения детей с ВПЧЛО

путем выявления генетических маркеров. В целях раннего выявления риска развития патологии до ее клинического развития был предложен алгоритм оценки группы риска среди больных со склонностью к развитию тяжелых форм данного порока развития. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* организационные мероприятия, совершенствование стадийности и алгоритма прогнозирования, путем оказания медико-генетической помощи населению республики, предупреждает ВПЧЛО и повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий. *Вывод:* на основании данных, полученных в результате исследования установлена достоверная значимая корреляция между риском формирования ВПЧЛО и тяжестью заболевания, а также носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов фолатного обмена MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTPP (Le22Met). У носителей ослабленных генотипических вариантов этих генов риск развития ВПЧЛО статистически значимо возрастает более чем в 2 раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ), тяжелая форма заболевания увеличивается более чем в 4,5 (OR=4.6;  $\chi^2=4.6$ ;  $P=0.01$ ). В то же время нормальные генотипические варианты этих генов достоверно связаны со снижением риска развития заболевания (OR>1 при  $p<0.05$ ). *Расширенное применение научной новизны:* ректором Самаркандского государственного медицинского университета направлено письмо № 6204 от 26 июня 2024 года в научно-технический совет, созданный при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, по внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения на тему: «Клинические и молекулярно-генетические основы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области»;

*третья научная новизна:* доказана роль полиморфизма мутационных генотипических вариантов генов дисрегуляции системы биотрансформации ксенобиотиков CYP1A1 (Le462Val) и MDR1 (C1236T) в предотвращении развития фактора риска в результате ранней диагностики наследственной предрасположенности при развитии врожденных пороков челюстно-лицевой области. *Значимость научной новизны:* выявлены особенности клинических проявлений у детей с ВПЧЛО, на основе комплексного применения молекулярно-генетических технологий получены новые данные о вкладе системных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла, в механизме развития ВПЧЛО, выявлены функционально ослабленные генотипические варианты изученных генов, самостоятельно или комплексно, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов в развитии и течении ВПЧЛО, способствующие установлению генетической «архитектуры» и этиопатогенез заболевания, что является еще одним шагом к лучшему пониманию формированию врожденных пороков развития в эмбриональном периоде у плода. *Внедрение научной новизны в практику:* полученные научно-практические данные внедрены в практику приказами Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра (№55 от 15.12.2023г.) и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (№21-Н от 18.12.2023г.). *Социальная*

*эффективность научной новизны заключается в следующем:* на основе предложенной модели алгоритма был усовершенствован метод раннего прогнозирования рождения детей с ВПЧЛО путем выявления генетических маркеров. В целях раннего выявления риска развития патологии до ее клинического развития был предложен алгоритм оценки группы риска среди больных со склонностью к развитию тяжелых форм данного порока развития. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* организационные мероприятия, совершенствование стадийности и алгоритма прогнозирования, путем оказания медико-генетической помощи населению республики, предупреждает ВПЧЛО и повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий. *Вывод:* на основании данных, полученных в результате исследования установлена достоверная значимая корреляция между риском формирования ВПЧЛО и тяжестью заболевания, а также носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов фолатного обмена MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTRR (Ple22Met). У носителей ослабленных генотипических вариантов этих генов риск развития ВПЧЛО статистически значимо возрастает более чем в 2 раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ), тяжелая форма заболевания увеличивается более чем в 4,5 (OR=4.6;  $\chi^2=4.6$ ;  $P=0.01$ ). В то же время нормальные генотипические варианты этих генов достоверно связаны со снижением риска развития заболевания (OR>1 при  $p<0.05$ ). *Расширенное применение научной новизны:* ректором Самаркандского государственного медицинского университета направлено письмо № 6204 от 26 июня 2024 года в научно-технический совет, созданный при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, по внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения на тему: «Клинические и молекулярно-генетические основы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области»;

**четвертая научная новизна:** впервые доказано установление нозологического синергизма сочетаний функционально неблагоприятных генотипов генов регуляторов нарушения биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла в увеличение шанса формирования врожденных пороков челюстно-лицевой области. *Значимость научной новизны:* выявлены особенности клинических проявлений у детей с ВПЧЛО, на основе комплексного применения молекулярно-генетических технологий получены новые данные о вкладе системных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла, в механизме развития ВПЧЛО, выявлены функционально ослабленные генотипические варианты изученных генов, самостоятельно или комплексно, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов в развитии и течении ВПЧЛО, способствующие установлению генетической «архитектуры» и этиопатогенез заболевания, что является еще одним шагом к лучшему пониманию формированию врожденных пороков развития в эмбриональном периоде у плода. *Внедрение научной новизны в практику:* полученные научно-практические данные внедрены в практику приказами Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра (№55 от 15.12.2023г.) и Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (№21-Н от 18.12.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* на основе предложенной модели алгоритма был усовершенствован метод раннего прогнозирования рождения детей с ВПЧЛО путем выявления генетических маркеров. В целях раннего выявления риска развития патологии до ее клинического развития был предложен алгоритм оценки группы риска среди больных со склонностью к развитию тяжелых форм данного порока развития. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* организационные мероприятия, совершенствование стадийности и алгоритма прогнозирования, путем оказания медико-генетической помощи населению республики, предупреждает ВПЧЛО и повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий. *Вывод:* на основании данных, полученных в результате исследования установлена достоверная значимая корреляция между риском формирования ВПЧЛО и тяжестью заболевания, а также носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов фолатного обмена MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTRR (Le22Met). У носителей ослабленных генотипических вариантов этих генов риск развития ВПЧЛО статистически значимо возрастает более чем в 2 раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ), тяжелая форма заболевания увеличивается более чем в 4,5 (OR=4.6;  $\chi^2=4.6$ ;  $P=0.01$ ). В то же время нормальные генотипические варианты этих генов достоверно связаны со снижением риска развития заболевания (OR>1 при  $p<0.05$ ). *Расширенное применение научной новизны:* ректором Самаркандского государственного медицинского университета направлено письмо № 6204 от 26 июня 2024 года в научно-технический совет, созданный при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, по внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения на тему: «Клинические и молекулярно-генетические основы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области»;

**пятая научная новизна:** разработан механизм новой методики организации профилактики опасных пороков развития и инвалидности путем внедрения методики медико-генетического консультирования, направленной на предотвращение рождения детей с данной патологией с низким, средним и высоким риском в результате своевременного скринингового консультирования семей на предмет риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области. *Значимость научной новизны:* выявлены особенности клинических проявлений у детей с ВПЧЛО, на основе комплексного применения молекулярно-генетических технологий получены новые данные о вкладе системных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла, в механизме развития ВПЧЛО, выявлены функционально ослабленные генотипические варианты изученных генов, самостоятельно или комплексно, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов в развитии и течении ВПЧЛО, способствующие установлению генетической «архитектуры» и этиопатогенез заболевания, что является еще одним шагом к лучшему пониманию формированию врожденных пороков

