

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ДОНИЁРОВА ФАРАНГИСБОНУ АЛИШЕР ҚИЗИ**

**АУТИЗМДА НЕВРОЛОГИК БУЗИЛИШЛАРНИНГ ПАТОГЕНЕТИК  
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ТЕРАПИЯНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.13 - Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

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

**Оглавление автореферата диссертации доктор наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Дониёрова Фарангисбону Алишер қизи**

Аутизмда неврологик бузилишларнинг патогенетик механизмлари  
ва терапияни такомиллаштириш .....

3

**Дониёрова Фарангисбону Алишер қизи**

Патогенетические механизмы и оптимизация терапии  
неврологических нарушений при аутизме .....

27

**Doniyorova Farangisbonu Alisher kizi**

Pathogenetic mechanisms and optimization of therapy for neurological  
disorders in autism.....

51

**Эълон қилинган ишлар руйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....

57

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ДОНИЁРОВА ФАРАНГИСБОНУ АЛИШЕР ҚИЗИ**

**АУТИЗМДА НЕВРОЛОГИК БУЗИЛИШЛАРНИНГ ПАТОГЕНЕТИК  
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ТЕРАПИЯНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.13 - Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.2.DSc/Tib851 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва "ZiyoNet" Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Хайдаров Нодиржон Қодирович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ибодуллаев Зарифбой Раджабович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Садыкова Гулчехра Кабуловна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ешимбетова Саида Закировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Қозоғистон  
Республкаси)

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 214-82-90), e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz) ).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_\_\_ -рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс (+99871) 214-82-90).

Диссертация автореферати 2025 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2025 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Р.Ж. Матмуродов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Р.Б. Азизова**

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

**Д.К. Хайдарова**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати** Сўнгги йилларда аутизм спектри бузилиши (АСБ) бўлган болалар сони ортиб бормоқда. Бу фақатгина ташхис қўйиш имкониятларининг яхшиланиши билан эмас, балки ушбу патологиянинг ҳақиқий тарқалишининг ўсиши билан ҳам боғлиқ. Халқаро маълумотларга кўра, АСБ ҳолатлари ҳар 10.000 нафар болага нисбатан 16 тадан 56 тагача ошган, бу эса глобал тенденцияни акс эттиради ва соғлиқни сақлаш тизимида жиддий ташвиш уйғотмоқда<sup>1</sup>. АСБ кўпинча хулқ-атвор, нутқ, когнитив ва эмоционал соҳаларда сезиларли бузилишлар билан намоён бўлади, бу эса болаларнинг эрта ёшдаги оғир дезадаптацияси ва ногиронлигига олиб келади. Аутизмнинг эрта аниқланиши ва комплекс реабилитациясиз 90% дан ортиқ болалар функционал мустақилликка эриша олмайди, таълим олишда, ижтимоий мослашувда ва асосий ҳаётий кўникмаларни шакллантиришда жиддий қийинчиликларга дуч келади. Айниқса, неврологик симптомлар ва иккинчий психоэмоционал бузилишлар биргаликда учрайдиган беморлар энг юқори хавф остида ҳисобланади. Шу боис, асосий вазифалардан бири - юқори самарали, объектив биологик индикаторларга асосланган диагностика ва шахсийлаштирилган терапия усуллари ишлаб чиқишдир.

Жаҳон тиббиёти ҳозирги кунда АСБ патогенези механизмларини, жумладан, нейроялғиланиш, нейромедиаторлар алмашинуви ва цитокинлар мувозанатининг бузилиши каби омилларни ўрганишга алоҳида эътибор қаратаётир. Клиник-неврологик кузатувларни биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар натижалари билан интеграция қилиш нафақат аутизмнинг клиник турларини аниқлашга, балки касалликнинг ривожланиши ва терапияга жавоб беришини олдиндан башорат қилишга имкон беради. Ана шундай ёндашувлар замонавий далилларга асосланган тиббиёт талаблари ва АСБ бўлган болаларга шахсийлаштирилган ёндошув стратегиясига мос келади.

Мамлакатимизда тиббий ёрдамни янада ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон стандартлари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни эрта ташхислаш, самарали даволаш, олдини олиш ва асоратларини камайтиришга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита 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 диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари

---

<sup>1</sup> Maenner M.J., Shaw K.A., Bakian A.V. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020 // *MMWR Surveillance Summaries*. 2023; 72(2):1–12. DOI: 10.15585/mmwr.ss7202a1

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

самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, 2024 йил 5 сентябрдаги ПҚ-311-сонли «Давлат тиббий суғуртаси механизмларини жорий этишга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ва буйруғи ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>** Жаҳоннинг йирик илмий марказларида аутизмни ташхислаш, патогенезини ўрганиш ва даволашни такомиллаштириш мақсадида бир қатор илмий йўналишларда комплекс тадқиқотлар олиб борилмоқда. Аутизмни эрта аниқлаш, унинг нейровоспалител механизмларини ўрганиш ва патогенетик терапияни шакллантириш бўйича илмий изланишлар қуйидаги нуфузли марказ ва университетларда амалга оширилмоқда: Yale University, University of Edinburgh, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Peking University, University of São Paulo, McMaster University, University of Barcelona, University of Auckland, University of Cape Town, Tel Aviv University, National Taiwan University, University of Vienna, King’s College London, University of Helsinki, University of Delhi (АҚШ, Буюк Британия, Германия, Хитой, Бразилия, Канада, Испания, Янги Зеландия, Жанубий Африка, Исроил, Тайвань, Австрия, Ҳиндистон ва бошқалар). Аутизмнинг ёш, жинс ва патогенетик хусусиятлари, диагностика ва терапевтик ёндашувларини такомиллаштириш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қуйидаги асосий хулосалар шакллантирилган: Аутизмнинг эпигенетик ва популяцион жиҳатлари: Yale University ва University of Edinburgh тадқиқотчилари турли этник ва ижтимоий муҳитларда аутизмни кечиши, унинг геномга таъсири ҳамда ген-муҳит ўзаро таъсирини ўрганишди; аутоиммун компонентларини таҳлил қилиш: Max Planck Institute ва Tel Aviv University мутахассислари аутизмда микроглия фаоллашуви, интерлейкинлар ва TNF- $\alpha$  даражалари билан боғлиқ нейроиммун ўзгаришларни аниқладилар; когнитив ва сенсор интеграция бузилишларини нейропсихологик ўрганиш: University of São Paulo ва University of Auckland томонидан аутизмли болаларда сенсор қайта ишлаш, диққат, вербал ва невербал воситалардаги фарқлар аниқланди; микробиота ва “ичак-мия” ўқи тадқиқотлари: Peking University ва National Taiwan University олимлари ичак флораси билан

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.yale.edu](http://www.yale.edu), [www.ed.ac.uk](http://www.ed.ac.uk), [www.cbs.mpg.de](http://www.cbs.mpg.de), [www.pku.edu.cn](http://www.pku.edu.cn), [www5.usp.br](http://www5.usp.br), [www.mcmaster.ca](http://www.mcmaster.ca), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.auckland.ac.nz](http://www.auckland.ac.nz), [www.uct.ac.za](http://www.uct.ac.za), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ntu.edu.tw](http://www.ntu.edu.tw), [www.kcl.ac.uk](http://www.kcl.ac.uk), [www.helsinki.fi](http://www.helsinki.fi), [www.du.ac.in](http://www.du.ac.in) сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

нейроинфламация ўртасидаги боғлиқликни ўрганиб, пробиотиклар билан даволаш имкониятларини баҳолашди; Функционал нейровизуализация ва аниқлаш усуллари: University of Vienna ва King's College Londonда аутизмда функционал магнит-резонанс томографияси (fMRI) ва ЭЭГ орқали эрта биомаркерларни аниқлаш бўйича ишланмалар олиб борилди; Индивидуаллаштирилган терапевтик ёндашувлар: University of Helsinki ва McMaster University мутахассислари боланинг фенотиби ва биомаркер профилига асосланган индивидуал терапия схемаларини таклиф қилишди. Ҳозирда дунёда аутизм соҳасидаги илмий тадқиқотлар қуйидаги йўналишларда фаол олиб борилмоқда: аутизм патогенезига таъсирини баҳолаш;

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Аутизмни ўрганиш соҳасида катта ютуқларга қарамай, аутизм спектри бузилишлари (АСБ) ҳозирги тиббиёт, психоневрология ва нейроилмнинг энг мураккаб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Охирги ўн йилликлар мобайнида аутистик белгиланинг шаклланиши учун ягона патогенетик омилни аниқлашнинг иложи бўлмади, бу эса касалликнинг клиник ва биологик жиҳатдан юқори даражадаги гетерогенлиги билан боғлиқ. Ҳозирги илмий қарашлар аутизмни кўп омилли, нейроривожланишга оид бузилиш сифатида таърифлайди, у болаликнинг дастлабки босқичларида намоён бўлади ва эмоционал, нутқ ва ижтимоий фаолиятнинг турли жиҳатларини қамраб олади.

Шу билан бирга, сўнгги ўн йилликда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, АСБ патогенезининг асосий жиҳатлари нейрохимик мувозанатнинг бузилиши, сурункали нейрояллиғланиш жараёнлари ва синапслараро сигнал узатиш дисфункцияси ҳисобланади. Хусусан,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин,  $\beta$ -эндорфин каби медиаторлар, шунингдек, окситоцин ва BDNF (миёваспецифик ўсиш омили) сингари нейропептидларнинг иштирок этиши илмий жиҳатдан исботланган. Ушбу моддалар даражаси аутизмга чалинган болаларда нейротипик тенгдошларига нисбатан сезиларли даражада фарқ қилади. Шу сабабли, улар диагностика ва прогноз беришда истиқболли биомаркерлар сифатида қаралмоқда [Lord C. et al., 2020; Sgritta M. et al., 2019].

Шунингдек, аутизм аломатларининг пайдо бўлишида умумий яллиғланиш жараёнларининг роли ҳақидаги тадқиқотлар сони ортиб бормоқда. Хусусан, IL-6 ва TNF- $\alpha$  каби яллиғланишни рағбатлантирувчи цитокинлар миқдорининг ошиши, айниқса неврологик ва гастроэнтерологик коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган аутизмли болаларда кузатилмоқда. Цитокин профили мувозанатининг бузилиши АСБнинг оғир шаклларини аниқлашда ташхисий мезон, шунингдек, бемор аҳволининг ёмонлашишини башорат қилувчи кўрсаткич сифатида хизмат қилиши мумкин [Napoli E., et al., 2021; Hughes H.K. et al., 2018].

Ўзбекистонда 2020-2024 йилларда аутизм спектридаги бузилишлар бўйича клиник, неврологик, микротокли рефлексотерапияни кулланиши, бўйича тадқиқотлар олиб борилган. (Хусенова Н.Т.; Эргашева Н.Н., 2024; ) Аммо аутизмнинг патогенези, интерлейкин биомаркерлари ва клиник

формалари (Каннер, Аспергер) ўртасидаги фарқлар тўлиқ ёритилмаган. Ушбу диссертацион ишда айнан шу йўналишлар қамраб олинди ва патогенезга асосланган индивидуал терапия усуллари ишлаб чиқилди.

Шундай қилиб, мавжуд илмий асослар замонавий лаборатория маълумотларини ҳисобга олган ҳолда янада кенгайтиришни талаб этади. Клиник манзара, биомаркерлар даражаси ва терапия самарадорлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқликни чуқур ўрганиш нафақат АСБ патогенезини яхшироқ тушунишга, балки даволаш ва коррекцион тадбирларнинг сифатини ва мақсадлилигини сезиларли даражада оширишга ёрдам беради. Бу, айниқса, эрта аралашув доирасида муҳим, чунки ҳатто озгина яхшиланиш боланинг ижтимоий мослашув прогнозини тубдан ўзгартириши мумкин.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертацион тадқиқот Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, 2018–2022 йиллар давомида амалга оширилган №Н5436-012000260-сонли мавзудаги «Ўзбекистон Республикасининг турли аҳоли гуруҳлари саломатлиги кўрсаткичларига таъсир этувчи тиббий-биологик, ижтимоий-гигиеник, экологик ва бошқа омиллар ҳамда уларни яхшилаш бўйича чора-тадбирларни ишлаб чиқиш» мавзусидаги ишлар доирасида бажарилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** болаларда аутизм спектри бузилишларининг клиник-неврологик ва патогенетик хусусиятларини ҳар томонлама ўрганиш, шу асосда эрта ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга қаратилган шахсийлаштирилган прогностик моделларни ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари.**

аутистик спектр бузилишлари бўлган болаларда клиник-неврологик кўрик натижалари асосида ўзига хос неврологик бузилишларни аниқлаш ва уларнинг учраш тез-тезлигини баҳолаш;

аутистик спектр бузилишлари бўлган болаларни солиштирма таҳлил қилиш жараёнида нутк олди ва нутқ ривожланишининг суръати ва хусусиятини, ирсий ва перинатал омилларни, нейропсихологик синдромларни ҳамда уларнинг ўзгаришини аниқлаш;

клиник ва нейропсихологик хусусиятларга таянилган ҳолда Каннер синдроми ва Аспергер синдроми гуруҳлари ўртасида дифференциал ташхис ўтказиш;

касаллик оғирлигининг даражаси, клиник манзара хусусиятлари, ҳаракат гиперактивлиги ва интеллектуал ривожланиш даражасини ҳисобга олган ҳолда аутизм спектрадаги бузилишлар патогенезида иштирок этувчи нейромедиатор, нейротрофик, нейропротектив ва яллиғланиш олди компонентларнинг аҳамиятини таҳлил қилиш;

нейротрансмиттер, нейротрофик, нейропротектив ва яллиғланиш олди омиллар билан клиник белгиларнинг оғирлик даражаси ўртасидаги корреляцион боғлиқликларни аниқлаш;

аутистик спектр бузилишлари бўлган болаларда клиник белгиланинг шаклланиш патогенетик механизмлари асосида ушбу бузилишларни

коррекция қилишда психомотор терапиянинг дифференциал ёндашувини ишлаб чиқиш ва эрта ташхис қўйиш учун шахсийлаштирилган прогностик моделларни тайёрлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида АСБнинг турли шакллари билан оғриган 3 ёшдан 11 ёшгача бўлган 240 нафар болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида клиник-неврологик кўринишлар, нейромедиаторлар (ГАМК, серотонин,  $\beta$ -эндорфин, окситоцин, BDNF), S-100 оксиди ва яллиғланиш олди ситокинларининг қондаги миқдори, шунингдек, психомотор терапия натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник-анамнестик текширув, нейropsихологик тестлаш, биокимёвий ва иммунологик таҳлиллар (ИФА), CARS, AQ-child шкалалари, вариацион статистика, корреляцион таҳлил ва башоратни математик моделлаштириш усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Каннер ва Аспергер синдромлари бўлган болаларда сенсомотор ҳатти-ҳаракатнинг ўзига хос хусусиятлари ҳамда клиник-этиологик дифференциал ташхис қўйиш мезонлари ишлаб чиқилган;

Каннер ва Аспергер синдромлари бўлган болаларда клиник аломатларнинг оғирлиги ва яққол намоён бўлиши билан боғлиқ ҳолда нейротрансмиттерлар, нейропротектив омиллар ва гипоксик-ишемик зарарланиш индикаторларини ўз ичига олган нейрокимёвий ва яллиғланиш маркерларининг комплекс таҳлили амалга оширилган;

Каннер ва Аспергер синдромлари патогенезида нейротрофик, нейромедиатор ва яллиғланиш олди омиллар дисфункцияси етакчи роль ўйнаши, серотонин, ГАМК, окситоцин ва BDNF даражалари паст бўлиши ҳамда  $\beta$ -эндорфин, S-100 ва IL-6 концентрацияларининг юқори бўлиши клиник белгиланиш шаклланиши ва кучайиши билан боғлиқ эканлиги исботланган;

клиник симптомларни оғирлик аломатларининг яққоллиги ва когнитив етишмовчилик даражасига қараб психомотор терапияни дифференциал қўллаш клиник белгиларнинг пасайиши ва когнитив функцияларнинг яхшиланишига ёрдам бериши исботланган;

клиник, нейropsихологик ва биокимёвий текширувлар натижаларини интеграция қилиш асосида аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларда эрта клиник белгиларни аниқлаш учун прогностик модель ишлаб чиқилди ҳамда ушбу гуруҳдаги беморларни эрта диагностика қилиш ва олиб бориш тактикаси учун алгоритм таклиф этилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

аутизм спектридаги бузилишлар ривожланиш хавфини баҳолаш учун клиник, нейropsихологик ва биохимик кўрсаткичларга асосланган ҳолда комплекс диагностик алгоритм ишлаб чиқилган;

AQ-Child, CARS ва нейropsихологик баҳолаш шкалалари аутизмни эрта босқичда аниқлашда ишончли скрининг воситаси сифатида амалиётга жорий этиш тавсия қилинган;

клиник ва лаборатор маълумотларга асосланган ҳолда аутизм хавфини пасайтириш имконини берадиган балл шкаласи яратилди ва уни скрининг тадбирларида қўллаш таклиф этилган;

аутизмни даволашда патогенетик механизмларни ҳисобга олган ҳолда терапияни индивидуаллаштиришга қаратилган ва психомотор коррекцияни ўз ичига олган терапевтик алгоритм ишлаб чиқилган;