развития в эмбриональном периоде у плода. *Внедрение научной новизны в практику*: полученные научно-практические данные внедрены в практику приказами Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра (№55 от 15.12.2023г.) и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (№21-Н от 18.12.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем*: на основе предложенной модели алгоритма был усовершенствован метод раннего прогнозирования рождения детей с ВПЧЛО путем выявления генетических маркеров. В целях раннего выявления риска развития патологии до ее клинического развития был предложен алгоритм оценки группы риска среди больных со склонностью к развитию тяжелых форм данного порока развития. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем*: организационные мероприятия, совершенствование стадийности и алгоритма прогнозирования, путем оказания медико-генетической помощи населению республики, предупреждает ВПЧЛО и повышает эффективность лечебно-профилактических мероприятий. *Вывод*: на основании данных, полученных в результате исследования установлена достоверная значимая корреляция между риском формирования ВПЧЛО и тяжестью заболевания, а также носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов фолатного обмена MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTPP (Ile22Met). У носителей ослабленных генотипических вариантов этих генов риск развития ВПЧЛО статистически значимо возрастает более чем в 2 раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ), тяжелая форма заболевания увеличивается более чем в 4,5 ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $P=0.01$ ). В то же время нормальные генотипические варианты этих генов достоверно связаны со снижением риска развития заболевания ( $OR>1$  при  $p<0.05$ ). *Расширенное применение научной новизны*: ректором Самаркандского государственного медицинского университета направлено письмо № 6204 от 26 июня 2024 года в научно-технический совет, созданный при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, по внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения на тему: «Клинические и молекулярно-генетические основы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области».

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены в 4 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 на республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них: 7 статей, в том числе 2 республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора наук.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, 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 диссертации **«Состояние проблемы врожденных пороков челюстно-лицевой области (обзор литературы)»** представлены данные об общем представлении и состоянии проблемы распространенности ВПЧЛО в зависимости от клинической формы. Анализ периодов изучения ВПЧЛО показывает их важность для формирования современных взглядов о важности этой проблемы. Помимо этого, по результатам ряда широкомасштабных эпидемиологических исследований, частота встречаемости ВПЧЛО в разных странах, среди лиц различных популяций и гендерной принадлежности весьма вариабельна и неодинакова. Показано, что развитие ВПЧЛО определяются весьма сложными процессами, которые являются результатом комплексного взаимодействия разнообразных факторов, в том числе и генетических полиморфизмов.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования при врожденных пороках челюстно-лицевой области»** дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. Исследование включало проведение ретроспективного анализа 500 больных и проспективного анализа отобранных случайным выборочным методом 105 детей с ВПЧЛО, а также 103 лица, не имевшие в анамнезе наличие врожденных патологий. Возрастной диапазон всех исследованных лиц, составил от 5 до 11 лет, при этом если медиана возраста больных с ВПЧЛО составила  $6,2 \pm 1,2$  лет, то средний возраст лиц контрольной группы был равен  $6,4 \pm 1,3$  лет. Все обследованные больные находились на диспансерном учёте и наблюдении в клинике Ташкентского Государственного стоматологического института в период с 2017 по 2022 годы.

Диагноз ВПЧЛО установлен на основании комплексного клинического и инструментального обследования больных. При этом, в соответствии с МКБ – 10 (2007) и рекомендациям ВОЗ (2012) по результатам клинико-инструментальных исследований обследуемые дети с ВПЧЛО отобранные для молекулярно-генетических исследований ( $n=105$ ), составившие 1-ю основную группу, в зависимости от нозологии распределены на три группы: 2-ю – дети с расщелиной нёба (Q35;  $n=35$ ); 3-ю - дети с расщелиной губы (Q36;  $n=33$ ) и 3-ю – дети с сочетанной расщелиной нёба и губы (Q37;  $n=37$ ). В то же время, 5-ю группу сравнительного контроля составили 103 практически здоровых лиц, соответствовавшие по возрасту и гендерной принадлежности основной группе больных с ВПЧЛО.

В соответствии с определенной целью и задачами работы у испытуемых лиц проведен комплекс исследований, который проводился поэтапно проведением анкетирования с помощью специально карты обследования пациента с ВПЧЛО и с охватом стандартных общих клинических и генетических методов.

Клинические исследования проведены в клинике Ташкентского стоматологического института, молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории цитогенетики, молекулярной генетики и FISH Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ).

Генетические исследования включали проведение стандартного цитогенетического анализа хромосом путем их окраски с последующим микроскопическим изучением изменений в хромосомах на окрашенных препаратах хромосом с помощью световой микроскопии (Mindray, Китай), а также методы молекулярно-биологических полиморфных генов CYP1A1 (Ile462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (Ile22Met) с постановкой ПЦР на програмных термоциклерах производителей «AppliedBiosystems» (США) и Corbet (Rotor-Gene, QUAGEN, Германия).

Полученные результаты исследования подвергались математическому анализу с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.9» с использованием методов расчета критериев  $\chi^2$ , показателя отношения шансов и рисков (OR), доверительного интервала (CI95%) и P – значения с различиями считавшимися достоверными при  $P < 0.05$ .

В третьей главе диссертации **«Структура, возрастно-гендерные особенности, предрасполагающие факторы и клинические проявления врожденных пороков верхне-челюстной области»** проведенные ретроспективный и проспективный анализы пациентов с ВПЧЛО показали, что среди больных выявлено несколько большая встречаемость патологии среди женского пола, что составило 53,3% против 46,7% среди мужского. Почти такая же тенденция в плане гендерного распределения больных наблюдалась и в зависимости от возрастной категории обследованных.