аутизмнинг илк давридаги белгиларига асосланган ҳолда прогнозлаш имконини берадиган прогностик моделлар таклиф этилиши уларни амалиётда эрта реабилитация ва профилактикада қўллаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** тадқиқотларда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, биокимёвий ва статистик усулларнинг қўлланилганлиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, болаларда аутизмни эрта ташхислаш механизмини такомиллаштирилганлиги, шунингдек, уларнинг халқаро ва маҳаллий тажриба билан таққосланганлиги, хулосалар ва олинган натижаларнинг ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан тасдиқланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор нейротрансмиттер, нейропротектив, нейротрофик ва яллиғланиш олди омиллари, шунингдек биокимёвий маркерлар (серотонин, ГАМК, β-эндорфин, BDNF, S-100, IL-6, TNF-α) ўзаро таъсирини ҳисобга олган ҳолда аутистик спектр бузилишларининг патогенетик механизмларини тизимли таҳлил қилиш билан изоҳланади. Ушбу кўрсаткичлар даражаси ва аутизм клиник кўринишларининг оғирлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланди, бу эса Каннер ва Аспергер синдромли болаларда бузилишлар ривожланишининг патогенетик асосланган моделини таклиф қилиш имконини берди. Илк бор неврологик бузилишларнинг оғирлиги ва когнитив етишмовчилик даражасига қараб психомотор терапияни дифференциал қўллашнинг юқори самарадорлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти мойиллик биомаркерларини эрта аниқлаш, AQ-child ва CARS шкалалари бўйича динамикани баҳолаш, шунингдек, шахсийлаштирилган психомотор терапияни қўллашни ўз ичига олган аутизмни ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашувни ишлаб чиқиш ва жорий этишдан иборат. Аутизм билан касалланган болаларнинг аралашуви ва ижтимоий мослашуви самарадорлигини оширишга қаратилган неврологлар, педиатрлар ва коррекцион педагогика мутахассислари учун амалий тавсиялар тақдим этилган. Натижалар ихтисослаштирилган муассасалар фаолиятига жорий этилган, бу уларнинг клиник ва ташкилий қийматини тасдиқлаши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши.** Олинган илмий натижаларга асосан - аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларда клинικο-этиологик ҳамда дифференциал ташхис мезонларини аниқлаш, терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш, ушбу бузилишларнинг шакли, оғирлик даражаси ва жинсга хос фарқларига боғлиқ патогенетик механизмларни аниқлаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари асосида:

«Аутизм бузилиши бўлган болаларда психомотор терапия» (Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2025 йил 26-мартдаги 6/7 баённомаси) ҳамда «Аутизм спектридаги бузилишлар бўлган болаларда клиник белгиларнинг яққоллиги даражасини аниқлаш» (Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2025 йил 28 мартдаги 6/7-сонли баённомаси) мавзусидаги услубий тавсиянома натижалари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техникавий кенгашнинг 2025 йил 20 майдаги 14/37-сонли хулосасига мувофиқ амалиётга жорий этилди;

*биринчи илмий янгилик:* аутизм спектридаги бузилишлар (Каннер ва Аспергер синдромлари) бўлган болаларда неврологик бузилишларнинг асосида нейродинамик ва регулятор ўзгаришлар, шунингдек, эмоционал-шахсий ( $p < 0,001^*$ ), нутқ ( $p < 0,001^*$ ), ижтимоий-коммуникатив ( $p < 0,001^*$ ), моторика ( $p < 0,001^*$ ) соҳаларидаги ўзгаришлар ва 85,08% ҳолатда ўрта ҳамда оғир даражадаги когнитив етишмовчиликлар мавжудлиги илк бор илмий асосда тасдиқланди. Ушбу далиллар 2025 йил 28 мартдаги Соғлиқни сақлаш вазирлигининг №01-р/95-т-сонли буйруғи билан тасдиқланган «Аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларда клиник белгиларнинг яққоллик даражасини аниқлаш» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Илмий натижалар Республика болалар психоневрология касалхонаси (У.К.Курбанов номидаги) - буйруқ №44, 2025 йил 9 апрел ва Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази - буйруқ №89, 2025 йил 16 апрел асосида клиник амалиётга жорий этилди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* Каннер ва Аспергер синдромлари учун ишлаб чиқилган дифференциал-диагностик мезонлар асосида терапевтик ёндашувни индивидуаллаштириш, бемор болаларда эрта коррекция, ижтимоий реабилитация ва таълим жараёнига тўғри интеграцияни таъминлаш имкониятини яратади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Аутизм спектри бузилишлари бўлган болаларда асоратларнинг олдини олиш, ўз вақтида аниқ ташхис қўйиш ва мақбул терапияни амалга ошириш орқали ҳар бир бола учун 1 100 000 сўм миқдорида бюджет маблағларини тежаш имкони яратилади. Бу маблағ амбулатор шартларда даволаш, педагогик-психологик кўмак ва реабилитация жараёнларига йўналтирилиши мумкин. *Хулоса:* Ушбу илмий янгиликни аутизм спектридаги бузилишларга эга бўлган болаларда қўллаш соғлиқни сақлаш тизимида самарали ташхис ва терапия моделини жорий қилишга хизмат қилади. Шунингдек, бир беморга 1 100 000 сўм атрофида маблағни тежаш имконини бериб, бюджет ва бюджетдан ташқари харажатларни оптималлаштиради;

*иккинчи илмий янгилик:* Каннер ва Аспергер синдромларида кузатиладиган асосий клиник белгилари оғирлик даражаси ва ифодаланиш хусусиятларига кўра, патогенезда иштирок этувчи нейротрансмиттерлар, нейропротектив механизмлар, гипоксик-ишемик асаб тўқималарининг шикастланиш даражалари, шунингдек, яллиғланишга қарши ситокинлар концентрацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик илк бор аниқланган ва илмий жиҳатдан асослаб берилган. Ушбу кўрсаткичларнинг интеграл

тахлилига асосланган ҳолда, этиопатогенетик терапия йўналишлари шакллантирилди. Ушбу натижалар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 28 мартдаги №01-р/94-сонли буйруғи билан тасдиқланган “Аутизм бузилиши бўлган болаларда психомотор терапия” номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Илмий янгилик Республика болалар психоневрология касалхонаси (У.Курбонов номидаги) томонидан 2025 йил 9 апрелдаги №44-сонли буйруқ ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги №18-сонли хулосаси асосида амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* Каннер ва Аспергер синдромларида неврологик ўзгаришларга таъсир қилувчи нейрохимик биомаркерларнинг аниқланиши ва уларга асосланган этиопатогенетик терапия усуллариининг жорий этилиши, болаларда стационарда даволаниш муддатини қисқартириш, когнитив имкониятларни тиклаш ва уларнинг ижтимоий мослашувини яхшилашга хизмат қилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Аутизм спектридаги бузилишларда асоратларнинг олдини олиш, эрта ва аниқ ташхис ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш усуллари орқали ҳар бир бемор учун тахминан 1 350 000 сўм бюджет маблағларини тежаш имконияти яратилади. Ушбу маблағлар мақсадли равишда амбулатор реабилитация ва психоневрологик кўмакни молиялаштиришга йўналтирилиши мумкин. *Хулоса:* аутизм спектридаги бузилишларда нейрохимик ва яллиғланиш биомаркерларига асосланган патогенетик терапияни жорий этиш клиник самарадорликни оширади ва стационар даволаш муддатини қисқартиради. Бунда ҳар бир бемор учун 1 350 000 сўм миқдорида маблағ тежалиши орқали соғлиқни сақлаш тизимида иқтисодий самарадорликка эришилади;

*учинчи илмий янгилик:* Каннер ва Аспергер синдромлари билан касалланган болаларда серотонин, гамма-аминомасляная кислота (GABA), окситоцин, миянинг нейротрофик омили (BDNF) экспрессияси пасайиши ҳамда β-эндорфин, нейроспецифик оксил S-100, интерлейкин-6 (IL-6) ва ісқовчи омил TNF-α даражасининг ортиши аутизм спектридаги бузилишларнинг патогенезида асосий роль ўйнаши ва уларнинг клиник ифодаси оғирлигини белгилаб бериши илмий жиҳатдан асослаб берилди. Ушбу нейробиологик кўрсаткичлар ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланиб, патогенетик тарзда йўналтирилган психомотор терапияни индивидуаллаштириш мезонлари ишлаб чиқилди. Олинган далиллар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 28 мартдаги №01-р/94-сонли буйруғи билан тасдиқланган «Аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларда психомотор терапия» мавзусидаги услубий тавсиянома мазмунига киритилди ва амалиётга Республика болалар психоневрология касалхонаси (У.К.Қурбанов номидаги) - буйруқ №44, 2025 йил 9 апрел ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази - буйруқ №89, 2025 йил 16 апрел асосида жорий этилди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* Нейробиологик маркерлар (серотонин, GABA, окситоцин, BDNF, β-эндорфин, S-100, IL-6 ва TNF-α) экспрессия даражасига қараб этиопатогенетик терапия усулини танлаш имкони пайдо бўлиб, бу

Каннер ва Аспергер синдромли болаларда клиник белгиларни камайтириш, функционал ҳолатни яхшилаш ва стационарда қолиш муддатини қисқартиришга ёрдам беради. Шунингдек, мазкур биомаркерлар патогенетик жараёнларни чуқур тушуниш имконини беради ва замонавий назарияларни илмий асос билан бойитишга хизмат қилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Диагностик ва даволаш алгоритмларини самарали жорий этиш орқали аутизм спектридаги бузилишлар билан боғлиқ асоратларни эрта аниқлаш ва мақбул терапия ўтказиш йўли билан ҳар бир бемор учун 1 100 000 сўм миқдорида бюджет маблағларини тежаш имконияти яратилади. Бу маблағлар асосан стационар даволаш харажатлари ҳисобидан тежаллади. *Хулоса:* Аутизм спектридаги бузилишларда нейробиологик кўрсаткичлар асосида терапевтик стратегияни индивидуаллаштириш клиник самарадорликни оширади ва болаларни стационар даволаш муддатини қисқартиради. Бу орқали ҳар бир бемор учун 1 100 000 сўмгача бюджет маблағларини тежашга эришилиб, соғлиқни сақлаш тизимида иқтисодий барқарорлик таъминланади;

*тўртинчи илмий янгилик:* аутизм спектридаги бузилишлар бўлган болаларда психомотор терапияни дифференциал ёндашув асосида - яъни патологик жараённинг оғирлик даражаси, клиник белгиларнинг ифодаланиш кучайиши ва когнитив бузилишларнинг мавжудлигига қараб индивидуал равишда қўллашнинг клиник афзалликлари илмий жиҳатдан асослаб берилди. Мазкур ёндашув клиник симптомларнинг регрессини ва когнитив фаолиятнинг яхшиланишини таъминлашда самарали экани билан аҳамиятлидир. Олинган натижалар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 28 мартдаги №01-р/94-сонли буйруғи билан тасдиқланган «Аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларга психомотор терапия» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Таклиф этилган терапевтик ёндашув Республика болалар психоневрология касалхонаси (У.К.Қурбанов номидаги) — буйруқ №44, 2025 йил 9 апрел ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази — буйруқ №89, 2025 йил 16 апрел асосида амалиётга жорий этилди. *Илмий янгиликни ижтимоий самарадорлиги:* Аутизм спектридаги бузилишларда психомотор терапиянинг дифференциал қўлланилиши беморларни реабилитация жараёнига тезроқ жалб қилиш, клиник белгиларни юмшатиш ва уларнинг соғломлашувини тезлаштириш имконини яратади. Шу орқали стационарда даволаниш муддати қисқаради ва болаларнинг таълим ва ижтимоий муҳитга интеграцияси осонлашади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* аутизм турларини ўз вақтида аниқлаш ва патогенетик терапияни белгиланган даражада ўтказиш келгусидаги асоратларнинг олдини олишга хизмат қилиб, ҳар бир терапия учун 1500000 сўмгача бюджет маблағларини тежаш имконини беради. Бу маблағлар реабилитация марказлари ва амбулатор даволашни молиялаштиришда қайта йўналтирилиши мумкин. *Хулоса:* Аутизм спектридаги бузилишлар учун ишлаб чиқилган дифференциал психомотор терапия усули болаларда симптомлар регрессини таъминлаб, даволаш муддатини қисқартиради. Бу орқали ҳар бир бемор учун 1500000 сўмгача

бюджет маблағларини тежаш имкони вужудга келиб, соғлиқни сақлаш тизимида ресурсларни мақсадли сарфлашга хизмат қилади;

*бешинчи илмий янгилик:* аутизм спектридаги бузилишларга эга бўлган ва психоневрологик аломатлар намоён бўлган болаларни клиник, нейропсихологик ва биохимик жиҳатдан комплекс баҳолаш асосида ишлаб чиқилган ташхис моделлари юқори даражадаги специфик ва сезгирликка эга эканлиги илмий жиҳатдан тасдиқланган. Ушбу илмий янгилик Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 28 мартдаги №01-р/94-сонли буйруғи билан тасдиқланган “Аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларда клиник белгиларнинг яққоллик даражасини аниқлаш” ҳамда “Аутизм спектридаги бузилишлари бўлган болаларда психомотор терапия” мавзусидаги услубий тавсияномалар мазмунига киритилди. Ишлаб чиқилган ташхис алгоритмлари Республика болалар психоневрология касалхонаси (У.К.Қурбанов номидаги) - буйруқ №44, 2025 йил 9 апрель ва Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази - буйруқ №89, 2025 йил 16 апрель асосида амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* Болаларни эрта аниқлашга хизмат қилувчи комплекс ташхис моделларининг жорий этилиши аутизм спектридаги бузилишларга эга беморларни вақтли равишда коррекцион, таълимий ва психотерапевтик дастурларга жалб қилиш имконини яратади. Бу болаларнинг когнитив, ижтимоий ва таълимий интеграциясини яхшилаш, жамиятда тўлақонли фаол иштирокини таъминлашда муҳим аҳамият касб этади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Юқори сезгирликка эга ташхис алгоритми асосида патологияни эрта аниқлаш ва мақсадли даволаш орқали келгусида пайдо бўлиши мумкин бўлган асоратларнинг олди олинади. Бу эса ҳар бир болани стационар ва мураккаб реабилитация жараёнларидан эҳтиёжсиз қилади, натижада умумий харажатлар қисқаради ва соғлиқни сақлаш тизими учун иқтисодий тежамкорлик таъминланади. *Хулоса:* Аутизм спектридаги бузилишларга чалинган болаларни комплекс клиник, биохимик ва нейропсихологик баҳолаш асосида ишлаб чиқилган ташхис модели юқори аниқлик ва ишончлилиқни таъминлайди. Мазкур илмий янгиликни амалиётга жорий қилиш орқали эрта диагностика, мақсадли даволаш, ижтимоий реабилитация ва бюджет ресурсларини оқилона бошқаришга эришилади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 196 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг структураси ёритилган.

Диссертациянинг “**Аутизмда неврологик бузилишларнинг замонавий талқини (адабиётлар шарҳи)**” деб номланган биринчи бобида болаларда аутизм спектри бузилишларининг бугунги кундаги тушунчалари билан боғлиқ мунозарали муаммоларга оид мавжуд илмий адабиёт манбалари маълумотлари акс эттирилган. Шу билан бирга, аутизм спектри кўринишларининг шаклланиши патогенези, шунингдек, ушбу патология шакллари эрта ташхислаш ва фарқлаш муаммоларининг юқори аҳамияти белгиланди.

Диссертациянинг “**Аутизм спектри бузилишларининг клиник-неврологик ва патогенетик хусусиятлари усуллари**” деб номланган иккинчи бобида 3 ёшдан 11 ёшгача бўлган аутизм спектрининг бузилиши билан оғриган 240 нафар беморни текшириш учун қўлланилган усулларнинг хусусиятлари тавсифланган. Текширилган болаларнинг умумий сонидан ўғил болалар - 187 (78,0%) беморни, қизлар - 53 (22,0%) беморни ташкил этди. Қўйилган мақсад ва тадқиқот вазифаларига қараб, барча болалар куйидаги гуруҳларга бўлинган: I-гуруҳ беморлари Кеннер синдроми бўлган болалар (Ф 84.0) - 129 (53,8%), II-гуруҳга Аспергер синдроми бўлган беморлар (Ф 84.5) – III- (46,2%) киритилган. Ташхисни тасдиқлаш ХКТ-10 мезонларига асосланган. Нейропсихологик ҳолатни баҳолаш учун назорат гуруҳига жинси ва ёши бўйича таққосланадиган, аутизм бузилишининг ҳеч қандай белгилари бўлмаган 60 нафар бемор киритилган, улардан 32 нафари (53,3%) ўғил болалар ва 28 нафари (46,7%) қиз болалар эди.

Аутизм касаллиги билан оғриган беморларда олиб борилган тадқиқот ишига куйидаги муаммоларнинг ишланмалари киритилди: анамнестик маълумотларни, касалликнинг турли муддатларини, кўринишларнинг оғирлигини ва бошқа ёндош касалликларни ҳисобга олган ҳолда аутизмли болалар саломатлигининг дастлабки ҳолатини энг холис таҳлил қилиш; аниқланган клиник-неврологик ва нейропсихологик хусусиятларга асосланиб, Каннер синдроми ва Аспергер синдроми гуруҳлари ўртасида дифференциал ташхис ўтказиш; касалликнинг оғирлиги, клиник кўринишлари, гиперактивлик даражаси ва интеллект даражасига қараб аутизмнинг патогенетик жараёнларига таъсир қилувчи нейротрансмиттер, нейротрофик, нейропротектив ва иммунологик омилларнинг ҳолатини аниқлаш орқали бош миянинг патологик жараёнга жалб этилганлик даражасини баҳолаш.

Диссертациянинг “**Каннер ва Аспергер синдроми билан оғриган болаларда клиник ва психологик хусусиятлар**” деб номланган учинчи бобида ўз тадқиқотларимиздан олинган натижалар батафсил баҳоланган.

Текширилган беморларнинг умумий сонидан КС билан касалланган болалар 129 (53,75%) нафарни, 3-6 ёшдагилар 52 (40,3%) нафарни, 7-11 ёшдагилар 77 (59,7%) нафарни ташкил этди. Аспергер синдроми (АС) билан оғриган беморлар - 111 (46,25%), 3-6 ёшда - 45 (40,5%) ва 7-11 ёшда - 66 (59,5%) бола эди. Ёш гуруҳларини гуруҳга қараб таққослаганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни ( $p=0,971$ ) аниқлашнинг иложи бўлмади. Каннер синдроми билан 1 ёшгача бўлган манифестация ёши - 108 (83,7%) болада, Аспергер синдроми билан гер - 10 (9,0%) болада кузатилди. 1-3 ёшда касалликнинг бошланиши Каннер синдроми билан 21 (16,3%) болада, Аспергер синдроми билан эса - 101 (91,0%) беморда кузатилган. Олинган маълумотларга кўра, гуруҳга қараб намоён бўлиш ёшини баҳолашда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p<0,001$ ) (қўлланилган усул: Пирсон  $\chi^2$ ).