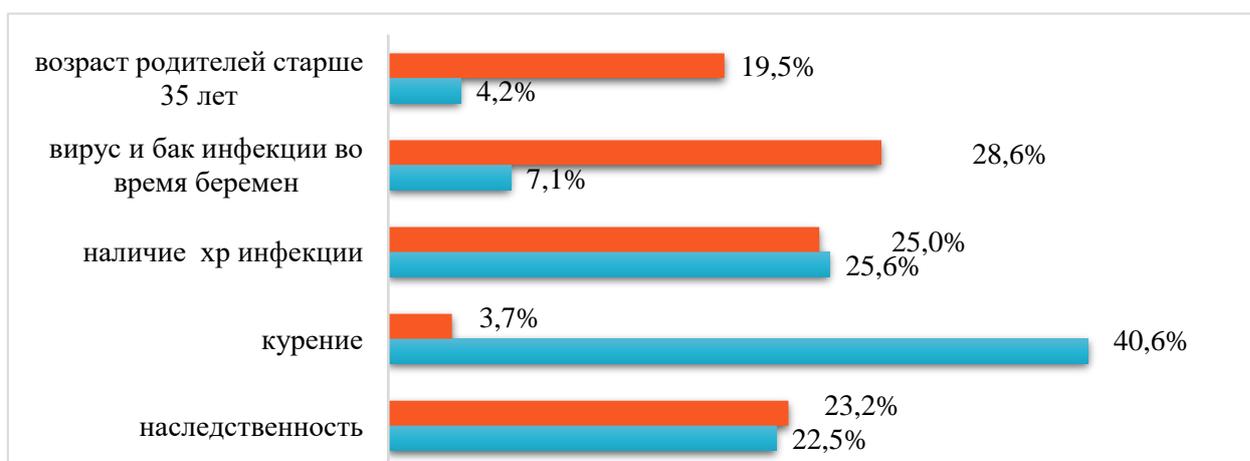
Анализ обращаемости больных с ВПЧЛО в зависимости от возраста показал больший процент случаев обращения с 5 до 7 лет, при том, что меньше всего больных обращалось в более старшем возрасте.

Анализируя особенности обращаемости больных с ВПЧЛО, обнаружено увеличение случаев обращаемости за последние два года (2021-2022 гг), что скорее всего связано с увеличением числа рождаемости детей с этим пороком развития.

Важным представилось изучить взаимосвязь воздействия ряда «неблагоприятных» факторов с рождением детей с ВПЧЛО. Для реализации этой цели нами специально разработана «Карта обследования больных с ВПЧЛО», в которую были включены пункты (социально-бытовой уровень; профессиональные вредности; наличие у родителей хронических заболеваний, анемии, эндокринных патологий; контакты с различными химикатами;

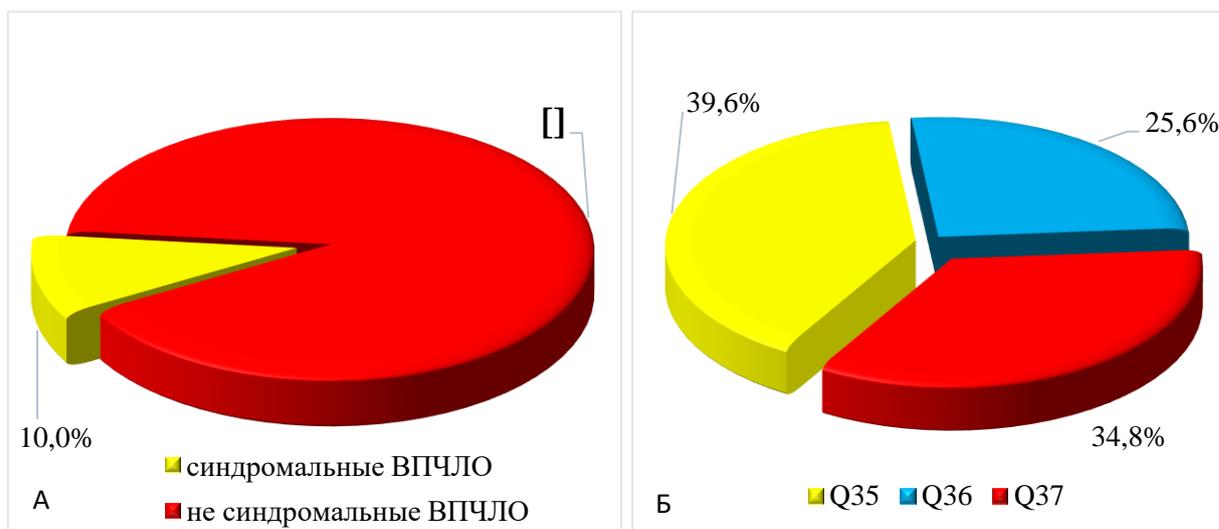
перенесенные острые воспалительные заболевания во время беременности: ОРЗ, ОРВИ, COVID 19; прием лекарств тератогенного воздействия во время зачатия и в период формирования плода; отягощенная наследственность; возраст родителей на момент зачатия, родственный брак и т.п.) для выявления наличия вероятных «неблагоприятных» факторов у родителей способствовавших рождению у них детей с ВПЧЛО.

Изучая анамнестические данные установлено ряд факторов предрасполагающих формированию ВПЧЛО среди родителей такие как наследственность – в 22.5% и 23.2% случаях, курение в 40.6% и 3.7% случаях, наличие у отца и матери хронических инфекций в 25.6% и 25.0% случаях, перенесенные во время зачатия и беременности острые вирусные и бактериальные заболевания в 7.1% и 28.6% случаях, а также возраст родителей старше 35 лет в 4.2% и 19.5% случаях соответственно (рисунок 1.).



**Рисунок 1.** Анализ общих факторов, предрасполагающих развитию ВПЧЛО.

Помимо этого, важно было охарактеризовать число случаев ВПЧЛО в зависимости от нозологических форм патологии (Q35, Q36 и Q37) по МКБ 10. В частности, количество обратившихся больных с Q35 оказалось равным 33,4%, с Q36 –31,4% и Q37 –35,2% (смотрите Рисунок 2 А и Б).



**Рисунок 2.** Доля синдромальных и не синдромальных вариантов (А) и форм ВПЧЛО по МКБ - 10 в общей структуре заболеваемости среди исследованных детей с ВПЧЛО.

Таким образом, среди детей с ВПЧЛО в структуре клинических форм преобладали случаи более тяжелых форм порока, которые составили больные с врожденной изолированной расщелиной нёба и сочетанными расщелинами нёба и губы, что в итоговой сумме составило 74,4% (372 из 500 больных).

В четвертой главе диссертации «Анализ особенностей распределения и роли полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков (CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T)) при врожденных пороках челюстно-лицевой области» приведены результаты молекулярно-генетических исследований полиморфных генов ксенобиотиков CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T) и MDR1 (C1236T) и оценка их вклада в механизмы начала ВПЧЛО.

Изучение соответствия распределения частот генотипических вариантов полиморфных генов CYP1A1 (Pе462Val), MDR1 (C3435T) среди пациентов с ВПЧЛО и здоровых лиц не выявило расхождений по PХВ ( $\chi^2 < 0.84$ ;  $p > 0,05$ ), за исключением для полиморфизма гена MDR1 (C1236T) среди пациентов с Q36 ( $\chi^2 = 6.4$ ;  $p = 0.012$ ), где наблюдался избыток наблюдаемых частот гетерозиготного варианта генотипа С/Т.

Анализ результатов исследования по оценке встречаемости аллельного полиморфизма Pе462Val в гене CYP1A1 среди пациентов основной группы с ВПЧЛО (n=105) показал, что наиболее выраженные отличия визуализируются в частотах встречаемости минорного аллеля G и мутантного генотипа G/G, доля которых превышает в основной группе обследованных с ВПЧЛО (Таблица 1).

**Таблица 1**

**Частоты локусов гена CYP1A1 (Pе462Val) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	160	76.2	50	23.8	64	61.0	32	30.4	9	8.6
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	53	75.7	17	24.3	22	62.9	9	25.7	4	11.4
III	Q36 (расщелина губа), n=33	48	72.7	18	27.3	18	54.6	12	36.4	3	9.0
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	59	79.7	15	20.3	24	64.9	11	29.7	2	5.4
V	Контрольная группа, n=103	171	83.0	35	17.0	72	69.9	27	26.2	4	3.9

Сравнивая результаты носительства аллелей и генотипов между основной группой с ВПЧЛО и здоровыми, обнаружено, что функционально неблагоприятный аллель G в 1.5 раза встречался чаще среди больных с

ВПЧЛО ( $\chi^2=3.0$ ;  $P=0.1$ ). В отношении остальных локусов значимых различий не установлено.

В группе с Q35 по отношению к контролю выявлено незначимое увеличение встречаемости минорного аллеля G в 1.6 раз ( $\chi^2=1.8$ ;  $P=0.2$ ). При этой картине частоты генотипов A/A ( $\chi^2=0.6$ ;  $P=0.5$ ) и A/G ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.97$ ;) между сравниваемыми группами также не отличались достоверным различием. Между тем, установлено наличие тенденции к повышению доли мутантного генотипа G/G в группе с Q35 в 3.2 раза ( $\chi^2=2.7$ ;  $P=0.1$ ) по сравнению с контролем.

В группе больных с Q36, по сравнению со здоровыми прослежена выраженная тенденция к повышению частоты функционально неблагоприятного аллеля G в 1.8 раза ( $\chi^2=3.4$ ;  $P=0.1$ ). С стороны частот гетерозиготного A/G и гомозиготного минорного G/G генотипов отмечено не достоверное повышение их частот в 1.6 ( $\chi^2=1.3$ ;  $P=0.3$ ) и 2.5 раза ( $\chi^2=1.4$ ;  $P=0.3$ ) соответственно.

В группе больных с Q37 нами не выявлено наличие различий со статистически достоверной значимостью ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.5$ ) по сравнению с контролем.

По полиморфизму гена MDR1 (C3435T) в основной группе больных с ВПЧЛО по сравнению с контролем аллель T регистрировался статистически незначимо реже ( $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ). Различия в частотах гетерозиготы C/T ( $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.4$ ) мутантной гомозиготы T/T ( $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ) не достигали статистической достоверности (Таблица 2).

**Таблица 2.**  
**Частоты локусов гена MDR1 (C3435T) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	155	73.8	55	26.2	59	56.2	37	35.2	9	8.6
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	51	72.9	19	27.1	20	57.1	11	31.4	4	11.4
III	Q36 (расщелина губа), n=33	48	72.7	18	27.3	18	54.5	12	36.4	3	9.1
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	56	75.7	18	24.3	21	56.8	14	37.8	2	5.4
V	Контрольная группа, n=103	149	72.3	57	27.7	53	51.5	43	41.7	7	6.8

Сравнивая различия в распределении полиморфизма гена MDR1 (C3435T) между группами больных с Q35 и здоровыми лицами обнаружено отсутствие значимых различий в носительстве аллельного варианта T ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.95$ ; OR=1.0; 95% CI: 0.53-1.79), основного генотипа C/C ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.6$ ; OR=1.3; 95% CI: 0.58-2.72), минорного генотипа T/T ( $1\chi^2=0.8$ ;  $P=0.4$ ; OR=1.8;

95%CI: 0.49-6.36), а также гетерозиготы С/Т ( $\chi^2=1.2$ ; P=0.3; OR=0.6; 95%CI: 0.28-1.44).

Аналогичная картина прослеживалась и в различии аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MDR1 (С3435Т) между группами больных с Q36 и здоровыми лицами ( $\chi^2<3.84$ ; P>0.05). Различия в носительстве аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MDR1 (С3435Т) между группами больных с Q37 и здоровыми лицами вновь не достигали статистической значимости ( $\chi^2<3.84$ ; P>0.05).

В этой связи, на основании полученных результаты исследования мы не можем утверждать, что полиморфизм гена MDR1 (С3435Т) самостоятельно участвует в процессах формирования ВПЧЛО в Узбекистане.

Сравнивая частоты локусов гена MDR1 (С1236Т) в основной группе с ВПЧЛО относительно контроля, определено статистически незначимое учащение встречаемости минорного аллеля Т ( $\chi^2=0.4$ ; P=0.6; OR=1.1; 95%CI: 0.77-1.7), гетерозиготы С/Т ( $\chi^2=0.2$ ; P=0.7; OR=1.1; 95%CI: 0.65-1.93) и мутантного локуса Т/Т ( $\chi^2=0.1$ ; P=0.8; OR=1.2; 95%CI: 0.52-2.56).

**Таблица 3**

**Частоты локусов гена MDR1 (С1236Т) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	127	60.5	83	39.5	37	35.2	53	50.5	15	14.3
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	45	64.3	25	35.7	14	40.0	17	48.6	4	11.4
III	Q36 (расщелина губа), n=33	42	63.6	24	36.4	10	30.3	22	66.7	1	3.0
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	40	54.0	34	46.0	13	35.1	14	37.8	10	27.0
V	Контрольная группа, n=103	131	63.6	75	36.4	41	39.8	49	47.6	13	12.6

В группе с Q35 результаты характеризовались абсолютным отсутствием каких-либо статистически достоверных различий между исследованными показателями ( $\chi^2<3.84$ ; P>0.05).

Между группами с Q36 и здоровыми выявлено отсутствие различий в носительстве аллелей ( $\chi^2<3.84$ ; P=0.99). Однако, в распределении частот генотипов С/Т ( $\chi^2=3.7$ ; P=0.1; OR=2.2; 95%CI: 0.98-4.96) имелась тенденция к повышению встречаемости генотипа С/Т и не значимое снижение генотипа Т/Т среди больных.