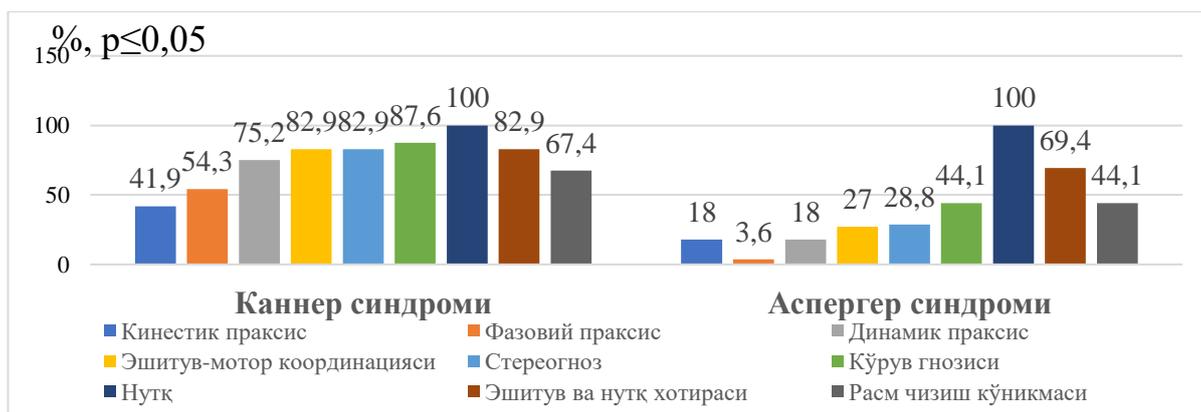
Анамнестик маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ўрганилаётган гуруҳлардаги беморларда асаб-руҳий касалликлар бўйича ирсий мойиллик кам эмас. Туғруқ пайтидаги бузилишларнинг катта фоизи онанинг туғруқ фаолияти дискоординатсияси ва неонатал даврда мия шикастланиши эҳтимоли ўртасидаги боғлиқликни кўрсатиши мумкин. Туғилиш пайтидаги патологик ҳолатлар таҳлили қуйидаги бузилишларни аниқлади: энг кўп учрайдиган патологиялар серебрал ишемия II даражаси (ўртача оғирлик) бўлиб, у КС болаларида - 82 (63,6%) ҳолатда, СА билан оғриган беморларда 71 (64,0%) ҳолатда қайд этилган; ҳомила ичи инфекцияси I-гуруҳда - 73 (56,6%), II-гуруҳда - 33 (29,7%); нафас олиш бузилиши синдроми КС - 60 (46,5%), СА - 35 (31,5%); камқонлик I-гуруҳ - 52 (40,3%), II-гуруҳ - 30 (27,0%); марказий асаб тизимининг сиқилиш синдроми Каннер синдроми билан оғриган болаларда - 40 (31,0%) ҳолатда, Аспергер синдроми билан оғриган болаларда эса - 20 (18,0%)

240 нафар боладан иборат гуруҳда неврологик ҳолатни ўрганишда биз қуйидаги ўзгаришларни аниқладик: III, IV, VI жуфт дисфункциялар, улар КС билан оғриган болаларда 22,5% ( $n=29$ ), АС билан оғриган болаларда 19,8% ( $n=22$ ) ҳолларда конвергенциянинг заифлиги кўринишида намоён бўлди; ҳаракат соҳасидаги бузилишлар қуйидагилар билан намоён бўлди: асосан оёқларнинг дистал қисмларида гипертония, у КС билан оғриган беморларнинг 25 (19,4%) нафарида ва АС билан оғриган болаларнинг 16 (14,4%) нафарида аниқланди; ўртача гипотония тури бўйича мушак тонусининг пасайиши КС билан оғриган беморларнинг 18 (14,0%) нафарида ва АС билан оғриган беморларнинг 7 (6,3%) нафарида; бундан ташқари, координатор соҳада бузилишлар кузатилди. Касалликнинг оғирлик даражасини CARS шкаласи бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, аутизм билан касалланган болаларнинг ўртача ва оғир даражадаги барча ўрганилган гуруҳларидаги барча балл кўрсаткичлари назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори ( $p<0,001$ ), касалликнинг оғир

даражасидаги қийматлар эса касалликнинг ўртача оғирлик даражасидаги аналогик қийматлардан сезиларли даражада ошган ( $p < 0,001$ ). аутизмнинг оғирлик даражасига қараб беморлар гуруҳларини таҳлил қилганда, биз ўртача даража Аспергер синдромида - 92 (59,0%) Каннер синдромига қараганда сезиларли даражада устунлигини аниқладик, оғир даража эса Каннер синдромида - 65 (77,4%) Аспергер синдромига қараганда сезиларли даражада устунлик қилди.

М.А.Поваляева усулидан фойдаланган ҳолда АСБ бўлган болаларда нутқ ривожланишини баҳолаш, Каннер синдроми бўлган гуруҳда нутқ ривожланиш коэффициентини аниқлашга имкон берди -  $17,7 \pm 6,7$  балл, Аспергер синдроми бўлган гуруҳда эса -  $24,9 \pm 3,9$  балл. Нейропсихологик тест таҳлили оғир нутқ ва ижтимоий хулқ-атвор бузилишларида акс этган миянинг оптимал фаолиятининг диффуз бузилишини кўрсатди. Текширилган беморларнинг иккита гуруҳидан Каннер синдроми бўлган болалар тест ўтказишда энг катта аҳамиятли қийинчиликларни бошдан кечирдилар, бу қийинчиликлар деярли барча тест топшириқларини бажаришда аниқланди.

Кейинги босқичда аутистик спектр бузилишли болаларда олий пўстлок функцияларнинг бузилишлари анализ қилинди. Ҳар иккала гуруҳда нутқ бузилишлардан ташқари бошқа барча бузилишлар ишончли фарқ қилди, ( $p < 0,05$ ) (1-расм).



**1-расм. Аутистик спектр бузилишли болаларда олий пўстлок функцияларнинг бузилиш даражалари.**

Диссертациянинг 4-боби “Аутистик бузилишли болаларда клиник-патогенетик хусусиятлар” деб номланади. Ушбу бобда биз аутизм бузилиши бўлган болаларда асосий клиник ва патогенетик хусусиятларни тавсифлашга ҳаракат қилдик. Шундай қилиб, серотонин концентрациясини ўрганиш натижаларига кўра, унинг даражаси барча гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан паст бўлган. Қизларда ўртача даража 361,2 нг/мл, ўғил болаларда эса 244,9 нг/мл ни ташкил этди, бу эркакларда ушбу нейротрансмиттернинг нейромодулятор таъсирининг пасайишини кўрсатди. Патологиянинг ўртача оғирлик даражасида серотонин кўрсаткичлари 377,5 нг/мл, оғир даражасида эса 209,7 нг/мл ни ташкил этди. Гиперфаоллиги бўлган беморларда серотонин даражаси - 205,1 нг/мл, гиперфаоллиги бўлмаганларда - 382,2 нг/мл ни ташкил

этди. Интеллекти сақланган беморларда шунга ўхшаш кўрсаткичлар - 365,4 нг/мл, ақли заиф болаларда эса - 219,9 нг/мл ни ташкил этди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Интеллект бузилишлари бўлган болаларда қон зардобдаги серотонин миқдори (Ме (Q1; Q3))Q?**

Кўрсаткич	Туркумлар	Серотонин (нг/мл)			p
		Ме	Q1 - Q3	н.	
Жинс	Ўғил болалар	244,9	158,0 - 389,4	47.	0,045*
	Қизлар	361,2	190,5 - 460,4	13.	
CARS оғирлик даражаси	Мўътадил	377,5	184,4 - 413,1	29.	0,031*
	Оғир	209,7	153,7 - 355,4	31.	
Ўта фаоллик гуруҳи	Йўқлик гиперактивлик	382,2	243,7 - 415,5	24.	0,008*
	Гиперактив болалар	205,1	151,0 - 354,7	36.	
Интеллект гуруҳи	Сақланган интеллект	365,4	173,8 - 411,9	32.	0,05*
	Интеллектуал колоклик	219,9	159,3 - 354,7	28.	
Назорат гуруҳи	Ўғил болалар	466,5	432,4 - 491,0	14.	0,536
	Қизлар	438,0	383,9 - 485,8	6.	

\* - кўрсаткичлар фарқи статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ ).

1-жадвалдан кўриниб турибдики, серотонин жинсга қараб таққосланганда сезиларли фарқлар аниқланди ( $p = 0,045$ ). Олинган маълумотларга асосланиб, CARS бўйича даражага қараб серотонинни таққослашда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p = 0,031$ ).

Олинган маълумотларга асосланиб, серотонинни гиперактивликка қараб таққослашда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p = 0,008$ ). Серотонинни “Интеллект” гуруҳига қараб таққослаганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар ( $p = 0,05$ ) аниқланди.

Олинган натижаларни таҳлил қилиб, биз CARS кўрсаткичлари ва серотонин концентрацияси ўртасида турли хил зичликдаги тесқари корреляцион боғлиқликларни аниқлашга муваффақ бўлдик ( $p < 0,001^*$ ), (2-жадвал).

GABA даражасининг ўртача қийматларини баҳолаш шуни кўрсатдики, аутизмли болаларнинг барча гуруҳларида унинг концентрацияси назорат гуруҳидаги болаларга қараганда анча паст бўлган.

Шундай қилиб, қизларда улар ўртача 0,61 ммол/л, ўғил болаларда эса 0,33 ммол/л ни ташкил этди, бу қизларга қараганда сезиларли даражада паст эди. Бундан ташқари, патологиянинг оғирлик даражаси, гиперактивлик мавжудлиги ва интеллектнинг ўзгариши бўйича сезиларли фарқлар аниқланди, бу ерда энг паст қийматлар оғир клиник кўринишлар бўлган беморларда - 0,27 ммол/л, гиперактивлик мавжудлиги - 0,29 ммол/л ва ақлий заифлик - 0,27 ммол/л (2-жадвал).

2-жадвалдан кўриниб турибдики, GABAни жинсга қараб баҳолашда биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқладик ( $p = 0,037$ ).

**Аутизм бузилишлари бўлган болаларда GABA концентрациясини баҳолаш (Me (Q1; Q3))**

Кўрсаткич	Туркумлар	GABA (ммол/л)			p
		Me	Q1 - Q3	n	
Жинс	Ўғил болалар	0,33	0,27 - 0,46	47.	0,037*
	Қизлар	0,61	0,38 - 0,91	13.	
CARS оғирлик даражаси	Мўътадил	0,68	0,38 - 1,01	29.	< 0,001*
	Оғир	0,27	0,21 - 0,36	31.	
Ўта фаоллик гуруҳи	Ўқлик гиперактивлик	0,89	0,45 - 1,11	24.	< 0,001*
	Гиперактив болалар	0,29	0,22 - 0,35	36.	
Интеллект гуруҳи	Сақланган интеллект	0,60	0,38 - 1,00	32.	< 0,001*
	Интеллектуал қолоқлик	0,27	0,20 - 0,32	28.	
Назорат гуруҳи	Ўғил болалар	0,69	0,31 - 1,17	14.	0,563;
	Қизлар	0,74	0,67 - 1,16	6.	

\* - кўрсаткичлар фарқи статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ ).

CARS бўйича GABA даражасига қараб баҳоланганда, сезиларли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ). Тақдим этилган жадвалга кўра, GABA ни гиперфаолликка боғлиқ ҳолда таҳлил қилишда биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқладик ( $p < 0,001$ ). “Интеллект” гуруҳига қараб GABA таққосланганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ).

Аутизм билан оғирган болаларда қон зардобидаги GABA таркибини таҳлил қилганда, биз куйидаги тескари, турли частотали, корреляцион боғлиқликларни аниқладик ( $p < 0,001$ ).

$\beta$ -эндорфин таркибини таҳлил қилганда, аутизм билан касалланган барча болаларда унинг концентрацияси назорат гуруҳи даражасидан сезиларли даражада ошганлиги аниқланди. Гендер баҳолаш шуни кўрсатдики, қизларда  $\beta$ -endorfin даражаси ўғил болаларга қараганда бироз юқори эди - мос равишда 0,38 нг/мл ва 0,25 нг/мл. Оғир клиник кўринишлар - 0,41 нг/мл, гиперактивлик - 0,42 нг/мл ва ақлий заифлик - 0,44 нг/мл бўлган болалар гуруҳларида  $\beta$ -эндорфин кўрсаткичлари ўртача даражадаги, гиперактивликсиз ва сақланиб қолган интеллектли беморларга қараганда статистик жиҳатдан юқори эканлиги аниқланди, бу эса патологиянинг оғирроқ клиник кўринишларини шакллантириш жараёнида мослашув реакцияларининг номуносиблиги, зўриқиши ва гиперреактивлиги фойдасига далолат беради (3-жадвал).

Жинсга қараб  $\beta$ -эндорфинни баҳолашда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқлашнинг иложи бўлмади ( $p = 0,136$ ) (Олинган маълумотларга кўра,  $\beta$ -эндорфинни CARS бўйича даражасига қараб таҳлил қилишда сезиларли фарқлар аниқланди ( $p = 0,006$ )). Олинган маълумотларга кўра,  $\beta$ -эндорфинни гиперфаолликка қараб таққослаганда, биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқладик ( $p < 0,001$ ). Келтирилган жадвалга мувофиқ  $\beta$ -

эндорфинни “Интеллект” гуруҳига боғлиқ ҳолда таҳлил қилинганда статистик аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ). Назорат гуруҳидаги жинсга қараб  $\beta$ -эндорфинни баҳолашда биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни ( $p = 1,000$ ) аниқлай олмадик.

### 3-жадвал

#### Аутизмли болаларда қон зардобидаги $\beta$ -эндорфин концентрацияси (Me (Q1; Q3))

Кўрсаткич	Туркумлар	$\beta$ -эндорфин (нг/мл)			p
		Me	Q1 - Q3	н.	
Жинс	Ўғил болалар	0,25	0,13 - 0,45	47.	0,136
	Қизлар	0,38	0,16 - 0,70	13.	
CARS оғирлик даражаси	Мўътадил	0,20	0,12 - 0,33	29.	0,006*
	Оғир	0,41	0,20 - 0,66	31.	
Ўта фаоллик гуруҳи	Йўқлик гиперактивлик	0,16	0,10 - 0,25	24.	< 0,001*
	Гиперактив болалар	0,42	0,21 - 0,65	36.	
Интеллект гуруҳи	Сақланган интеллект	0,17	0,13 - 0,31	32.	< 0,001*
	Интеллектуал қоқоқлик	0,44	0,21 - 0,69	28.	
Жинс	Ўғил болалар	0,13	0,08 - 0,36	14.	1000
	Қизлар	0,16	0,08 - 0,32	6.	

\* - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ ).

Аутизм бузилишлари бўлган болаларда қон зардобидаги  $\beta$ -эндорфин концентрациясини таҳлил қилишда биз қуйидаги тўғридан-тўғри, турли частотали, корреляцион боғлиқликларни аниқладик (2-жадвал). Аутизмли болаларда окситоцин даражасининг ўртача кўрсаткичларини баҳолаш унинг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада пастлигини кўрсатди.

### 4-жадвал

#### Аутизмли болаларда окситоцин концентрацияси (Me (Q1; Q3))

Кўрсаткич	Туркумлар	Окситоцин (нг/мл)			p
		Me	Q1 - Q3	н.	
Жинс	Ўғил болалар	1,65	0,72 - 2,89	47.	0,003*
	Қизлар	3,24	2,06 - 4,46	13.	
CARS оғирлик даражаси	Мўътадил	2,81	1,41 - 3,53	29.	0,017*
	Оғир	1,51	0,55 - 2,59	31.	
Ўта фаоллик гуруҳи	Йўқлик гиперактивлик	3,00	1,83 - 3,62	24.	< 0,001*
	Гиперактив болалар	1,19	0,46 - 2,44	36.	
Интеллект гуруҳи	Сақланган интеллект	2,88	1,54 - 3,62	32.	< 0,001*
	Интеллектуал қоқоқлик	1,19	0,46 - 2,34	28.	
Жинс	Ўғил болалар	3,21	1,47 - 4,86	14.	0,773
	Қизлар	3,63	1,99 - 4,71	6.	

\* - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ ).

Шу билан бирга, гендер таҳлили шуни кўрсатдики, ўғил болаларда окситоцин қийматлари - 1,65 нг/мл, қизларга қараганда сезиларли даражада паст эди - 3,24 нг/мл. Бундан ташқари, оғирлик даражаси, гиперактивликнинг мавжудлиги ва интеллектуал ривожланиш бўйича гуруҳда сезиларли фарқлар аниқланди (4-жадвал).

Келтирилган жадвалга кўра, окситоцинни жинсга қараб таққослаганда, биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни ( $p=0,003$ ) аниқладик. Окситоцинни CARS бўйича даражасига қараб баҳолашда сезиларли фарқлар аниқланди ( $p=0,017$ ).

Олинган маълумотларга асосланиб, гиперфаолликка қараб окситоцинни баҳолашда сезиларли фарқлар аниқланди ( $p<0,001$ ). Окситоцинни “Интеллект” гуруҳига боғлиқ ҳолда баҳолашда келтирилган жадвалга мувофиқ, биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқладик ( $p<0,001$ ). Окситоцинни жинсга қараб таққослаганда, назорат гуруҳида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади ( $p=0,773$ ). Аутизм спектрида бузилишлари бўлган болаларда қон зардобидаги окситоцин концентрациясини баҳолашда биз қуйидаги тескари, турли частотали, корреляцион боғлиқликларни аниқладик (5-жадвал).

Аутизм спектри бузилган болаларда BDNF ўртача қийматларининг гендер таҳлили шуни кўрсатдики, унинг кўрсаткичлари қизларда - 891,36 пг/мл, ўғил болаларга қараганда - 596,50 пг/мл, шунингдек, назорат гуруҳидаги қизларга қараганда биров юқори - 762,85 пг/мл.

Ушбу факт аёлларда экзайтотоксиклик шароитида компенсатор механизмлар фаолиятининг кучайиши билан изоҳланган. Бироқ, жинсидан қатъи назар, патологиянинг оғирлик даражаси, гиперактивлик ва ақлий заифлик мавжудлиги бўйича BDNF таркибини баҳолаганда, клиник кўринишларнинг оғир даражаси бўлган беморларда - 519,78 пг/мл, гиперактивлик - 513,35 пг/мл ва ақлий заифлик - 509,45 пг/мл бўлган беморларда BDNF кўрсаткичлари энгилроқ кўринишдаги ва назорат гуруҳидаги болаларга қараганда сезиларли даражада паст эди (5-жадвал).