Между группами с Q37 и контролем обнаружено не значимое повышение доли носительства минорного аллеля Т среди больных в 1.5 раза ( $\chi^2=2.1$ ; P=0.2; OR=1.5; 95%CI: 0.87-2.54). В распределении частот дикого С/С ( $\chi^2=0.3$ ; P=0.7; OR=0.8; 95%CI: 0.38-1.79) и гетерозиготного С/Т ( $\chi^2=1.0$ ; P=0.4; OR=0.7;

95%CI: 0.31-1.44) генотипов различия также не достигали статистически достоверного уровня. Однако, в отношении мутантного варианта генотипа Т/Т выявлено статистически достоверное его повышение среди больных с Q37 в 2.6 раз ( $\chi^2=4.1$ ; P=0.05; OR=2.6; 95%CI: 1.03-6.37).

Таким образом, результаты позволили определить возможный вклад генотипа С/Т в повышение риска формирования изолированной расщелины губы (Q36) и генотипа Т/Т в механизмы формирования сочетанной расщелины нёба и губы (Q37).

В пятой главе диссертации «Оценка особенностей распространенности полиморфных вариантов генов цикла фолатов (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR A66G (Ple22Met)) при врожденных пороках челюстно-лицевой области» приведены результаты молекулярно-генетических исследований полиморфных генов фолатного обмена MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) и MTRR A66G (Ple22Met) и оценка их вклада в механизмы начала ВПЧЛО.

По распределению частот генотипических вариантов полиморфных генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) в исследованных группах больных с ВПЧЛО и здоровых расхождений по РХВ ( $\chi^2<0.84$ ; p>0,05) не обнаружено. Между тем, отклонения от РХВ в распределении частот наблюдаемых и ожидаемых генотипов А/А, А/С и С/С локуса A2756G в гене MTR выявлено в группе больных с Q37 ( $\chi^2=8.04$ ; P=0.003). Кроме того, статистически достоверные различия, т.е. отклонение от канонического равновесия Харди-Вайнберга обнаружены между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов по полиморфным генам MTR (A2756G) и MTRR A66G (Ple22Met) среди пациентов с Q35 ( $\chi^2=5.5$ ; P=0.02), Q36 ( $\chi^2=4.36$ ; P=0.037) и Q37 ( $\chi^2=5.44$ ; P=0.02).

**Таблица 4**

**Частоты локусов гена MTHFR (C677T) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		С		Т		С /С		С /Т		Т /Т	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	145	69.0	65	31.0	51	48.5	43	41.0	11	10.5
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	52	74.3	18	25.7	18	51.4	16	45.7	1	2.9
III	Q36 (расщелина губа), n=33	49	74.2	17	25.8	19	57.6	11	33.3	3	9.1
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	44	59.5	30	40.5	14	37.8	16	43.2	7	19.0
V	Контрольная группа, n=103	166	80.6	40	19.4	68	66.0	30	29.1	5	4.9

Встречаемость аллелей и генотипов по генетическому полиморфизму MTHFR (C677T) в основной группе с ВПЧЛО, характеризовалась статистически достоверным повышением неблагоприятного аллель Т почти в два раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=1.9$ ; 95% CI: 1.19-2.92) по сравнению с аналогичным в группе контроля. Обнаружена явная тенденция к повышению риска формирования ВПЧЛО среди носителей генотипа С/Т в 1.7 раза ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ;  $OR=1.7$ ; 95% CI: 0.95-3.0) и генотипа Т/Т в 2.3 раза ( $\chi^2=2.3$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=2.3$ ; 95% CI: 0.79-6.68).

Сравнительный анализ по полиморфизму MTHFR (C677T) в группе с Q35 по отношению к группе здоровых характеризовался не значимым повышением доли носительства аллеля Т ( $\chi^2=1.2$ ;  $P=0.3$ ) и снижением частоты генотипа С/С ( $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.2$ ). Была обнаружена выраженная тенденция к повышению доли гетерозиготного генотипа С/Т в 2.0 раза ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ), и, незначимое различие в носительства генотипа Т/Т ( $\chi^2=0.3$ ;  $P=0.7$ ).

В группе больных с Q36, выявлено незначимое повышение частот аллелей и генотипов ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.05$ ).

В группе больных с Q37 частота минорного неблагоприятного аллеля Т превышала с высокой статистической достоверностью в 2.8 раза аналогичный в контроле ( $\chi^2=13.0$ ;  $P=0.01$ ). Такая же значимая динамика зарегистрирована и в отношении снижения протективного влияния мажорного генотипа С/С ( $\chi^2=8.9$ ;  $P=0.01$ ), увеличение доли мутантного генотипа Т/Т в 4.6 раз ( $\chi^2=6.9$ ;  $P=0.01$ ) при незначимом повышении частоты гетерозиготного генотипа С/Т почти в два раза ( $\chi^2=2.5$ ;  $P=0.2$ ).

Следовательно, неблагоприятный аллель Т и генотипы С/Т и Т/Т генетического полиморфизма MTHFR (C677T) можно рассматривать в качестве генетических предикторов повышенного риска формирования ВПЧЛО, в частности Q35 и Q37.

**Таблица 5**

**Частоты локусов гена MTHFR (A1298C) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		А		С		А/А		А/С		С/С	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	148	70.5	62	29.5	51	48.6	46	43.8	8	7.6
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	47	67.1	23	32.9	16	45.7	15	42.9	4	11.4
III	Q36 (расщелина губа), n=33	41	62.1	25	37.9	11	33.3	19	57.6	3	9.1
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	60	81.1	14	18.9	24	64.9	12	32.4	1	2.7
V	Контрольная группа, n=103	158	76.7	48	23.3	59	57.3	40	38.8	4	3.9

В ходе сравнительного анализа распределения гена MTHFR (A1298C) между основной и контрольной группами выявлено отсутствие значимых различий ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ) (Таблица 5).

Результаты сравнения между группами больных с Q35 и здоровыми лицами позволили выявить отсутствие достоверной роли в формировании Q35 ( $\chi^2 = 2.5$ ;  $P = 0.2$ ) среди носителей неблагоприятного C аллеля и наличие выраженной тенденции к повышению риска развития данной патологии в 3.2 раза среди носителей мутантного генотипа C/C ( $\chi^2 = 2.7$ ;  $P = 0.1$ ).

Между группами больных с Q36 и здоровыми лицами установлено статистически достоверное различие в доле аллеля C ( $\chi^2 = 5.4$ ;  $P = 0.025$ ; OR=2.0; 95%CI: 1.12-3.61) и в частоте мажорного генотипа A/A ( $\chi^2 = 5.7$ ;  $P = 0.025$ ). Более того, была обнаружена выраженная тенденция к повышению доли гетерозиготного генотипа A/C в 2.1 раза ( $\chi^2 = 3.6$ ;  $P = 0.1$ ) при недостоверном различии для мутантного генотипа C/C ( $\chi^2 = 1.4$ ;  $P = 0.3$ ).

Различия в носительстве аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTHFR (A1298C) между группами больных с Q37 и здоровыми лицами не отличались статистической значимостью.

Таким образом, полиморфизм гена MTHFR (A1298C) можно рассматривать в качестве генетического предиктора повышенного риска формирования изолированной расщелины нёба и изолированной расщелины губы в Узбекистане.

В отношении долей носительства аллелей и генотипов по полиморфизму гена MTR (A2756G) в основной группе с ВПЧЛО по сравнению с группой здоровых не обнаружено достоверных различий (смотрите Таблицу 6).

**Таблица 6**

**Частоты локусов гена MTR (A2756G) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	176	83.8	34	16.2	75	71.4	26	24.8	4	3.8
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	59	84.3	11	15.7	25	71.4	9	25.7	1	2.9
III	Q36 (расщелина губа), n=33	54	81.8	12	18.2	21	63.6	12	36.4	0	0.0
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	63	85.1	11	14.9	29	78.4	5	13.5	3	8.1
V	Контрольная группа, n=103	168	81.6	38	18.4	70	68.0	28	27.2	5	4.8

Результаты проведенного анализа в группе с Q35 и не имели статистически достоверных различий ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

Между группами с Q37 и контролем замечена тенденция к снижению частоты гетерозиготного варианта генотипа A/G ( $\chi^2=2.8$ ; P=0.1) по сравнению с контролем. Обнаружено, что генотип A/G в 3.7 раз повышает риск развития изолированной расщелины губы (Q36) по сравнению с сочетанной расщелиной нёба и губы (Q37), что позволяет рассматривать его в качестве генетического предиктора предрасполагающего риску развития Q36 в Узбекистане.

Таблица 7

**Частоты локусов гена MTRR A66G (Pc22Met) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		A		G		A / A		A / G		G / G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	168	80.0	42	20.0	58	55.2	36	34.3	11	10.5
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	58	82.9	12	17.1	26	74.3	6	17.1	3	8.6
III	Q36 (расщелина губа), n=33	44	66.7	22	33.3	12	36.4	20	60.6	1	3.0
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	50	67.6	24	32.4	20	54.1	10	27.0	7	18.9
V	Контрольная группа, n=103	160	77.7	46	22.3	64	62.1	32	31.1	7	6.8

Анализ различий в частотах носительства аллелей и генотипов полиморфному варианту гена MTRR A66G (Pc22Met) в основной группе с ВПЧЛО по сравнению со здоровыми показал наличие статистически незначимых различий в отношении частот локусов по сравнению со здоровыми ( $\chi^2<3.84$ ; P>0.05) (Таблица 2).

Результаты проведенного сравнительного анализа между группами больных с Q35 и здоровыми также показали отсутствие статистически достоверных различий в частотах аллелей и генотипов ( $\chi^2<3.84$ ; P>0.05).

Подобные исследования, проведенные между группами с Q36 и здоровыми характеризовались выраженной тенденцией к повышению частоты минорного аллеля G ( $\chi^2=3.2$ ; p=0.1), статистически достоверным снижением дикого генотипа A/A ( $\chi^2=6.7$ ; p=0.01), повышение гетерозиготного генотипа A/G в 3.4 раза ( $\chi^2=9.2$ ; p=0.01) при незначимом снижении носительства мутантным генотипом G/G ( $\chi^2=0.6$ ; p=0.5).

Между группами с Q37 и контролем выявлено наличие выраженной тенденции к повышению доли носительства минорного аллеля G ( $\chi^2=3.0$ ; p=0.1), статистически достоверные различия в частоте мутантного генотипа G/G ( $\chi^2=4.4$ ; p=0.05; OR=3.2; 95% CI: 1.09-9.44) при отсутствии значимых отличий в распределении других локусов ( $\chi^2<3.84$ ; P>0.05).

Сравнивая доли носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR A66G (Pc22Met) между группами больных с Q36 и Q37 выявлено

статистически достоверное повышение частоты гетерозиготного A/G ( $\chi^2=8.0$ ;  $p=0.01$ ; OR=4.2; 95%CI: 1.55-11.12) и снижение частоты мутантного генотипа G/G (3.0% против 18.9%;  $\chi^2=4.4$ ;  $P=0.05$ ).

Таким образом, завершая обсуждение можно заключить, что по полиморфному гену MTRR A66G (Pе22Met) минорный аллель G и гетерозиготный генотип A/G принимают участие в механизмах формирования Q36, а мутантный генотип G/G в формировании Q37.

В шестой главе диссертации «**Совершенствование протоколов диагностики и прогнозирования клинического течения, разработка организационных стратегий профилактических мероприятий врожденных пороков челюстно-лицевой области**» приведены данные по совершенствованию диагностики и прогнозирования развития ВПЧЛО на основе хромосомного анализа и роли ген-генного взаимодействия, а также по разработке организационных мероприятий и методов профилактики по предупреждению развития ВПЧЛО в Узбекистане.

Проведенное цитогенетическое исследование среди 105 обследованных больных с ВПЧЛО позволило выявить количественные нарушения хромосом в виде синдрома Паттау, Эдварса и Дауна у троих больных при наличии качественных нарушений хромосом в виде 46, XX, +der(15)t(9;15)(p13;q11.2); 46, XX, 46, XY, 22q11.2 (22q11.21) и 46, XX +der(9)t(1;9)(q32.3; p22.2) также в трёх случаях. Установлено и значимое ген-генное взаимодействие между локусами генов кодирующих, ферменты цикла фолиевой кислоты и ферментов I и III фаз системы детоксикации ассоциированных с нарушением синтеза фермента цитохрома P450 и P-гликопротеина.

Прежде всего, профилактические мероприятия, представляющие собой целый комплекс организационных моментов, должны проводиться поэтапно.

**Первый этап** должен включать проведение мероприятий по повышению социального и бытового уровня, культуры и образованности, а также общего показателя здоровья населения путем регулярной работы работников первичного звена здравоохранения.

**Второй этап** профилактических работ перед планированием беременности должен предусматривать обязательное проведение районного и областного медико-генетического консультирования врачами генетиками.