#### 5-жадвал

#### Аутизмли болаларда қон зардобида BDNF концентрацияси (Ме (Q1; Q3))

Кўрсаткич	Туркумлар	BDNF (пг/мл)			p.
		Ме	Q1 - Q3	н.	
Жинс	Ўғил болалар	596,50	458,23 - 738,08	47.	0,003*
	Қизлар	891,36	635,97 - 1002,63	13.	
CARS оғирлик даражаси	Мўътадил	711,70	589,54 - 828,74	29.	0,003*
	Оғир	519,78	397,72 - 723,21	31.	
Ўта фаоллик гуруҳи	Йўқлик гиперактивлик	771,21	680,52 - 872,28	24.	< 0,001*
	Гиперактив болалар	513,35	410,19 - 686,22	36.	
Интеллект гуруҳи	Сақланган интеллект	747,90	622,19 - 872,28	32.	< 0,001*
	Интеллектуал колоклик	509,45	392,08 - 668,56	28.	
Жинс	Ўғил болалар	770,45	678,34 - 989,37	14.	0,741
	Қизлар	762,85	589,94 - 990,20	6.	

\* - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ( $p<0,05$ ).

Тақдим этилган жадвалга кўра, жинсга қараб BDNF ни таққослаганда, биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқладик ( $p=0,003$ ). Тақдим этилган жадвалга мувофиқ, BDNF ни CARS бўйича даражасига қараб таққослаганда, биз статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқладик ( $p=0,003$ ). BDNF гиперфаолликка қараб таққосланганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p<0,001$ ). Жадвал маълумотларига кўра, “Интеллект” гуруҳига қараб BDNF таҳлилида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p<0,001$ ). Назорат гуруҳида жинсга қараб BDNF таҳлил қилинганда, биз сезиларли фарқларни аниқлай олмадик ( $p=0,74$ ).

Аутизм спектрида бузилишлари бўлган болалар қон зардобида BDNF миқдорининг олинган натижалари бизга қуйидаги тескари, турли частотали, корреляцион боғлиқликларни ўрнатиш имконини берди

Аутизмли болаларда S-100 оксиленинг ўртача кўрсаткичларини баҳолашда унинг қийматлари ўғил болаларда қизларга қараганда сезиларли даражада юқори - 232,98 пг/мл - 116,01 пг/мл ва назорат гуруҳида - 196,32 пг/мл эканлиги қайд этилди. Нейропептидик астротситар оксил S-100 кўрсаткичлари ҳам касалликнинг оғир даражаси - 274,83 пг/мл, гиперактивлик - 292,12 пг/мл, интеллект пасайиши - 281,92 пг/мл бўлган болалар гуруҳларида касалликнинг ўртача оғирлик даражаси - 147,56 - 325,33 пг/мл, гиперактивликсиз - 157,74 пг/мл ва интеллект сақланган -171,26 пг/мл бўлган болаларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди. Патологиянинг ўртача кўринишлари бўлган болаларда S-100 таркибининг натижалари, назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан унчалик фарқ қилмади, астротситар глиа фаолияти қониқарли даражада эканлигини кўрсатди, миянинг нейропротектив хусусиятлари сақланиб қолди ва сезиларли антиапоптотик таъсир кўрсатди.

Бундан ташқари, улар ушбу гуруҳларда ҳужайралар даражасида содир бўладиган ва бош мияга келадиган маълумотларни қабул қилиш ва интеграция механизмларини таъминлаш билан боғлиқ жараёнларни тартибга солишнинг сақланиб қолганлигини кўрсатдилар. Аксонлар ва дендритлар ўсишини рағбатлантиришда нейронларга нисбатан нейротроп фаолликни, глиал ҳужайралар пролиферациясини рағбатлантирувчи морфоген астротситар фаолликни бошқариб, ушбу нейропептид аутизм спектрининг бузилиши бўлган беморларда нейропротектив механизмларни қўллаб-қувватлашга ёрдам берди (б-жадвал).

Олинган маълумотларга кўра, жинсга қараб S-100 ни баҳолашда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p=0,008$ ). Олинган маълумотларга асосланиб, CARS бўйича даражага қараб S-100 ни таққослашда сезиларли фарқлар аниқланди ( $p=0,011$ ). S-100 ни гиперфаолликка боғлиқ ҳолда таққослаш натижасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p<0,001$ ). “Интеллект” гуруҳига қараб S-100 ни баҳолаш натижасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p=0,006$ ). S-100В ни жинсга қараб таққослаганда, биз сезиларли фарқларни аниқлай олмадик ( $p=0,934$ ).

Аутизм спектрида бузилишлари бўлган болаларда қон зардобидаги S-100 оксили концентрациясининг олинган натижаларига кўра, биз қуйидаги

тескари, турли частотали, корреляцион боғлиқликларни аниқладик (б-жадвал).

**б-жадвал**

**Аутизм бузилиши бўлган болаларда S-100 оксиди концентрацияси спектрнинг (Me (Q1; Q3))**

Кўрсаткич	Туркумлар	S-100 (пг/мл)			p
		Me	Q1 - Q3	n.	
Жинс	Ўғил болалар	232,98	147,56 - 325,33	47.	0,008*
	Қизлар	116,01	98,90 - 191,16	13.	
CARS оғирлик даражаси	Мўътадил	147,56 - 325,33	98,90 - 258,77	29.	0,011*
	Оғир	274,83	147,45 - 335,43	31.	
Ўта фаоллик гуруҳи	Йўқлик гиперактивлик	157,74	92,25 - 224,00	24.	< 0,001*
	Гиперактив болалар	292,12	148,34 - 342,52	36.	
Гуруҳ “Интеллект”	Сақланган интеллект	171,26	104,13 - 262,91	32.	0,006*
	Интеллектуал қоқоқлик	281,92	170,61 - 332,08	28.	
Жинс	Ўғил болалар	196,32	146,09 - 226,68	14.	0,934
	Қизлар	191,94	182,47 - 206,81	6.	

\* - кўрсаткичлар фарқи статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,05$ ).

IL-6 яллиғланиш цитокини таркибини CARS шкаласи балларига қараб баҳолаганимизда, аутизмнинг оғир кўринишлари бўлган гуруҳдаги болаларда унинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошиши аниқланди - 3,56 пкг/мл, ўртача бузилишлар бўлган болалар билан солиштирганда - 1,88 пкг/мл, шунингдек, назорат гуруҳидаги шахслар билан солиштирганда - 2,05 пкг/мл. IL-6 ни CARS бўйича даражасига қараб таҳлил қилишда олинган маълумотларга кўра, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ).

Аутизм спектри бузилиши бор болаларда TNF- $\alpha$  кўрсаткичларини CARS шкаласи балларига қараб таҳлил қилиш унинг оғир клиник кўринишлари бўлган беморлар гуруҳида - 1,41 пкг/мл, касалликнинг ўртача аломатлари бўлган болалар - 2,57 пкг/мл ва назорат гуруҳидаги шахслар - 2,49 пкг/мл билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Олинган маълумотларга асосланиб, CARS даражасига қараб TNF- $\alpha$  ни баҳолашда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ).

Шундай қилиб, болаларда аутизмнинг оғир клиник кўринишларида яллиғланишни кўлловчи цитокинлар концентрацияси: IL-6 сезиларли даражада юқори, TNF- $\alpha$  эса - уларнинг ўртача бузилишлари бўлган болаларда ҳам, назорат гуруҳидаги шахсларда ҳам уларнинг таркибига нисбатан паст бўлган. Аутизм белгиларининг оғир даражаси бўлган болаларда биз аниқлаган ситокин ўзгаришлари ушбу болаларда сурункали паст даражадаги яллиғланиш мавжудлигини ва асаб ва иммун тизимининг икки томонлама ўзаро таъсирининг дезинтеграциясини акс эттириши мумкин. Буларнинг барчаси

аутизм спектри бузилишларининг патогенезида иммун тизими ва ситокинлар катта роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатади. Бироқ, иммун бузилишлар ва ситокинларнинг оғиши ушбу касалликларнинг патогенезига ҳисса қўшадиган механизмлар тўлиқ ўрганилмаган ва батафсил ёритилмаган.

Диссертациянинг 5-боби “**Аутистик спектр бузилишлари бўлган болаларда психомотор терапия қўллашнинг самарадорлиги**” деб номланади. Ушбу бобда аутизм спектрида бузилишлари бўлган болаларда психомотор терапияни қўллаш самарадорлиги натижалари, шунингдек, олинган тадқиқот натижалари асосида болаларда аутизм бузилишлари шаклланишининг прогностик моделлари маълумотлари келтирилган.

Микдорий ўзгарувчининг омилларга боғлиқлигини тавсифловчи прогностик модель чизиқли регрессия усули ёрдамида ишлаб чиқилган. Муайян натижа эҳтимоллигининг прогностик моделини куриш логистик регрессия усули ёрдамида амалга оширилди. Дисперсиянинг логистик регрессия ёрдамида тушунтирилиши мумкин бўлган қисмини кўрсатувчи аниқлик ўлчови сифатида Найжелкеркнинг P2 коэффиценти хизмат қилди.

Биз томонимиздан бинар логистик регрессия усулида серотонин, окситоцин, ГАМК, β-эндорфин, BDNF, S-100 га боғлиқ ҳолда аутизм эҳтимолини аниқлаш учун прогностик модель ишлаб чиқилди. Кузатувлар сони 80 тани ташкил этди. Кузатилаётган боғлиқлик куйидаги тенглама билан ифодаланади:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$   $z = 13,435 - 0,022X_{\text{Серотонин}} - 1,630X_{\text{Окситоцин}} - 0,068X_{\text{ГАБА}} - 0,219X_{\beta\text{-эндорфин}} + 0,006X_{\text{BDNF}} - 0,017X_{\text{S100B}}$  бу ерда P - аутизм мавжудлиги эҳтимолини баҳолаш, z - логистика функциясининг қиймати,  $X_{\text{Серотонин}}$  - Серотонин (нг/мл),  $X_{\text{Окситоцин}}$  - Окситоцин (нг/мл),  $X_{\text{ГАБА}}$  - ГАБА (ммол/л),  $X_{\beta\text{-эндорфин}}$  - β-эндорфин (нг/мл),  $X_{\text{BDNF}}$  - BDNF (пг/мл),  $X_{\text{S100B}}$  - S-100 (пг/мл). Олинган регрессион модель прогноз қилинган қийматларнинг предикторлар киритилганда кузатилган қийматларга мос келиши нуктаи назаридан предикторларсиз модель билан таққослаганда статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,001$ ). Найжелкерк псевдо-P2 68,8% ни ташкил этди

Олинган маълумотларга кўра, IL-6 микдорини CARS шкаласи баҳолаш даражасига қараб таҳлил қилганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланган ( $p < 0,001$ ). АСБ (аутизм спектридаги бузилишлар) бўлган болаларда TNF-α кўрсаткичлари CARS шкаласи бўйича балларга қараб таҳлил қилинганда, оғир клиник кўринишга эга беморлар гуруҳида TNF-α даражаси - 1,41 пкг/мл - ўртача аломатлар кузатилган болалар гуруҳидаги кўрсаткичлар (2,57 пкг/мл) ва назорат гуруҳидаги шахслар (2,49 пкг/мл) билан солиштирилганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада пасайгани аниқланган.

Эҳтимоллик P баҳоси аутизмнинг статистик аҳамиятли предиктори ҳисобланади (AUC=0,847; 95% CI: 0,761 - 0,932,  $p < 0,001$ ). Юден индексининг энг юқори қийматига мос келадиган кесиш нуктасида P эҳтимоллик баҳоларининг чегара қиймати 0,591 ни ташкил этди. Аутизмнинг мавжудлиги P эҳтимоллик баҳоларининг қиймати ушбу микдордан юқори ёки унга тенг бўлганда башорат қилинган. Олинган прогностик моделнинг сезгирлиги ва ўзига хослиги мос равишда 90,0% ва 65,0% ни ташкил этди.

Бинар логистик регрессия усулида GABA, S-100 га боғлиқ ҳолда аутизмнинг оғир даражаси эҳтимолини аниқлаш учун прогностик модель ишлаб чиқилди. Кузатувлар сони 60 тани ташкил этди. Кузатилаётган боғлиқлик қуйидаги тенглама билан ифодаланади:  $P=1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$   $z = 10,137 - 16,908X_{GABA} - 0,015X_{S100B}$  бу ерда P - аутизмнинг оғир даражаси мавжудлиги эҳтимолини баҳолаш, z - логистика функциясининг қиймати,  $X_{GABA}$  - GABA (ммол/л),  $X_{S100B}$  -S-100 (пг/мл). Олинган регрессион модель прогноз қилинган қийматларнинг предикторлар киритилганда кузатилган қийматларга мос келиши нуктаи назаридан предикторларсиз модель билан таққослаганда статистик аҳамиятга эга ( $p<0,001$ ). Найжелкерк псевдо-R<sup>2</sup> 64,6% ни ташкил этди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Аутизм спектридаги бузилишлар бўлган болаларда неврологик бузилишларнинг асосида нейродинамик ва регулятор бузилишлар ётади ҳамда улар эмоционал–шахсий соҳада, нутқда, ижтимоий-коммуникатив кўникмаларда, моториканинг ривожланишида ва когнитив дефицитнинг ўрта ва оғир даражада (85,08%) намоён бўлиши билан бирга кузатилади.

2. Аутизм спектридаги бузилишлар бўлган болаларда патологик жараёнларнинг шаклланишида биологик хавф омиллари сифатида преморбид омиллар – Каннер синдроми (79,8%) ва Аспергер синдроми (74,8%), ҳомилдорлик патологияси – Каннер синдроми (89,1%) ва Аспергер синдроми (74,8%), туғруқ жараёни патологияси – Каннер синдроми (80,6%) ва Аспергер синдроми (90,1%), шунингдек, оғирлашган насл анатомияси – Каннер синдроми (30,2%) ва Аспергер синдроми (23,4%) аниқланган.

3. Тадқиқот жараёнида Каннер синдроми ва Аспергер синдроми клиник вариантларига нисбатан ўзига хос бўлган категориал хусусиятлар белгиланди. Олинган маълумотлар аутизмнинг клиник вариантларини дифференциал ташҳис қилиш стандартларини ишлаб чиқишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиши мумкин, шу билан бирга даволаш-реабилитация ва прогностик чоратадбирларни йўналтирувчи асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

4. Биокимёвий таҳлил жараёнида серотонин, окситоцин ва GABA нейротрансмиттерлари ҳамда нейротрофин BDNF даражаларида ишончли камайишлар аниқланди, бу эса тормозланувчи таъсирнинг бузилиши ва қўзғатувчи нейромедиаторлар – глутамат ва аспартатнинг ортиши билан боғлиқ тизимли функциялар бузилишини кўрсатади. Шунингдек, BDNF тирозинкиназа фаолиятининг пасайиши ҳисобига эксайтотоксик жараёнларда нейропротектив функциянинг сусайиши ҳам кузатилди. β-эндорфин ва астроцитар глия оксили S-100 нейротрансмиттерларининг ишончли даражада ортиши миянинг ноотроп, нейропротектив, стресс-лимитловчи ва антиапоптотик хусусиятларининг сезиларли даражада пасайишини намоён қилди.

5. PАСнинг оғир даражадаги симптомлари билан болаларда цитокинлар ўзгариши (IL-6 – 3,56 пкг/мл ва TNFα – 1,41 пкг/мл) сурункали паст

даражадаги яллиғланиш мавжудлигини ва нерв ҳамда иммун тизимлари ўртасидаги икки томонлама ўзаро алоқанинг дезинтеграциясини акс эттириши мумкин. Бунинг барчаси иммун тизими ва цитокинлар аутизм спектри бузилишларининг патогенезида катта рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатади.

6. Олинган тадқиқот натижаларига кўра, ўрганилган биокимёвий элементлар билан CARS шкаласи бўйича клиник кўринишлар ўртасида турли частотадаги тўғри ва тесқари ишончли корреляцион боғланишлар аниқланди, бу уларнинг касалликнинг оғирлиги ва клиник белгиларига боғлиқлигини ҳамда аутизм спектридаги бузилишларнинг патогенетик жараёнларида етакчи аҳамиятга эгаллигини кўрсатди. Ушбу аниқланган патогенетик механизмлар асосида аутизм спектридаги бузилишлар бўлган болаларда клиник бузилишларнинг шаклланишини эрта аниқлашга йўналтирилган персоналлаштирилган прогностик моделлар ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ДОНИЁРОВА ФАРАНГИСБОНУ АЛИШЕР КИЗИ**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ  
ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АУТИЗМЕ**

**14.00.13 – Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ - 2025**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования и инноваций Республики Узбекистан под номером B2023.2.DSc/Tib851.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и в информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Хайдаров Нодиржон Кадилович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ибодуллаев Зарифбой Раджабович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Садыкова Гулчехра Кабуловна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ешимбетова Саида Закировна**  
доктор медицинских наук, профессор (Республика Казахстан)

**Ведущее учреждение:**

**Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 при Ташкентской медицинской академии (адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99878) 150–78–28, e-mail: info@tma.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99871) 214–82–90).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года).

**Р.Ж. Матмуродов**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Р.Б. Азизова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Д.К. Хайдарова**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы отмечается неуклонный рост числа детей с расстройствами аутистического спектра (РАС), что обусловлено не только улучшением диагностических возможностей, но и реальным увеличением распространенности данной патологии. Согласно международным данным, уровень заболеваемости РАС возрос с 16 до 56 случаев на каждые 10 000 детей, что отражает глобальную тенденцию и вызывает тревогу в системе здравоохранения<sup>1</sup>. РАС часто сопровождаются выраженными нарушениями поведения, речи, когнитивной и эмоциональной сфер, что приводит к тяжелой дезадаптации и инвалидизации в раннем возрасте. Без раннего выявления и комплексной реабилитации более 90% детей с аутизмом не достигают функциональной самостоятельности, испытывают значительные трудности в обучении, социальной интеграции и формировании базовых жизненных навыков. Особенно уязвимыми являются пациенты с сочетанием неврологических симптомов и вторичных психоэмоциональных нарушений. В связи с этим, приоритетной задачей является разработка высокоэффективных методов диагностики и персонализированной терапии, основанных на объективных биологических индикаторах.