**На третьем этапе** в специализированных отделах и лабораториях медицинской генетики функционирующих на базе республиканских ведущих научно-практических медицинских центров осуществляются целый комплекс мероприятий с целью выявления или исключения генетических нарушений у родителей, планируемых беременность и рождение детей.

Таким образом, на основе совершенствования организационно-профилактических мероприятий по предупреждению рождаемости детей с ВПЧЛО нами разработаны основные стратегии в этой сфере, представленные в схеме 1.

Организационно-профилактические мероприятия по предупреждению риска рождения детей с ВПЧЛО и оказанию медицинской помощи пациентам с ВПЧЛО



Схема 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук (DSc) на тему: «**Клинические и молекулярно-генетические основы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области**» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Проведенный анализ результатов комплексного клинико-генетического исследования пациентов с ВПЧЛО определил зависимость риска развития и степени тяжести заболевания от предрасполагающих экзогенных и эндогенных факторов.

2. Установлено, что хромосомные нарушения при ВПЧЛО представлены количественными и качественными нарушениями. Обнаружена трисомия по хромосомам 18 и 21 (синдромы Эдвардса и Дауна, соответственно) а также редкая форма множественных хромосомных нарушений.

3. Выявлена достоверная ассоциативная связь между риском развития и тяжести течением ВПЧЛО с носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов фолатного обмена - MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и MTRR (Le22Met). Риск развития ВПЧЛО при носительстве ослабленных генотипических вариантов этих генов статистически значимо возрастает более чем на 2 раза ( $\chi^2=7.3$ ;  $p=0.01$ ), тяжелой формы заболевания более чем на 4.5 раза ( $OR=4.6$ ;  $\chi^2=4.6$ ;  $p=0.01$ ). При этом, дикие генотипические варианты этих генов значимо ассоциированы с пониженным риском развития заболевания ( $OR>1$  при  $P<0.05$ ).

4. Носительство «функционально неблагоприятных» генотипических вариантов генов CYP1A1 (Le462Val) и MDR1 (C1236T) кодирующих ферменты I и III фаз системы детоксикации ассоциировано с риском развития ВПЧЛО. Рассчитанный риск развития заболевания при носительстве неблагоприятных гомозиготных генотипических вариантов этих генов достоверно возрастает более чем на 2 раза ( $OR=2.3$  и  $OR=2.6$ ;  $P<0.05$ ). Напротив, генотипические варианты Le462Le и C1236C генов CYP1A1 и MDR1 соответственно, ассоциируются с протективным эффектом в отношении развития ВПЧЛО.

5. Не установлена достоверная ассоциативная связь между риском развития ВПЧЛО и генетическими полиморфизмами MTR (A2756G) и MDR1 (C3435T), что позволяет сделать заключение об отсутствии самостоятельной роли этих локусов в механизме развития ВПЧЛО ( $OR<1$ ;  $p>0.05$ ).

6. Показан значимый аддитивный эффект во взаимодействиях неблагоприятных генотипических вариантов изученных системных генов в отношении формирования ВПЧЛО. Эти данные согласуются с теоретической концепцией о наличии нозологического синергизма во взаимодействиях генов регуляции биотрансформации ксенобиотиков и фолатного обмена в механизме развития ВПЧЛО.

7. Усовершенствован алгоритм обследования пациентов для верификации диагноза и определения эффективной тактики ведения больных с ВПЧЛО.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 FOR AWARDED  
ACADEMIC DEGREES AT SAMARKAND STATE MEDICAL  
UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**GULMUKHAMEDOV PULAT BAKHTIYOROVICH**

**CLINICAL AND MOLECULAR-GENETIC BASES OF DEVELOPMENT  
OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE MAXILLOFACIAL  
REGION**

**14.00.21–Dentistry**

**14.00.33–Public Health. Management in Healthcare**

**DISSERTATION ABSTRACT  
DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

**Samarkand – 2024**

**The theme of the dissertation of the Doctor of sciences (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with № B2022.2.DSc/Tib712.**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website at ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» at [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

Scientific consultants:	<b>Khabilov Nigmon Lukmonovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Rizayev Zhasur Alimzhanovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	<b>Iskandarov Shakhnoza Tulkinovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Amkhadova Malkan Abdrashidovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Zakirova Umida Irkinovna</b> Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Leading organization	South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan)

The dissertation will be defended at a meeting of the Academic Council of the Samarkand State Medical University DSc.04/05.06.2020.TIB.102.02 on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 on \_\_\_\_\_. Address: 140100, Samarkand, Amir Temur Street, Building 2. Tel.: (+99866) 233-30-34; email: [ilmiyprorektor@sammu.uz](mailto:ilmiyprorektor@sammu.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Samarkand State Medical University (registered number No. \_\_\_\_\_). Address: 140100, Samarkand, Amir Temur Street, Building 2. Phone: (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024.

(register of mailing protocol No. \_\_\_\_\_ from «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024)

**T.E. Zoyirov**

Chairman of the one-time scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**G.U. Samyeva**

Scientific Secretary of the one-time scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**Sh.T. Iskandarov**

Chairman of the one-time scientific seminar at the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc dissertation)

**The aim of the study:** based on the study of the clinical and molecular genetic basis for the development of congenital defects of the maxillofacial region, improvement of the examination protocol and the system of organizational and preventive measures.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

the frequency of occurrence and contribution of chromosomal abnormalities, as well as polymorphic variants of genes of xenobiotic detoxification and folate cycle disorders in HPLC were established;

the presence of a statistically significant relationship between the formation and severity of HPLC with the carriage of functionally unfavorable genotypic variants of polymorphisms of the MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) and MTRR (Ile22Met) genes located in complex internal network interactions of folate cycle regulation was revealed;

an independent effect of genotypic variants of genes of dysregulation of the xenobiotic biotransformation system CYP1A1 (Ile462Val) and MDR1 (C1236T) in relation to an increased risk of developing HPLC was revealed; for the first time, genetic synergism of combinations of "functionally unfavorable" genotypes of genes regulating disorders of xenobiotic biotransformation and folate cycle in increasing the chance of developing HPLC has been established; stages of organizing medical and genetic counseling for families of patients with HPLC have been improved, aimed at identifying families with carriage of unfavorable loci of genes of the folate and xenobiotic system and preventing the birth of sick children with this pathology.

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained in assessing the aspects of polymorphism of some proinflammatory cytokine genes:

the methodological recommendations "Method for early prediction of the formation of congenital malformations of the maxillofacial region based on the study of polymorphic loci of the CYP1A1 gene (Ile462Val)" were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 30, 2023, No. 8n-r / 34). These methodological recommendations make it possible to early predict the formation of congenital malformations of the maxillofacial region based on the study of polymorphic loci of the CYP1A1 gene (Ile462Val);

"Early diagnostic significance of polymorphic loci of the MTHFR gene (C677T) in the formation of an increased risk of developing congenital malformations of the maxillofacial region" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 28, 2023, No. 8n-r / 207). The proposed recommendations allow us to improve measures for the early detection and prevention of the birth of children with HPA.