Мировая медицинская наука сегодня сосредоточена на выявлении патогенетических механизмов РАС, в том числе на роли нейровоспаления, нарушения обмена нейромедиаторов и баланса цитокинов. Интеграция клиничко-неврологических наблюдений с результатами биохимических и иммунологических исследований позволяет не только уточнить клинические подтипы аутизма, но и прогнозировать течение заболевания и ответ на терапию. Именно такие подходы соответствуют современным требованиям доказательной медицины и стратегии персонализированного подхода к детям с РАС.

В нашей стране предпринимаются конкретные меры по дальнейшему развитию медицинской помощи, приведению системы здравоохранения в соответствие с требованиями международных стандартов, в том числе по ранней диагностике различных соматических заболеваний, эффективному лечению, профилактике и снижению осложнений. В этом направлении в рамках семи приоритетных направлений Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы определены задачи по выведению уровня медицинского обслуживания населения на новый этап, такие как «...повышение качества оказания квалифицированной помощи населению в первичной медико-санитарной службе...»<sup>2</sup>.

Диссертация подготовлена на основе Постановления Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической

<sup>1</sup> Maenner M.J., Shaw K.A., Bakian A.V. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020 // *MMWR Surveillance Summaries*. 2023; 72(2):1–12. DOI: 10.15585/mmwr.ss7202a1

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

работы». Министерства здравоохранения, Постановление от 12 ноября 2020 г. № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению охраны здоровья граждан путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы», Постановление и приказ от 5 сентября 2024 г. № ПП-311 «О мерах по внедрению механизмов государственного медицинского страхования», иные нормативные правовые акты, касающиеся данной деятельности, в определенной степени послужат реализации задач, изложенных в настоящем документе.

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

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>**

В ведущих научных центрах мира активно проводятся комплексные исследования по различным направлениям с целью совершенствования диагностики, изучения патогенеза и терапии аутизма. Научные изыскания, направленные на раннюю диагностику аутизма, изучение нейровоспалительных механизмов и формирование патогенетической терапии, реализуются в следующих авторитетных университетах и научных учреждениях: Yale University, University of Edinburgh, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Peking University, University of São Paulo, McMaster University, University of Barcelona, University of Auckland, University of Cape Town, Tel Aviv University, National Taiwan University, University of Vienna, King's College London, University of Helsinki, University of Delhi (США, Великобритания, Германия, Китай, Бразилия, Канада, Испания, Новая Зеландия, Южная Африка, Израиль, Тайвань, Австрия, Индия и др.). На основе проведённых научных исследований по возрастным, гендерным и патогенетическим особенностям аутизма, а также по вопросам диагностики и терапевтических подходов, сформулированы следующие ключевые выводы: эпигенетические и популяционные аспекты аутизма: учёные из Yale University и University of Edinburgh исследовали течение аутизма в различных этнических и социальных средах, а также влияние этого состояния на геном и взаимодействие между генетическими и средовыми факторами; анализ аутоиммунных компонентов: специалисты из Max Planck Institute и Tel Aviv University выявили нейроиммунные изменения при аутизме, включая активацию микроглии и повышение уровней интерлейкинов и TNF- $\alpha$ ; нейropsихологическое изучение когнитивных и сенсорных нарушений: исследователи из University of São Paulo и University of Auckland зафиксировали особенности сенсорной обработки, внимания, а также различия в вербальной и невербальной коммуникации у детей с аутизмом; изучение микробиоты и оси «кишечник-мозг»: учёные из Peking University и National Taiwan University исследовали взаимосвязь между кишечной флорой и нейровоспалением, а также оценили перспективы терапии пробиотиками;

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научно-исследовательских работ по теме диссертации. Разработано по следующим сайтам: [www.yale.edu](http://www.yale.edu), [www.ed.ac.uk](http://www.ed.ac.uk), [www.cbs.mpg.de](http://www.cbs.mpg.de), [www.pku.edu.cn](http://www.pku.edu.cn), [www5.usp.br](http://www5.usp.br), [www.mcmaster.ca](http://www.mcmaster.ca), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.auckland.ac.nz](http://www.auckland.ac.nz), [www.uct.ac.za](http://www.uct.ac.za), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ntu.edu.tw](http://www.ntu.edu.tw), [www.kcl.ac.uk](http://www.kcl.ac.uk), [www.helsinki.fi](http://www.helsinki.fi), [www.du.ac.in](http://www.du.ac.in)

функциональная нейровизуализация и методы ранней диагностики: в University of Vienna и King's College London проводятся разработки по выявлению ранних биомаркеров аутизма с использованием функциональной МРТ и ЭЭГ; индивидуализированные терапевтические подходы: специалисты University of Helsinki и McMaster University предложили схемы индивидуального лечения, основанные на фенотипе ребёнка и его биомаркерном профиле. В настоящее время международные научные исследования в области аутизма активно ведутся по следующим направлениям: Оценка влияния различных факторов на патогенез аутизма.

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на значительные достижения в изучении аутизма, расстройства аутистического спектра (РАС) продолжают оставаться одной из самых сложных проблем современной медицины, психоневрологии и нейронауки. В течение последних десятилетий не удаётся выделить единый патогенетический фактор, ответственный за формирование аутистических черт, что обусловлено выраженной клинической и биологической гетерогенностью заболевания. Современные представления характеризуют аутизм как многофакторное, нейроразвивающее расстройство, которое проявляется в раннем детстве и охватывает широкий спектр нарушений эмоционального, речевого и социального функционирования.

Исследования последнего десятилетия показывают, что ключевыми аспектами патогенеза РАС являются нарушения нейрохимического баланса, хронические нейровоспалительные процессы и дисфункция межсинаптической передачи. В частности, доказано участие медиаторов, таких как  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин,  $\beta$ -эндорфин, а также нейропептидов (окситоцин, BDNF), уровень которых значимо отличается у детей с аутизмом по сравнению с нейротипичными сверстниками. Эти показатели все чаще рассматриваются как потенциальные биомаркеры диагностики и прогноза течения РАС [Lord C. et al., 2020; Sgritta M. et al., 2019].

Также растёт число исследований, подтверждающих роль системного воспаления в генезе симптоматики аутизма. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6 и TNF- $\alpha$ , обнаруживаются у значительной части детей с аутизмом, особенно при наличии коморбидных состояний - неврологических и гастроэнтерологических. Выявление дисбаланса цитокинового профиля может служить одним из диагностических критериев тяжёлых форм РАС и предиктором неблагоприятного течения [Napoli E., et al., 2021; Hughes H.K. et al., 2018].

В Республике Узбекистан в период с 2020 по 2024 годы проводились клинические, неврологические также применение микротоковой рефлексотерапии по расстройствам аутистического спектра. (Хусенова Н.Т., Эргашева Н.Н., 2024). Однако такие ключевые аспекты, как патогенез аутизма, биомаркеры интерлейкинов и различия между его клиническими формами (синдром Каннера и синдром Аспергера), ранее не получили достаточного освещения. В настоящем диссертационном исследовании именно эти направления были всесторонне охвачены, а также разработаны индивидуализированные терапевтические подходы, основанные на патогенетических механизмах.

Таким образом, существующая научная база требует дальнейшего расширения с учетом современных лабораторно-подтвержденных данных. Изучение взаимосвязи между клинической картиной, уровнем биомаркеров и эффективностью терапии способно не только углубить понимание патогенеза РАС, но и значительно повысить качество и адресность лечебно-коррекционных мероприятий. Это особенно важно в рамках раннего вмешательства, где даже минимальные улучшения способны кардинально повлиять на прогноз социальной адаптации ребенка.

**Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института в рамках темы № Н 5436-012000260 «Медико-биологические, социально-гигиенические, экологические и иные факторы, влияющие на показатели здоровья различных групп населения Республики Узбекистан, а также разработка мероприятий по их улучшению» (2018–2022 гг.).

**Целью исследования является комплексное изучение клинико-неврологических и патогенетических характеристик расстройств аутистического спектра у детей с разработкой персонализированных прогностических моделей, направленных на совершенствование системы ранней диагностики и терапии.**

**Задачи исследования:**

проведение комплексной клинико-неврологической верификации характерных неврологических маркеров у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) с последующей оценкой их частотных характеристик и специфичности в структуре патологии;

изучение темпов и особенностей доречевого и речевого развития, а также анализ наследственных и перинатальных факторов риска, нейропсихологических синдромов и их динамики в рамках сравнительного анализа клинических подтипов РАС;

обоснование и проведение дифференциальной диагностики между синдромом Каннера (СК) и синдромом Аспергера (СА) на основании клинико-нейропсихологических параметров, с учётом феноменологических различий в структуре аутистических нарушений;

оценка патогенетической значимости нейромедиаторных, нейротрофических, нейропротективных и провоспалительных медиаторов, ассоциированных с тяжестью клинической манифестации, моторной гиперактивностью, когнитивным функционированием и уровнем интеллектуального развития;

идентификация корреляционно обусловленных взаимосвязей между уровнем нейротрансмиттеров, нейротрофических факторов, нейропротективных агентов и провоспалительных цитокинов с клинической тяжестью аутистических проявлений, позволяющих определить патогенетические механизмы и биомаркерные ориентиры заболевания;

разработка персонализированных прогностических моделей ранней верификации РАС и построение дифференцированных терапевтических

алгоритмов с применением патогенетически обоснованной психомоторной терапии, направленной на коррекцию клинических феноменов с учётом индивидуального биопсихологического профиля пациента.

**Объект исследования.** Объектом исследования стали 240 детей в возрасте от 3 до 11 лет, страдающих с различными формами РАС.

**Предмет исследования.** Клинико-неврологические проявления, уровни нейромедиаторов (ГАМК, серотонин,  $\beta$ -эндорфин, окситоцин, BDNF), белка S-100 и провоспалительных цитокинов в крови, а также результаты психомоторной терапии.

**Методы исследования.** Применялись клинико-anamnestическое обследование, нейропсихологическое тестирование, биохимические и иммунологические анализы (ИФА), шкалы CARS, AQ-child, методы вариационной статистики, корреляционного анализа и математического моделирования прогноза.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлены характерные особенности сенсомоторного поведения и разработаны клинико-этологические дифференциально-диагностические критерии детей с синдромами Каннера и Аспергера;

для детей с синдромами Каннера и Аспергера осуществлён интегральный анализ нейрхимических и провоспалительных маркеров, включая нейротрансмиттеры, нейропротективные факторы и индикаторы гипоксически-ишемического поражения, в сопоставлении с клинической тяжестью и выраженностью основных симптомов;

доказано, что дисфункция нейротрофических, нейромедиаторных и провоспалительных факторов являются основными звеньями патогенеза формирования синдромов Каннера и Аспергера;

доказано, что дифференцированное применение психомоторной терапии с учётом степени тяжести расстройства, выраженности симптомов и когнитивного дефицита способствует регрессу клинической симптоматики и улучшению когнитивных функций у пациентов;

на основе интеграции данных клинического, нейропсихологического и биохимического обследования была сформирована прогностическая модель для раннего выявления отклонений у детей с расстройствами аутистического спектра и предложен алгоритм ранней диагностики и ведения данной группы пациентов.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработан комплексный диагностический алгоритм для оценки риска развития расстройств аутистического спектра, основанный на клинических, нейропсихологических и биохимических показателях;

рекомендуется внедрение шкал AQ-Child, CARS и нейропсихологической оценки в клиническую практику в качестве надёжного инструмента раннего скрининга аутизма;

создана балльная шкала, основанная на клинико-лабораторных данных, позволяющая оценивать степень риска развития аутизма и предложена для использования в скрининговых мероприятиях;

разработан терапевтический алгоритм, направленный на индивидуализацию терапии с учётом патогенетических механизмов аутизма, включающий элементы психомоторной коррекции;

предложены прогностические модели, позволяющие прогнозировать течение расстройства на ранних этапах на основе начальных клинических признаков, с рекомендацией использовать их в практике ранней реабилитации и профилактики.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, иммунологических, биохимических и статистических методов, достаточным количеством обследованных больных, совершенствование механизма ранней диагностики РАС у детей, а также сопоставлением их с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость исследования заключается в том, что впервые выполнен системный анализ патогенетических механизмов расстройств аутистического спектра (РАС) с учётом взаимодействия нейротрансмиттерных, нейропротективных, нейротрофических и провоспалительных факторов, а также биохимических маркеров (серотонина, ГАМК,  $\beta$ -эндорфина, BDNF, S-100, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Установлены корреляции между уровнем этих показателей и тяжестью клинических проявлений РАС, что позволило предложить патогенетически обоснованную модель развития нарушений у детей с синдромами Каннера и Аспергера. Впервые доказана высокая эффективность дифференцированного применения психомоторной терапии в зависимости от тяжести неврологических нарушений и уровня когнитивного дефицита.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении комплексного подхода к диагностике и терапии РАС, включающего раннюю идентификацию биомаркеров предрасположенности, оценку динамики по шкалам AQ-child и CARS, а также применение персонализированной психомоторной терапии. Представлены практические рекомендации для неврологов, педиатров и специалистов по коррекционной педагогике, направленные на повышение эффективности интервенции и социальной адаптации детей с аутизмом. Результаты внедрены в деятельность профильных учреждений, что подтверждает их клиническую и организационную ценность.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов - по итогам исследований, проведённых с целью выявления клинико-этиологических и дифференциально-диагностических критериев у детей с расстройствами аутистического спектра, оптимизации терапевтических подходов, а также установления патогенетических механизмов, связанных с формой, степенью тяжести и половыми различиями этих нарушений, были разработаны следующие методические рекомендации:

«Психомоторная терапия детям с аутистическими расстройствами» (протокол № 6/7 Учёного совета Ташкентского государственного стоматологического института от 26 марта 2025 года) и «Определение степени выраженности клинических признаков у детей с

расстройствами аутистического спектра» (протокол № 6/7 Учёного совета Ташкентского государственного стоматологического института от 28 марта 2025 года). Результаты этих методических рекомендаций были внедрены в практику в соответствии с заключением № 14/37 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 20 мая 2025 года;

*первая научная новизна:* у детей с расстройствами аутистического спектра (синдром Каннера и синдром Аспергера) впервые на научном уровне подтверждено наличие неврологических нарушений, обусловленных нейродинамическими и регуляторными изменениями, а также выраженными отклонениями в эмоционально-личностной сфере ( $p < 0,001^*$ ), речевом развитии ( $p < 0,001^*$ ), социально-коммуникативных навыках ( $p < 0,001^*$ ) и моторике ( $p < 0,001^*$ ), при этом у 85,08% детей диагностированы умеренные и тяжёлые когнитивные дефициты. Данные научные выводы были включены в содержание методических рекомендаций «Определение степени выраженности клинических признаков у детей с расстройствами аутистического спектра», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/95-т от 28 марта 2025 года. Научные результаты внедрены в клиническую практику на базе Республиканской детской психоневрологической больницы имени У.К. Курбанова (приказ №44 от 9 апреля 2025 г.) и в Многопрофильном детском медицинском центре Наманганской области (приказ №89 от 16 апреля 2025 г.). *Социальная значимость научной новизны:* разработка дифференциально-диагностических критериев для синдромов Каннера и Аспергера позволила индивидуализировать терапевтический подход, что способствует ранней коррекции, эффективной социальной реабилитации и интеграции детей в образовательный процесс. *Экономическая значимость научной новизны:* Своевременная диагностика и адекватное терапевтическое вмешательство при расстройствах аутистического спектра позволяют предотвратить развитие осложнений и обеспечивают экономию бюджетных средств в размере 1 100 000 сумов на одного ребёнка. Эти средства могут быть направлены на амбулаторное лечение, педагогико-психологическую помощь и реабилитационные мероприятия. *Вывод:* Внедрение данной научной новизны в практику диагностики и лечения детей с расстройствами аутистического спектра способствует созданию эффективной модели медицинской помощи. Кроме того, обеспечивается возможность экономии бюджетных и внебюджетных средств до 1 100 000 сумов на одного пациента за счёт оптимизации расходов;

*вторая научная новизна:* впервые на научной основе установлена и обоснована корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности основных клинических проявлений при синдроме Каннера и синдроме Аспергера и концентрациями нейротрансмиттеров, нейропротективных механизмов, уровнем гипоксически-ишемического повреждения нервной ткани, а также уровнем противовоспалительных цитокинов. На основании интегрального анализа этих показателей были сформированы направления этиопатогенетической терапии. Полученные результаты были включены в содержание методических рекомендаций «Психомоторная терапия у детей с

расстройствами аутистического спектра», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/94 от 28 марта 2025 года. Научная новизна внедрена в клиническую практику на базе Республиканской детской психоневрологической больницы имени У.К. Курбанова (приказ №44 от 9 апреля 2025 года) и одобрена Научно-техническим советом при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (заключение №18 от 22 мая 2025 года). *Социальная значимость научной новизны:* выявление нейрохимических биомаркеров, влияющих на неврологические изменения при синдроме Каннера и Аспергера, и внедрение на их основе этиопатогенетических методов терапии способствует сокращению сроков стационарного лечения, восстановлению когнитивных функций и улучшению социальной адаптации пациентов. *Экономическая значимость научной новизны:* благодаря своевременной и точной диагностике, а также направленной патогенетической терапии расстройств аутистического спектра, возможно достичь экономии бюджетных средств в размере около 1 350 000 сумов на одного пациента. Эти средства могут быть эффективно перераспределены на амбулаторную реабилитацию и психоневрологическую помощь. *Вывод:* внедрение патогенетически ориентированной терапии, основанной на нейрохимических и воспалительных биомаркерах при расстройствах аутистического спектра, повышает клиническую эффективность и сокращает сроки стационарного лечения. При этом достигается экономия до 1350000 сумов на одного пациента, что способствует повышению экономической эффективности системы здравоохранения;

*третья научная новизна:* доказано, что уровень экспрессии серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (GABA), окситоцина, нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также повышенные концентрации  $\beta$ -эндорфина, нейроспецифического белка S-100, интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) у детей с синдромом Каннера и синдромом Аспергера являются ключевыми патогенетическими факторами в формировании заболевания и утяжелении клинической симптоматики. Данные результаты были включены в методические рекомендации «Психомоторная терапия детям с аутистическими расстройствами», утверждённые Министерством здравоохранения Республики Узбекистан приказом №01-р/94 от 28 марта 2025 года. Разработанные предложения внедрены в клиническую практику на основании приказа по Республиканской детской психоневрологической больнице имени У.К. Курбанова №44 от 9 апреля 2025 года и Наманганскому областному многопрофильному детскому медицинскому центру — приказ №89 от 16 апреля 2025 года. *Социальная значимость научной новизны:* Применение этиопатогенетического подхода к терапии на основе оценки концентраций указанных нейробиологических маркеров (серотонин, GABA, окситоцин, BDNF,  $\beta$ -эндорфин, S-100, IL-6, TNF- $\alpha$ ) обеспечивает сокращение сроков стационарного лечения у детей с РАС. Кроме того, уточнение механизмов патогенеза на молекулярном уровне углубляет фундаментальные представления о природе осложнений со стороны центральной нервной системы при синдроме Каннера и синдроме Аспергера. *Экономическая значимость научной новизны:* Благодаря, своевременной диагностике и