The results of a scientific study based on improving the assessment of the polymorphism of some genes of proinflammatory cytokines in the development of HPA were introduced into healthcare practice, including the practice of the clinic of the Tashkent State Dental Institute (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 1, 2023, No. 8n-z / 137). The implementation of the obtained research results allows us to reduce the birth rate of

children with HPA and thereby reduce the cost of treating patients with this pathology. Moreover, due to prenatal and preimplantation DNA diagnostics of HPA, due to a decrease in the genetic load in the population, the number of cases of disability and mortality from HPA will decrease.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 200 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

#### LIST OF PUBLISHED WORKS

##### I бўлим (I часть; I part)

1. Gulmukhamedov P.B., Rizaev Zh.A., Khabilov N.L., Boboev K.T. Features of the ILE462VAL Allelic Polymorphism in the Cyp1a1 Gene Among Patients With Congenital Defects Of The Maxillofacial Region // Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2022. – Vol.2, Issue 3. – P. 308-317 (14.00.00; 2).
2. Gulmukhamedov P.B., Rizaev Zh.A., Khabilov N.L., Boboev K.T. Peculiarities of the Genetic Variant of MDR1(C3435T) Polymorphism in Non-Syndrome Congenital Maults of the Maxillofacial Region // British Medical Journal. – 2022. – Vol.2, No.4. – P. 350-357 (14.00.00; 6).
3. Gulmukhamedov P.B., Rizaev J.A., Khabilov N.L., Boboev K.T. Epidemiological Features of Congenital Malformations of the Maxillofacial Region // Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal. – 2022. – Vol. 02, Issue 04. – P. 53-62 (SJIF 2022: 5.6).
4. Gulmukhamedov P.B., Rizaev Zh.A., Khabilov N.L., Boboev K.T. Features of mthfr (a1298c) allelic polymorphism among children with congenal defects of the maxillofacial area in Uzbekistan // Web of Scientist: International Scienific Research Journal. – 2023. – Vol. 4, Issue 11. – P. 353-363 (SJIF 2023: 6.6).
5. Gulmukhamedov P.B., Rizaev Zh.A., Khabilov N.L., Boboev K.T. Molecular Genetic Analysis of the Correlation of Allelic Polymorphisms of Xenobiotic Genes with the Development of Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. - 13(11). – P. 1672-1678 (14.00.00; 2).
6. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Исследование вклада SNP C1236T гена MDR1 в развитии несиндромных врожденных пороков челюстно-лицевой области в Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2023. - №5. - С. 46-55 (14.00.00; 15).
7. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Ассоциация генетического полиморфизма MTRR A66G (Pе22Met) с развитием врожденных пороков челюстно-лицевой области в Узбекистане // Журнал Проблемы биологии и медицины. – 2024. - №1(151). - С. 83-90 (14.00.00; 19).

##### II бўлим (II часть; II part)

8. Gulmukhamedov V. Pulat, Rizaev A. Jasur, Khabilov L. Nigman, Boboev T. Kodirzhon Analysis of Factors Predispositions to the Development of Congenital Malformations of the Maxillofacial Region // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Vol.7, Issue 6. - С. 286-29).
9. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Патогенетические механизмы формирования врожденных пороков челюстно-лицевой области // Вестник врача. – 2022. - №4(108). - С. 149-153.

10. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Особенности встречаемости аллельного полиморфизма Ile462Val в гене CYP1A1 среди пациентов с врожденными пороками челюстно-лицевой области // Журнал Стоматологии и краниофасциальных исследований. – 2023. – Том 4, №4. - С. 31-36.

11. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Эпидемиологические особенности врожденных пороков челюстнолицевой области // Новый день в медицине. – 2023. – 10(60). - С. 850-855.

12. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Ассоциация аллельного полиморфизма MTRR A66g (ile22met) с развитием врожденных пороков челюстно-лицевой области // Internationales Deutsches Akademia: European journal of science archives conferences series October December. Germany, 2023. 28-31 б.

13. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Анализ вклада аллельного полиморфизма ile462val в гене cyp1a1 в формирование врожденных пороков челюстно-лицевой области // Internationales Deutsches Akademia: European journal of science archives conferences series October December. Germany, 2023. 32-35 б.

14. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Изучение участия полиморфного варианта гена MTR (A2756G) в механизмах развития врожденных пороков челюстно-лицевой области // International scientific-online conference: Intellectual education technological solutions and innovative digital tools November 3. Amsterdam, 2024. 71-75 б.

15. Гульмухамедов П.Б., Ризаев Ж.А., Хабилов Н.Л., Бобоев К.Т. Полиморфизм гена MTHFR (A1298C) и врожденные пороки челюстно-лицевой области // International scientific-online conference: Intellectual education technological solutions and innovative digital tools November 3. Amsterdam, 2024. 76-81 б.

16. П.Б.Гульмухамедов, Ж.А. Ризаев, Н.Л. Хабилов, К.Т. Бобоев, Д.С. Маткаримова. Способ раннего прогнозирования формирования врожденных пороков челюстно-лицевой области на основе исследования полиморфных локусов гена CYP1A1 (Ile462Val). Методическая рекомендация. Самарканд, 2023. – 24 с.

17. П.Б.Гульмухамедов, Ж.А. Ризаев, Н.Л. Хабилов, К.Т. Бобоев, Д.С. Маткаримова. Ранняя диагностическая значимость полиморфных локусов гена MTHFR (C677T) в формировании повышенного риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области. Методическая рекомендация. Самарканд, 2023. – 23 с.

18. П.Б.Гульмухамедов, Ж.А.Ризаев, Н.Л.Хабилов, К.Т.Бобоев, Д.С.Маткаримова. Способ диагностики и прогнозирования формирования предрасположенности к врожденным порокам челюстно-лицевой области на основе анализа хромосомных нарушений и роли ген-генного взаимодействия. Методическая рекомендация. Самарканд, 2023. – 24 с.

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиклаштирилди.

**Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.**

**г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.**

**Подписано в печать 23.11.2024 Формат 60x84<sup>1/16</sup>.**

**Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,84**

**Тираж: 60 экз. Заказ № 260/2024**

**Тел/фах: +998 94 822-22-87. e-mail: [sarvarmexrojbaraka@gmail.com](mailto:sarvarmexrojbaraka@gmail.com)**