патогенетически ориентированной терапии можно предотвратить развитие дальнейших осложнений, что позволяет сократить расходы на стационарное лечение в размере 1 100 000 сумов на одного пациента. Сэкономленные средства могут быть перераспределены на нужды амбулаторной реабилитации и специализированной поддержки. *Вывод:* Внедрение нейробиомаркер-ориентированной этиопатогенетической терапии при РАС способствует клиническому улучшению и снижению тяжести симптомов, а также позволяет экономить до 1 100 000 сумов на одного пациента, тем самым повышая эффективность функционирования системы здравоохранения;

*четвёртая научная новизна:* научно обоснована клиническая эффективность применения психомоторной терапии у детей с расстройствами аутистического спектра на основе дифференцированного подхода - с учётом степени тяжести патологического процесса, выраженности клинической симптоматики и наличия когнитивных нарушений. Доказано, что индивидуализированное применение данной методики способствует регрессу симптомов и улучшению когнитивной активности у детей с РАС. Полученные данные включены в содержание методических рекомендаций «Психомоторная терапия детям с расстройствами аутистического спектра», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/94 от 28 марта 2025 года. Предложенный терапевтический подход внедрён в практику в Республиканской детской психоневрологической больнице имени У.К. Курбанова (приказ №44 от 9 апреля 2025 года) и в Наманганском областном многопрофильном детском медицинском центре (приказ №89 от 16 апреля 2025 года). *Социальная значимость научной новизны:* дифференцированное применение психомоторной терапии при РАС позволяет быстрее вовлекать пациентов в процессы реабилитации, снижать выраженность клинической симптоматики и ускорять восстановление. Это способствует сокращению сроков пребывания в стационаре и облегчает интеграцию ребёнка в образовательную и социальную среду. *Экономическая значимость научной новизны:* своевременное выявление форм аутизма и проведение патогенетически обоснованной терапии позволяет предупредить развитие осложнений и обеспечивает экономию бюджетных средств в размере до 1 500 000 сумов на один курс терапии. Сэкономленные средства могут быть эффективно перераспределены на финансирование амбулаторного лечения и реабилитационных мероприятий. *Вывод:* Разработанный метод дифференцированной психомоторной терапии при расстройствах аутистического спектра обеспечивает клиническое улучшение и сокращает сроки лечения. Это позволяет экономить до 1 500 000 сумов на одного пациента и способствует рациональному использованию ресурсов системы здравоохранения;

*пятая научная новизна:* научно обоснована высокая специфичность и чувствительность разработанных диагностических моделей, основанных на комплексной клинико-нейропсихологической и биохимической оценке детей с расстройствами аутистического спектра, сопровождающихся психоневрологическими нарушениями. Данная научная новизна включена в содержание методических рекомендаций «Определение степени выраженности клинических признаков у детей с расстройствами

аутистического спектра» и «Психомоторная терапия детям с расстройствами аутистического спектра», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/94 от 28 марта 2025 года. Разработанный диагностический алгоритм внедрён в клиническую практику Республиканской детской психоневрологической больницы имени У.К. Курбанова (приказ №44 от 9 апреля 2025 года) и Многопрофильного детского медицинского центра Наманганской области (приказ №89 от 16 апреля 2025 года). *Социальная значимость научной новизны:* внедрение комплексных диагностических моделей, способствующих раннему выявлению детей с расстройствами аутистического спектра, обеспечивает возможность их своевременного включения в коррекционные, образовательные и психотерапевтические программы. Это имеет важное значение для улучшения когнитивной, социальной и образовательной интеграции детей и повышения их полноценного участия в жизни общества. *Экономическая значимость научной новизны:* ранняя диагностика и целенаправленное лечение на основе высокочувствительных алгоритмов позволяют предотвратить развитие осложнений, избежать длительного и дорогостоящего стационарного лечения, и сложных реабилитационных мероприятий. В результате снижаются общие затраты, что обеспечивает экономическую эффективность для системы здравоохранения. *Вывод:* разработанная модель диагностики, основанная на комплексной клинической, биохимической и нейропсихологической оценке детей с РАС, демонстрирует высокую точность и надёжность. Внедрение данной научной новизны в практику позволяет обеспечить раннюю диагностику, эффективное лечение, социальную реабилитацию и рациональное распределение бюджетных ресурсов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 5 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 36 научных работ, в том числе 14 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 9 в республиканских и 5 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объём диссертация.** Диссертация изложена на 196 страницах, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, и списка использованной литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и необходимость выбранной темы исследования, чётко сформулированы цель, задачи, объект и предмет диссертационного исследования. Показано соответствие проводимой работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Последовательно изложены научная новизна и полученные практические результаты, раскрыто теоретическое и прикладное значение работы, обоснована достоверность полученных данных. Представлены материалы по внедрению результатов исследования в практическое

здравоохранение, сведения о публикациях по теме диссертации, а также структура диссертационной работы.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Современные представления о неврологических нарушениях при аутизме (обзор литературы)»**, представлены данные современных научных источников, отражающие актуальные и дискуссионные вопросы, связанные с расстройствами аутистического спектра у детей. Особое внимание уделено патогенезу формирования клинических форм аутизма, а также вопросам ранней диагностики и дифференциального различения различных вариантов патологии, что подчёркивает высокую значимость данной проблематики в современной неврологии и педиатрии.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методы исследования»**, представлена характеристика используемых методологических подходов при обследовании 240 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 3 до 11 лет. Из общего числа обследованных 187 (78,0%) составили мальчики и 53 (22,0%) - девочки. В соответствии с поставленными целями и задачами исследования, все пациенты были распределены на следующие группы: Группа I - дети с синдромом Каннера (код по МКБ-10: F84.0), включала 129 (53,8%) пациентов; Группа II - дети с синдромом Аспергера (код по МКБ-10: F84.5), включала 111 (46,2%) пациентов. Диагноз устанавливался на основании критериев Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Для нейропсихологического сравнения была сформирована контрольная группа из 60 детей сопоставимого возраста и пола, не имеющих признаков расстройств аутистического спектра. Из них 32 ребёнка (53,3%) были мальчиками и 28 (46,7%) - девочками.

В рамках исследования были решены следующие ключевые задачи: проведение объективного анализа исходного состояния здоровья детей с аутизмом с учётом анамнестических данных, длительности и тяжести заболевания, а также наличия сопутствующих патологий; осуществление дифференциальной диагностики между синдромом Каннера и синдромом Аспергера на основании выявленных клинико-неврологических и нейропсихологических особенностей; определение степени вовлечённости головного мозга в патологический процесс путём оценки статуса нейромедиаторных, нейротрофических, нейропротективных и иммунологических факторов, влияющих на патогенез заболевания, с учётом тяжести клинической картины, уровня гиперактивности и когнитивного функционирования.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Клинические и психологические особенности у детей с синдромом Каннера и синдромом Аспергера»**, подробно проанализированы результаты, полученные в ходе собственных исследований.

Из общего числа обследованных пациентов дети с синдромом Каннера составили 129 человек (53,75%), из них в возрасте 3–6 лет - 52 ребёнка (40,3%), в возрасте 7–11 лет - 77 детей (59,7%). Синдром Аспергера был диагностирован у 111 детей (46,25%), в том числе у 45 (40,5%) - в возрасте 3–6 лет и у 66 (59,5%) - в возрасте 7–11 лет. При сравнении возрастных групп в

зависимости от клинической формы статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,971$ ). У детей с синдромом Каннера манифестация симптомов до одного года наблюдалась в 108 случаях (83,7%), тогда как при синдроме Аспергера - лишь у 10 детей (9,0%). Начало заболевания в возрасте от 1 до 3 лет отмечено у 21 ребёнка (16,3%) с синдромом Каннера и у 101 пациента (91,0%) с синдромом Аспергера. Таким образом, при оценке возраста дебюта заболевания в зависимости от диагностической группы были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (использован метод:  $\chi^2$  Пирсона).

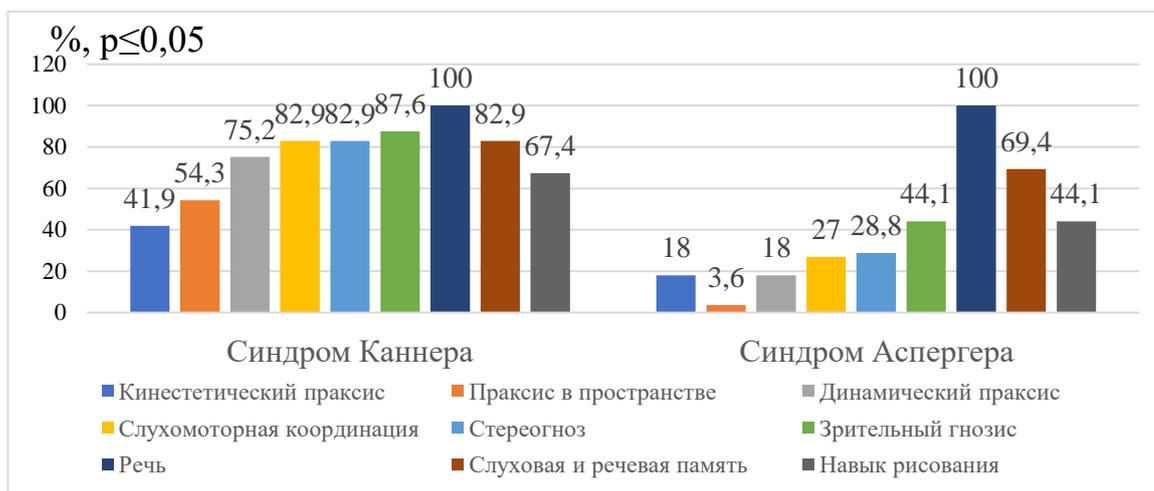
Анализ анамнестических данных показал, что у пациентов изучаемых групп наследственная предрасположенность к психоневрологическим заболеваниям встречается нередко. Анализ патологических состояний в родах выявил следующие нарушения: наиболее распространённой патологией была церебральная ишемия II степени (среднетяжёлая форма) - у детей с СК в 82 случаях (63,6%) и у пациентов с СА в 71 случае (64,0%); внутриутробная инфекция - в I группе 73 случая (56,6%), во II группе 33 случая (29,7%); синдром дыхательных расстройств при СК - 60 случаев (46,5%), при СА - 35 случаев (31,5%); анемия - в I группе 52 случая (40,3%), во II группе 30 случаев (27,0%); синдром сдавления центральной нервной системы диагностирован у детей с синдромом Каннера в 40 случаях (31,0%), а у больных с синдромом Аспергера - в 20 случаях (18,0%).

В ходе изучения неврологического статуса у 240 детей были выявлены следующие изменения: дисфункции III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов проявлялись в виде слабости конвергенции у 29 детей с синдромом Каннера (22,5%) и у 22 детей с синдромом Аспергера (19,8%). Нарушения в двигательной сфере проявлялись, прежде всего, гипертонусом в дистальных отделах нижних конечностей, что отмечено у 25 (19,4%) пациентов с синдромом Каннера и у 16 (14,4%) с синдромом Аспергера. Умеренное снижение мышечного тонуса по типу гипотонии было выявлено у 18 (14,0%) детей с СК и у 7 (6,3%) пациентов с СА. Кроме того, были зарегистрированы нарушения координационной сферы. Анализ тяжести заболевания по шкале CARS показал, что во всех изученных группах с умеренной и тяжёлой степенью аутизма показатели баллов были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ). При этом значения у детей с тяжёлой формой аутизма были достоверно выше, чем при умеренной степени ( $p<0,001$ ). Анализ распределения степени тяжести в зависимости от синдрома показал, что умеренная степень была достоверно преобладающей при синдроме Аспергера - 92 случая (59,0%), тогда как тяжёлая степень достоверно преобладала при синдроме Каннера - 65 случаев (77,4%).

Оценка речевого развития у детей с расстройствами аутистического спектра с использованием методики М.А. Поволяевой позволила установить коэффициент речевого развития: в группе с синдромом Каннера он составил  $17,7 \pm 6,7$  балла, тогда как в группе с синдромом Аспергера -  $24,9 \pm 3,9$  балла. Анализ нейропсихологических тестов выявил признаки диффузного нарушения оптимального функционирования мозга, что отражалось в выраженных расстройствах речи и социального поведения. Среди обследованных пациентов дети с синдромом Каннера испытали наибольшие

затруднения при выполнении тестов - сложности проявлялись практически при выполнении всех заданий, что подчёркивает выраженность когнитивного и поведенческого дефицита в данной группе.

На следующем этапе исследования был проведён анализ нарушений высших корковых функций у детей с расстройствами аутистического спектра. Результаты показали, что за исключением речевых нарушений, все остальные показатели нарушений в обеих группах достоверно различались ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 1).



**Рисунок 1. Степени нарушений высших корковых функций у детей с расстройствами аутистического спектра.**

Глава 4 диссертации озаглавлена «Клинико-патогенетические особенности у детей с аутистическими расстройствами». В данной главе представлены описания ключевых клинических и патогенетических характеристик у детей с расстройствами аутистического спектра. Так, по результатам изучения концентрации серотонина было установлено, что его уровень во всех исследуемых группах был ниже по сравнению с контрольной группой. У девочек средний уровень серотонина составил 361,2 нг/мл, у мальчиков - 244,9 нг/мл, что свидетельствует о снижении нейромодулирующего действия данного нейротрансммиттера у лиц мужского пола. При средней степени тяжести патологии уровень серотонина составлял 377,5 нг/мл, при тяжёлой степени - 209,7 нг/мл. У пациентов с гиперактивным течением заболевания уровень серотонина был равен 205,1 нг/мл, тогда как при его отсутствии — 382,2 нг/мл. У больных с сохранённым интеллектом аналогичные показатели составили 365,4 нг/мл, а у детей с умственной отсталостью - 219,9 нг/мл (таблица 1).

Как видно по таблице 1, при сравнении серотонина в зависимости от пола, были установлены существенные различия ( $p = 0,045$ ). Исходя из полученных данных при сопоставлении серотонина в зависимости от степени по CARS, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,031$ ).

Исходя из полученных данных при сравнении серотонина в зависимости от гиперактивности, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,008$ ). При сравнении серотонина в зависимости от Группы "Интеллект", удалось установить статистически значимые различия ( $p = 0,05$ )

**Таблица 1**

**Содержание серотонина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра (Me (Q1; Q3))**

Показатель	Категории	Серотонин (нг/мл)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Пол	Мальчики	244,9	158,0 – 389,4	47	0,045*
	Девочки	361,2	190,5 – 460,4	13	
Степень тяжести по CARS	Умеренная	377,5	184,4 – 413,1	29	0,031*
	Тяжелая	209,7	153,7 – 355,4	31	
Группа «Гиперактивность»	Отсутствие гиперактивности	382,2	243,7 – 415,5	24	0,008*
	Гиперактивные дети	205,1	151,0 – 354,7	36	
Группа «Интеллект»	Сохранённый интеллект	365,4	173,8 – 411,9	32	0,05*
	Интеллектуальная отсталость	219,9	159,3 – 354,7	28	
Контрольная группа	Мальчики	466,5	432,4 – 491,0	14	0,536
	Девочки	438,0	383,9 – 485,8	6	

\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Анализируя полученные результаты, нам удалось установить различной тесноты, обратные корреляционные взаимосвязи между показателями CARS и концентрацией серотонина (p<0,001\*).

Оценка средних значений уровня GABA показала, что его концентрации во всех группах детей с аутизмом были значительно меньше, чем у детей группы контроля.

**Таблица 2**

**Оценка концентрации GABA у детей с аутистическими расстройствами (Me (Q1; Q3))**

Показатель	Категории	GABA (ммоль/л)			P
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Пол	Мальчики	0,33	0,27 – 0,46	47	0,037*
	Девочки	0,61	0,38 – 0,91	13	
Степень тяжести по CARS	Умеренная	0,68	0,38 – 1,01	29	< 0,001*
	Тяжелая	0,27	0,21 – 0,36	31	
Группа «Гиперактивность»	Отсутствие гиперактивности	0,89	0,45 – 1,11	24	< 0,001*
	Гиперактивные дети	0,29	0,22 – 0,35	36	
Группа «Интеллект»	Сохранённый интеллект	0,60	0,38 – 1,00	32	< 0,001*
	Интеллектуальная отсталость	0,27	0,20 – 0,32	28	
Контрольная группа	Мальчики	0,69	0,31 – 1,17	14	0,563
	Девочки	0,74	0,67 – 1,16	6	

\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Так у девочек, в среднем они ровнялись – 0,61 ммоль/л, а у мальчиков – 0,33 ммоль/л, что было достоверно ниже чем у девочек. Кроме того, достоверные различия были определены по степени тяжести патологии,

наличию гиперактивности и изменению интеллекта, где наиболее низкие значения были у пациентов с тяжёлыми клиническими проявлениями – 0,27 ммоль/л, присутствием гиперактивности – 0,29 ммоль/л., и умственной отсталостью – 0,27 ммоль/л. (таблица 2).

Как видно по таблице 2, при оценке GABA в зависимости от пола, нами были установлены статистически значимые различия.

При оценке GABA в зависимости от степени по CARS, были выявлены существенные различия ( $p < 0,001$ ). Согласно представленной таблице при анализе GABA в зависимости от гиперактивности, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). При сравнении GABA в зависимости от Группа "Интеллект", были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

При анализе содержания GABA в сыворотке крови у детей с РАС, нами были установлены обратные, различной частоты, корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,001^*$ ).

При анализе содержания  $\beta$ -эндорфина было выявлено, что его концентрация у всех детей с аутизмом значительно превышала уровень контрольной группы. Гендерная оценка показала, что уровень  $\beta$ -эндорфина у девочек был несколько выше чем у мальчиков – 0,38 нг/мл., и – 0,25 нг/мл соответственно. Обнаружено, что в группах детей с тяжёлыми клиническими проявлениями – 0,41 нг/мл., имеющими гиперактивность – 0,42 нг/мл., и умственную отсталость – 0,44 нг/мл., показатели  $\beta$ -эндорфина были статистически выше чем у пациентов с умеренной степенью проявлений, без гиперактивности и, с сохранённым интеллектом, что говорило в пользу дисбаланса, напряжения и гиперреактивности адаптационных реакций в процессе формирования более тяжелых клинических проявлений патологии (таблица 3).

**Таблица 3**

**Концентрация  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови у детей с РАС  
(Me (Q1; Q3))**

Показатель	Категории	$\beta$ -эндорфин (нг/мл)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Пол	Мальчики	0,25	0,13 – 0,45	47	0,136
	Девочки	0,38	0,16 – 0,70	13	
Степень тяжести по CARS	Умеренная	0,20	0,12 – 0,33	29	0,006*
	Тяжелая	0,41	0,20 – 0,66	31	
Группа «Гиперактивность»	Отсутствие гиперактивности	0,16	0,10 – 0,25	24	< 0,001*
	Гиперактивные дети	0,42	0,21 – 0,65	36	
Группа «Интеллект»	Сохранённый интеллект	0,17	0,13 – 0,31	32	< 0,001*
	Интеллектуальная отсталость	0,44	0,21 – 0,69	28	
Пол	Мальчики	0,13	0,08 – 0,36	14	1,000
	Девочки	0,16	0,08 – 0,32	6	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При оценке  $\beta$ -эндорфина в зависимости от пола, не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,136$ ). Согласно полученным данным при анализе  $\beta$ -эндорфина в зависимости от степени по CARS, были выявлены существенные различия ( $p=0,006$ ). Согласно полученным данным при сопоставлении  $\beta$ -эндорфина в зависимости от гиперактивности, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ). В соответствии с представленной таблицей при анализе  $\beta$ -эндорфина в зависимости от Группа "Интеллект", были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ). При оценке  $\beta$ -эндорфина в зависимости от пола в контрольной группе, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=1,000$ ). При анализе концентрации  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови у детей с аутистическими расстройствами, нами были установлены прямые, различной частоты, корреляционные взаимосвязи ( $p< 0,001^*$ ).

Оценка средних показателей уровня окситоцина у детей с аутизмом продемонстрировал его значительно пониженные значения по сравнению с группой контроля.

При этом гендерный анализ показал, что значения окситоцина у мальчиков – 1,65 нг/мл., были достоверно ниже чем у девочек – 3,24 нг/мл. Кроме того, достоверные различия были обнаружены по категориям степень тяжести, наличие гиперактивности и, в группе по интеллектуальному развитию (таблица 4).

Согласно представленной таблице при сравнении окситоцина в зависимости от пола, нами были установлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ). При оценке окситоцина в зависимости от степени по CARS, были выявлены существенные различия ( $p=0,017$ ).

Исходя из полученных данных при оценке окситоцина в зависимости от гиперактивности, были установлены существенные различия ( $p<0,001$ ).

**Таблица 4**

**Концентрация окситоцина у детей с РАС (Me (Q1; Q3))**

Показатель	Категории	Окситоцин (нг/мл)			P
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Пол	Мальчики	1,65	0,72 – 2,89	47	0,003*
	Девочки	3,24	2,06 – 4,46	13	
Степень тяжести по CARS	Умеренная	2,81	1,41 – 3,53	29	0,017*
	Тяжелая	1,51	0,55 – 2,59	31	
Группа «Гиперактивность»	Отсутствие гиперактивности	3,00	1,83 – 3,62	24	< 0,001*
	Гиперактивные дети	1,19	0,46 – 2,44	36	
Группа «Интеллект»	Сохранённый интеллект	2,88	1,54 – 3,62	32	< 0,001*
	Интеллектуальная отсталость	1,19	0,46 – 2,34	28	
Пол	Мальчики	3,21	1,47 – 4,86	14	0,773
	Девочки	3,63	1,99 – 4,71	6	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей при оценке окситоцина в зависимости от Группа "Интеллект", нами были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ). При сравнении окситоцина в зависимости от

пола в контрольной группе не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,773$ ). При оценке концентрации окситоцина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, нами были установлены обратные, различной частоты, корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,001^*$ ).

Гендерный анализ средних значений BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра продемонстрировал, что его показатели у девочек – 891,36 пг/мл были достоверно выше чем у мальчиков – 596,50 пг/мл, а также несколько выше чем у девочек контрольной группы – 762,85 пг/мл.

Гендерный анализ средних значений BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра продемонстрировал, что его показатели у девочек – 891,36 пг/мл были достоверно выше чем у мальчиков – 596,50 пг/мл, а также несколько выше чем у девочек контрольной группы – 762,85 пг/мл. Данный факт объяснялся ничем иным как усилением деятельности компенсаторных механизмов в условиях эксайтотоксичности у лиц женского пола. Однако далее, уже в независимости от пола оценивая содержание BDNF по степени тяжести патологии, наличие гиперактивности и умственной отсталости было видно, что у пациентов с тяжёлой степенью клинических проявлений – 519,78 пг/мл, гиперактивностью – 513,35 пг/мл, и умственной отсталостью – 509,45 пг/мл. показатели BDNF были значительно ниже чем у детей с более лёгкими проявлениями и контрольной группы (таблица 5).

Согласно представленной таблице при сравнении BDNF в зависимости от пола, нами были установлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ). В соответствии с представленной таблицей при сравнении BDNF в зависимости от степени по CARS, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ).

**Таблица 5**

**Концентрация BDNF в сыворотке крови у детей с аутизмом (Me (Q1; Q3))**

Показатель	Категории	BDNF (пг/мл)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Пол	Мальчики	596,50	458,23 – 738,08	47	0,003*
	Девочки	891,36	635,97 – 1002,63	13	
Степень тяжести по CARS	Умеренная	711,70	589,54 – 828,74	29	0,003*
	Тяжелая	519,78	397,72 – 723,21	31	
Группа «Гиперактивность»	Отсутствие гиперактивности	771,21	680,52 – 872,28	24	< 0,001*
	Гиперактивные дети	513,35	410,19 – 686,22	36	
Группа «Интеллект»	Сохранённый интеллект	747,90	622,19 – 872,28	32	< 0,001*
	Интеллектуальная отсталость	509,45	392,08 – 668,56	28	
Пол	Мальчики	770,45	678,34 – 989,37	14	0,741
	Девочки	762,85	589,94 – 990,20	6	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При сравнении BDNF в зависимости от гиперактивности, были установлены статистически значимые различия. В соответствии с

представленной таблицей при анализе BDNF в зависимости от Группа "Интеллект", были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). При анализе BDNF в зависимости от пола в контрольной группе, нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,74$ ).

Полученные результаты содержания BDNF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, позволили нам установить следующие обратные, различной частоты, корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,001^*$ ).

При оценки средних показателей белка S-100 у детей с аутизмом, нами было отмечено, что его значения у мальчиков были достоверно выше – 232,98 пг/мл чем у девочек – 116,01 пг/мл и контрольной группы – 196,32 пг/мл. Показатели нейроспецифического астроцитарного белка S-100 были также достоверно выше в группах детей с тяжелой выраженностью патологии – 274,83 пг/мл, гиперактивностью – 292,12 пг/мл, сниженным интеллектом – 281,92 пг/мл., в сравнении с детьми с умеренной тяжестью заболевания – 147,56 – 325,33 пг/мл, без гиперактивности – 157,74 пг/мл и сохранённым интеллектом – 171,26 пг/мл. Результаты содержания S-100 у детей с умеренными проявлениями патологии, которые не на много отличались от показателей контрольной группы демонстрировали, что функционирование астроцитарной глиии находится на удовлетворительном уровне, с сохранением нейропротективных характеристик головного мозга и выраженным антиапоптотическим действием.

**Таблица 6**

**Концентрация белка S-100 у детей с расстройствами аутистического спектра (Me (Q1; Q3))**

Показатель	Категории	S-100 (пг/мл)			P
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Пол	Мальчики	232,98	147,56 – 325,33	47	0,008*
	Девочки	116,01	98,90 – 191,16	13	
Степень тяжести по CARS	Умеренная	147,56 – 325,33	98,90 – 258,77	29	0,011*
	Тяжелая	274,83	147,45 – 335,43	31	
Группа «Гиперактивность»	Отсутствие гиперактивности	157,74	92,25 – 224,00	24	< 0,001*
	Гиперактивные дети	292,12	148,34 – 342,52	36	
Группа «Интеллект»	Сохранённый интеллект	171,26	104,13 – 262,91	32	0,006*
	Интеллектуальная отсталость	281,92	170,61 – 332,08	28	
Пол	Мальчики	196,32	146,09 – 226,68	14	0,934
	Девочки	191,94	182,47 – 206,81	6	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, они указывали на сохранность в этих группах регуляции процессов, происходящих на уровне клеток и связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции информации, идущей в головной мозг. Управляя нейротропной активностью по отношению к нейронам при

стимуляции роста аксонов и дендритов, морфогенной астроцитарной активностью, стимулирующей пролиферацию глиальных клеток, данный нейропептид благоприятствовал поддержанию нейропротективных механизмов у пациентов с расстройствами аутистического спектра (таблица б).

Согласно полученным данным при оценке S-100 в зависимости от пола, были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,008$ ). Исходя из полученных данных при сопоставлении S100 в зависимости от степени по CARS, были установлены существенные различия ( $p=0,011$ ). В результате сопоставления S-100 в зависимости от гиперактивности, нами были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ). В результате оценки S-100 в зависимости от Группа "Интеллект", были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,006$ ). При сопоставлении S-100 в зависимости от пола, нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,934$ ).

По полученным результатам концентрации белка S-100 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, нами были установлены обратные, различной частоты, корреляционные взаимосвязи ( $p<0,001^*$ ).

При оценке концентрации провоспалительного цитокина IL-6 в зависимости от выраженности симптомов по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра было выявлено статистически значимое повышение его уровня при тяжёлом клиническом течении заболевания - 3,56 пг/мл, что превышало показатели как у детей с умеренными проявлениями (1,88 пг/мл), так и в контрольной группе (2,05 пг/мл). Различия между группами были статистически достоверными ( $p<0,001$ ).

В свою очередь, при анализе концентрации TNF- $\alpha$  в зависимости от баллов по шкале CARS наблюдалось обратное распределение: у детей с тяжёлыми проявлениями расстройства концентрация составляла 1,41 пг/мл, тогда как у детей с умеренными признаками - 2,57 пг/мл, а в контрольной группе — 2,49 пг/мл. Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении уровня TNF- $\alpha$  у пациентов с более тяжёлым течением РАС ( $p<0,001$ ).

Таким образом, для детей с выраженными клиническими формами аутизма характерно наличие иммунного дисбаланса: повышение уровня IL-6 и одновременное снижение TNF- $\alpha$  указывают на хроническое низкоинтенсивное воспаление и возможную дезинтеграцию взаимодействия между нервной и иммунной системами. Эти наблюдения подтверждают участие иммунной регуляции в патогенезе аутизма, однако точные механизмы её вовлечения остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Пятая глава диссертационного исследования озаглавлена **«Эффективность применения психомоторной терапии у детей с расстройствами аутистического спектра»**. В данной главе изложены результаты оценки эффективности психомоторной терапии у детей с РАС, а также данные, полученные на основе построения прогностических моделей, отражающих вероятность формирования аутистических расстройств.

Прогностическая модель, описывающая зависимость количественного показателя от факторов, была разработана с использованием метода линейной регрессии. Для построения прогностической модели вероятности конкретного исхода применялся метод логистической регрессии. В качестве меры точности модели, объясняющей часть дисперсии с помощью логистической регрессии, использовался коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

С нашей стороны была разработана прогностическая модель вероятности наличия расстройств аутистического спектра с использованием метода бинарной логистической регрессии, в качестве предикторов в которую были включены уровни серотонина, окситоцина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК),  $\beta$ -эндорфина, нейротрофического фактора мозга (BDNF) и нейроспецифического белка S-100. Объём наблюдений составил 80 случаев. Математическое выражение модели имеет следующий вид:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $z = 13,435 - 0,022 \times \text{Серотонин} - 1,630 \times \text{Окситоцин} - 0,068 \times \text{ГАМК} - 0,219 \times \beta\text{-эндорфин} + 0,006 \times \text{BDNF} - 0,017 \times \text{S-100}$ . В данной формуле  $P$  обозначает вероятность наличия аутизма, а переменная  $z$  представляет собой значение логистической функции, рассчитываемое на основе количественных значений, указанных биомаркеров. Каждый коэффициент отражает степень вклада соответствующего нейробиологического показателя в формирование итогового риска. Сравнение полученной модели с моделью, не содержащей предикторов, показало её статистическую значимость ( $p < 0,001$ ), а значение псевдо- $R^2$  по Найджелкерку составило 68,8%, что указывает на высокую предсказательную способность модели.

Согласно полученным данным при анализе IL-6 в зависимости от степени по CARS, были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Анализ показателей TNF- $\alpha$  у детей с РАС в зависимости от баллов шкалы CARS показал его статистически значимое снижение в группе пациентов с тяжёлыми клиническими проявлениями – 1,41 пкг/мл в сравнении с детьми с умеренной симптоматикой заболевания – 2,57 пкг/мл и лицами группы контроля – 2,49 пкг/мл.

Оценка вероятности  $P$  была определена как статистически значимый предиктор наличия аутизма (AUC = 0,847; 95% доверительный интервал: 0,761–0,932;  $p < 0,001$ ). Пороговое значение оценки вероятности  $P$ , соответствующее наибольшему значению индекса Юдена, составило 0,591. Наличие аутизма прогнозировалось в случаях, когда значение вероятности  $P$  было равно или превышало данный порог. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили соответственно 90,0% и 65,0%.

С использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для оценки вероятности тяжёлой степени аутизма, основанная на показателях ГАВА и S-100. Общее число наблюдений составило 60. Установленная зависимость выражалась следующей формулой:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $z = 10,137 - 16,908 \times \text{ГАВА} - 0,015 \times \text{S-100}$ . Здесь  $P$  - прогнозируемая вероятность наличия тяжёлой степени аутизма;  $z$  - значение логистической функции; ГАВА - гамма-аминомасляная кислота (ммоль/л); S-100 - нейроспецифический белок (пг/мл). Полученная регрессионная модель

оказалась статистически значимой по сравнению с моделью без предикторов ( $p < 0,001$ ). Значение псевдо- $R^2$  по Найджелкерку составило 64,6%.

Оценка вероятности  $P$  является статистически значимым предиктором тяжелой степени аутизма ( $AUC = 0,863$ ; 95% ДИ: 0,769 – 0,957,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение оценок вероятности  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,507.

Наличие тяжелой степени аутизма прогнозировалось при значении оценок вероятности  $P$  выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 55,2%, соответственно.

Таким образом полученные нами прогностические модели на наличие аутизма, имела чувствительность (90,0%) и специфичность (65,0%). Прогностическая модель с пошаговым исключением (основная) имела чувствительность (96,7%) и специфичность (55,0%). Прогностическая модель на наличие тяжелой степени аутизма имела чувствительность (100,0%) и специфичность (55,2%).

## ВЫВОДЫ

1. В основе неврологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра лежат нейродинамические и регуляторные отклонения в сочетании с изменениями в эмоционально – личностной сфере, речи, социально-коммуникативных навыках, моторики, и проявлениями когнитивного дефицита, умеренной и тяжелой степенью выраженности (85,08%).

2. У детей с расстройствами аутистического спектра биологическими факторами риска формирования патологии являются преморбидные факторы – СК (79,8%) и СА (74,8%), патология беременности – СК (89,1%) и СА (74,8%) и патология периода родов – СК (80,6%) и СА (90,1%), а такжеотягощенной наследственный анамнез – СК (30,2%) и СА (23,4%).

3. В ходе исследования обозначены категориальные характерные особенности в группах, являющиеся относительно специфическими для клинических вариантов аутистических расстройств – синдрома Каннера и синдрома Аспергера. Полученные данные могут играть определяющую роль при разработки дифференциально-диагностических стандартов клинических вариантов аутизма, а также быть направляющим звеном в лечебно-реабилитационных и прогностических мероприятиях.

4. В процессе биохимического анализа установлены достоверно значимые понижения серотонина, окситоцина, и GABA нейротрансмиттеров а также нейротрофина BDNF, указывающие на системные нарушения функций с изменениями тормозного эффекта и нарастания возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата, кроме того ослаблению нейропротективной функции в процессе эксайтотоксичности за счёт снижения стимулируемой BDNF тирозинкиназной активности. Достоверно значимые повышения нейротрансмиттеров  $\beta$ -эндорфина и белка астроцитарной глии S-100, демонстрировали значительные снижения ноотропных,

нейропротективных, стресс-лимитирующих и антиапоптотических свойств головного мозга.

5. Выявленные изменения цитокинов у детей с тяжелой степенью симптомов РАС (IL-6 – 3,56 пкг/мл и TNF $\alpha$  – 1,41 пкг/мл) могут отражать наличие хронического низкоуровневого воспаления и дезинтеграцию двунаправленного взаимодействия нервной и иммунной систем. Всё это демонстрирует, что иммунная система и цитокины могут играть огромную роль в патогенезе расстройств аутистического спектра.

6. По полученным результатам исследования, были установлены как прямые, так и обратные статистически значимые различной частоты, корреляционные взаимосвязи между изучаемыми биохимическими элементами и клиническими проявлениями по шкале CARS, указывающие на их зависимость от тяжести заболевания и клинических признаков, а также на их ведущее положение в патогенетических процессах расстройств аутистического спектра. На основе полученных патогенетических механизмов формирования клинических нарушений при расстройствах аутистического спектра у детей, подготовлены персонифицированные прогностические модели раннего обнаружения формирования проявлений у данного контингента пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04  
FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES  
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

**DONIYOROVA FARANGISBONU ALISHER KIZI**

**PATHOGENETIC MECHANISMS AND OPTIMIZATION OF THERAPY  
FOR NEUROLOGICAL DISORDERS IN AUTISM**

**14.00.13 - Neurology**

**ABSTRACT  
DOCTORAL DISSERTATION (DSc) IN MEDICAL SCIENCES**

**Tashkent - 2025**

**The topic of the dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.2.DSc/Tib851**

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent State Dental Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific supervisor:**

**Khaidarov Nodirdjon Kadirovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Official opponents:**

**Ibodullayev Zarifboy Radjabovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Sadikova Gulchekhra Kabulovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Eshimbetova Saida Zakirovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor (Republic of Kazakhstan)

**Leading institution:**

**Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 at the Tashkent Medical Academy (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109. Tel./fax: (+99871)214-82-90, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz) ).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under №. \_\_\_\_\_). (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109, Tel./fax: (+99871)214-82-90).

The abstract of the dissertation was distributed on \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025. (register of mailing protocol №. \_\_\_\_\_ dated « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025

**R.J. Matmurodov**

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**R.B. Azizova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**D.K. Khaydarova**

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the study** is to investigate the clinical, neurochemical immunological features of autism spectrum disorders in children, as we improve the diagnosis and optimize therapeutic approaches.

**Research object.** The subjects of the study were 240 children diagnosed with autism spectrum disorder at the Republican Center for the Adaptation of Children in Tashkent.

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

for the first time, a comprehensive clinical, biochemical, immunological and neuropsychological analysis was conducted in children with autism spectrum disorders, taking into account age, gender, and subtype differentiation (Kanner syndrome and Asperger syndrome). The dominant clinical and behavioral features were compared using standardized diagnostic scales (AQ-Child, CARS), with statistically significant differences identified in the severity of symptoms ( $p < 0,05$ );

for the first time, the diagnostic and prognostic significance of neuroinflammatory and neurochemical biomarkers was established. A significant decrease in serotonin ( $91.3 \pm 6.2$  ng/ml), GABA ( $102.4 \pm 8.1$  ng/ml), and oxytocin ( $37.6 \pm 4.9$  pg/ml) was observed, along with an increase in  $\beta$ -endorphin ( $97.1 \pm 5.8$  pg/ml) and astrocytic protein S-100 ( $0.36 \pm 0.04$   $\mu$ g/l), which correlated with clinical severity. These findings significantly expand the possibilities for early diagnosis and classification of ASD subtypes;

the study demonstrated the role of elevated levels of IL-6 ( $6.7 \pm 1.1$  pg/ml) and TNF- $\alpha$  ( $13.9 \pm 2.0$  pg/ml) in children with ASD, confirming the contribution of immune-inflammatory mechanisms in pathogenesis, especially in patients with severe behavioral symptoms and cognitive deficits;

for the first time, ROC analysis was used to assess the sensitivity and specificity of neuropsychological and biochemical markers in predicting the severity of autism spectrum symptoms, confirming their high diagnostic value;

an integrated clinical-diagnostic algorithm was developed for early identification and differentiation of ASD in preschool and primary school children, including biological markers, neuropsychological scales, and clinical signs, which improved the overall diagnostic accuracy;

based on clinical-biological stratification, an individualized psychomotor therapy protocol was proposed, which proved effective in reducing symptom severity, improving cognitive and social functioning, and stabilizing neurochemical parameters.

**Implementation of research results.** Clinical and etiological diagnostic criteria, as well as principles of differential diagnosis in children with autism spectrum disorders, have been identified. Therapeutic approaches have been optimized by determining pathogenetic mechanisms depending on the form, severity, and gender-specific characteristics of the disorders.

According to the results of scientific research, the following methodological guidelines were developed and implemented into clinical practice in accordance with the Conclusion No. 14/37 dated May 20, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: "*Psychomotor therapy in children with autism disorders*" (Resolution No. 6/7 of the Academic Council of Tashkent State Dental Institute dated March 26, 2025), and "*Determining*

*the severity level of clinical symptoms in children with autism spectrum disorders"* (Resolution No. 6/7 of the Academic Council of Tashkent State Dental Institute dated March 28, 2025);

*first Scientific Innovation:* in children with autism spectrum disorders (ASD), including Kanner syndrome and Asperger syndrome, neurological abnormalities have been scientifically confirmed for the first time. These abnormalities are associated with neurodynamic and regulatory dysfunctions, as well as marked impairments in the emotional-personal domain ( $p < 0.001^*$ ), speech development ( $p < 0.001^*$ ), social-communication skills ( $p < 0.001^*$ ), and motor coordination ( $p < 0.001^*$ ). Moreover, moderate to severe cognitive deficits were diagnosed in 85.08% of children. These scientific findings have been included in the content of the methodological guidelines titled "Assessment of the Degree of Clinical Manifestations in Children with Autism Spectrum Disorders," approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Order No. 01-r/95-t dated March 28, 2025). The research outcomes have been implemented in clinical practice at the Republican Children's Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanov (Order No. 44 dated April 9, 2025) and the Namangan Regional Multidisciplinary Pediatric Medical Center (Order No. 89 dated April 16, 2025). *Social significance of the scientific innovation:* the development of differential diagnostic criteria for Kanner and Asperger syndromes enabled an individualized therapeutic approach, which supports early intervention, effective social rehabilitation, and integration of children into the educational process. *Economic significance of the scientific innovation:* timely diagnosis and adequate therapeutic intervention in children with ASD help prevent complications and result in budget savings of up to 1,100,000 UZS per child. These funds can be redirected toward outpatient treatment, pedagogical and psychological support, and rehabilitation services. *Conclusion:* the implementation of this scientific innovation in the diagnostic and therapeutic management of children with autism spectrum disorders contributes to the creation of an effective model of medical care. Furthermore, it enables the optimization of financial resources, ensuring both budgetary and non-budgetary savings of up to 1,100,000 UZS per patient;

*second Scientific Innovation:* for the first time, a scientifically grounded correlation has been established and justified between the severity of core clinical manifestations in Kanner and Asperger syndromes and the concentrations of neurotransmitters, neuroprotective mechanisms, levels of hypoxic-ischemic damage to neural tissue, as well as the levels of anti-inflammatory cytokines. Based on an integrative analysis of these indicators, specific directions for etiopathogenetic therapy have been developed. The obtained results have been included in the methodological guidelines "Psychomotor Therapy in Children with Autism Spectrum Disorders," approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Order No. 01-r/94 dated March 28, 2025). This scientific innovation has been implemented into clinical practice at the Republican Children's Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanov (Order No. 44 dated April 9, 2025) and approved by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 18 dated May 22, 2025). *Social significance of the scientific innovation:* the identification of neurochemical biomarkers influencing neurological changes in children with Kanner and Asperger syndromes, along with the implementation of etiopathogenetic therapeutic methods

based on them, facilitates the reduction of inpatient treatment durations, restoration of cognitive functions, and improvement in the social adaptation of patients. *Economic significance of the scientific innovation:* through timely and accurate diagnostics and targeted pathogenetic therapy of autism spectrum disorders, budget savings of approximately 1,350,000 UZS per patient can be achieved. These funds can be effectively reallocated for outpatient rehabilitation and psychoneurological support. *Conclusion:* the implementation of pathogenetically targeted therapy based on neurochemical and inflammatory biomarkers in ASD enhances clinical effectiveness and reduces inpatient treatment time. At the same time, it allows for savings of up to 1,350,000 UZS per patient, contributing to increased economic efficiency within the healthcare system);

*third scientific innovation:* it has been scientifically proven that altered expression levels of serotonin, gamma-aminobutyric acid (GABA), oxytocin, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), as well as elevated concentrations of  $\beta$ -endorphin, neuron-specific protein S-100, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in children with Kanner syndrome and Asperger syndrome represent key pathogenetic factors in the development of the disorder and the aggravation of its clinical manifestations. These findings have been included in the methodological recommendations “Psychomotor Therapy for Children with Autism Spectrum Disorders,” approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan by Order No. 01-r/94 dated March 28, 2025. The developed recommendations have been implemented into clinical practice based on Order No. 44 dated April 9, 2025 at the Republican Children’s Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanov and Order No. 89 dated April 16, 2025 at the Namangan Regional Multidisciplinary Pediatric Medical Center. *Social significance of the scientific innovation:* the application of an etiopathogenetic therapeutic approach based on the evaluation of the specified neurobiological markers (serotonin, GABA, oxytocin, BDNF,  $\beta$ -endorphin, S-100, IL-6, TNF- $\alpha$ ) enables a reduction in the duration of inpatient treatment in children with ASD. Furthermore, clarification of pathogenesis mechanisms at the molecular level deepens the fundamental understanding of central nervous system complications in Kanner and Asperger syndromes. *Economic significance of the scientific innovation:* timely diagnosis and pathogenetically guided therapy help prevent the progression of complications, reducing hospitalization costs by approximately 1,100,000 UZS per patient. The saved funds can be reallocated to support outpatient rehabilitation and specialized care. *Conclusion:* the implementation of neurobiomarker-oriented etiopathogenetic therapy for ASD contributes to clinical improvement and symptom severity reduction, while also enabling cost savings of up to 1,100,000 UZS per patient, thereby enhancing the overall efficiency of the healthcare system);

*fourth scientific innovation:* the clinical effectiveness of psychomotor therapy in children with autism spectrum disorders has been scientifically substantiated through a differentiated approach—considering the severity of the pathological process, the degree of clinical symptom expression, and the presence of cognitive impairments. It has been proven that individualized application of this method contributes to symptom regression and enhances cognitive performance in children with ASD. These findings have been incorporated into the methodological guidelines titled “Psychomotor Therapy for Children with Autism Spectrum Disorders”, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

(Order No. 01-r/94, dated March 28, 2025). The proposed therapeutic approach has been implemented in practice at the Republican Children's Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanov (Order No. 44 dated April 9, 2025) and at the Namangan Regional Multidisciplinary Pediatric Medical Center (Order No. 89 dated April 16, 2025). *Social significance of the scientific innovation:* the differentiated application of psychomotor therapy in ASD patients facilitates quicker involvement in rehabilitation processes, reduces the severity of clinical symptoms, and accelerates recovery. This promotes shorter inpatient stays and smoother integration of the child into educational and social environments. *Economic significance of the scientific innovation:* timely identification of autism forms and pathogenetically substantiated therapy help prevent the development of complications and ensure budget savings of up to 1,500,000 UZS per course of treatment. These funds can be effectively redirected to support outpatient care and rehabilitation services. *Conclusion:* the developed method of differentiated psychomotor therapy for ASD ensures clinical improvement and reduced treatment duration. It also enables cost savings of up to 1,500,000 UZS per patient, contributing to the efficient use of healthcare system resources);

*fifth scientific innovation:* the high specificity and sensitivity of the newly developed diagnostic models—based on comprehensive clinical, neuropsychological, and biochemical assessment of children with autism spectrum disorders accompanied by psychoneurological disturbances—have been scientifically validated. The presented scientific innovation has been integrated into the methodological guidelines “*Determination of the Degree of Clinical Symptom Severity in Children with Autism Spectrum Disorders*” and “*Psychomotor Therapy for Children with Autism Spectrum Disorders*”, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Order No. 01-r/94 dated March 28, 2025). The diagnostic algorithm has been implemented in clinical practice at the Republican Children’s Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanov (Order No. 44 dated April 9, 2025) and the Namangan Regional Multidisciplinary Pediatric Medical Center (Order No. 89 dated April 16, 2025). *Social significance of the scientific innovation:* The integration of comprehensive diagnostic models promoting early identification of children with ASD ensures their timely inclusion in corrective, educational, and psychotherapeutic programs. This is critically important for enhancing cognitive, social, and academic integration, thereby fostering the full societal participation of these children. *Economic significance of the scientific innovation:* early diagnosis and targeted therapy based on highly sensitive algorithms help prevent complications and avoid prolonged, costly inpatient treatment and intensive rehabilitation. As a result, overall expenses are reduced, ensuring economic efficiency for the healthcare system. *Conclusion:* the diagnostic model, built on a comprehensive clinical, biochemical, and neuropsychological assessment of children with ASD, demonstrates high accuracy and reliability. Implementing this scientific innovation in practice facilitates early diagnosis, effective treatment, social rehabilitation, and rational distribution of public healthcare resources.

**The size and structure of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a summary, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The total length of the dissertation is 196 pages.

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

**I часть (I бўлим, I part)**

1. Дониёрова Ф.А. Результаты молекулярно-генетического анализа генов MTR и MTRR среди детей с аутизмом // Неврология. Научно – практический журнал. – Ташкент, 2022. – №2(90). – С.11-13. (14.00.00; №4).
2. Дониёрова Ф.А., Абдукодиров Э.И. Современные представления о детском аутизме этиопатогенетические аспекты и маркеры // Tibbiyotda yangi kun. – Вухоро, 2023. – №10(60). – С. 895-900. (14.00.00; №22).
3. Doniyorova F.A. Psychomotor therapy for children with autism // Неврология. Научно – практический журнал. – Ташкент, 2024. – №3(99). – С. 14-16. (14.00.00; №4).
4. Haydarov N.K., Doniyorova F.A. Effectiveness of psychomotor therapy for children with autism: Reserch results // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент, 2024. – №4. – С. 23-26. (ОАК раёсатининг 2024 йил 27-сентябрдаги 361/6-сон қарори)
5. Doniyorova F.A. A modern perspective on the Immunological aspects of autism spectrum disorder // International journal of Virology and molecular biology. – The USA, 2024. – Vol. 14(1). – P. 9-11. (14.00.00; №12).
6. Дониёрова Ф.А. Роль нейроспецифических пептидов при аутистических расстройствах у детей // Неврология. Научно – практический журнал. – Ташкент, 2025. – №1(101). – С. 38-41. (14.00.00; №4).
7. Khaydarov N.K., Doniyorova F.A. The role of immunological cytokines in the development of Aspergers and Kanners syndroms in the Uzbek population // American Journal of medicine and medical sciences. – The USA, 2025. – Vol. 15(4). – P. 1139-1143. (14.00.00; №2).
8. Дониёрова Ф.А. Результаты иммунологического анализа полиморфизма интерлейкинов IL-6 и IL-10 среди детей с аутизмом // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент, 2025. – №3. – С. 12-14. (ОАК раёсатининг 2024 йил 27-сентябрдаги 361/6-сон қарори)
9. Дониёрова Ф.А. Диагностическая ценность коэффициента аутистического спектра (AQ) у детей с синдромом Каннера и Аспергера // Международный журнал медицины и психологии. – Россия, 2025. Том 8, – №3. – С. 59-62. (14.00.00)
10. Doniyorova F.A. Immune-mediated differentiation of autism subtypes: evidence from pediatric neurocytokine profiling in Central Asia // The American journal of medical sciences and pharmaceutical research. – The USA, 2025. – Vol. 07. – №5. – P. 39-41. (14.00.00; №35)
11. Doniyorova F.A. Differential clinical indicators in children with Asperger’s and Kanner’s syndromes // Central Asia journal of medicine. «Uzbekistan research online». (ОАК раёсатининг 2020 йил 30 июльдаги №01-10/1103-сон қарори) – Toshkent, 2025. – №6. – P. 66-68.

12. Doniyorova F.A. Features of higher cortical activity in children with autism spectrum disorders // Science and innovation International scientific journal. – Tashkent, 2025. – Vol. 4. Issue 2. – P. 139-147. Science and innovation. (14.00.00; №43).

13. Khaydarov N.K., Doniyorova F.A., Temirova M.K. Etiopathogenetic characteristics and neuroinflammatory nature of Kanner syndrome in children // Eurasian journal of medical and natural sciences. – Tashkent, 2025. – №3. – P.60-64.). (14.00.00; №35).

14. Doniyorova F.A., Aripova M.X. Immunological signatures of neonatal autism: cytokine profiles and clinical correlations // International journal “Environmental sciences”. Vol&11, №13s, India, 2025. P.23-26. ISSN:2229-7359. Scopus (Q4).

### **II часть (II бўлим, II part)**

15. Хайдаров Н.К., Дониёрова Ф.А. Результаты VB-MAPP терапия у детей с аутизмом // European journal of molecular medicine. – 2022. – №5. – P. 45-52.

16. Дониёрова Ф.А. Нейрофизиологические аспекты развития аутизма у детей // Нейродегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы. Республиканская научно-практическая конференция (с международным участием). – Ташкент, 2022. – С.38-39.

17. Дониёрова Ф.А., Арипова М.Х. Результаты анализа молекулярно-генетического исследования генов MTR у детей с аутизмом // Республиканская научно-практическая конференция (с международным участием). – Ташкент, 2022. – С. 40.

18. Дониёрова Ф.А. Неврологический статус при аутизме у детей // British medical journal. – Great Britain, 2022. – №5. – P. 46-52.

19. Дониёрова Ф.А. Современные подходы к оптимизации терапии и прогностические критерии аутизма у детей. Монография. – Ташкент, 2023. – 116 с.

20. Дониёрова Ф.А. Современные представления о детском аутизме этиопатогенетические аспекты и маркеры // Неврология. Научно – практический журнал. – Ташкент, 2023. – №4(96). – С. 119-120. (14.00.00; №4).

21. Дониёрова Ф.А., Абдурахатова М.Ш. Патогенетические особенности и анализ прогностических критерий по VB-MAPP программе при аутизме // “Yosh olimlar kunlari”. Сборник тезисов республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2023. – С. 677.

22. Дониёрова Ф.А., Хайдаров Н.К. «Денверская модель» как коррекция раннего детского аутизма // “Неврологиянинг долзарб муаммолари” мавзуидаги республика илмий-амалий конференцияси тўплами. – Тошкент, 2023. – С. 33.

23. Дониёрова Ф.А. Neurophysiological aspects of autism // “Неврологиянинг долзарб муаммолари” мавзуидаги республика илмий-амалий конференцияси тўплами. – Тошкент, 2023. – С. 52.

24. Дониёрова Ф.А. Психомоторная терапия детям с аутизмом // Сборник материалов II международного научно-образовательного проекта «Самаркандская весенняя школа психиатров и наркологов». – Самарканд, 2024. – №4. – С. 26.

25. Doniyorova F.A. Prognostic criteria for autism spectrum disorder: a comparative analysis across syndromes // Interpretation and researches. International scientific journal. – Tashkent, 2025. – Vol. 1. Issue 5(51). – P. 133-137. ISSN: 2181- 4163.

26. Doniyorova F.A. Neuroinflammatory and biochemical predictors of autism progression in Kanner and Asperger syndromes // Talqin va tadqiqotlar. Ilmiy-amaliy jurnal. – Toshkent, 2025. – № 6(64). – P.79-81. Impact Factor: 8.2.

27. Дониёрова Ф.А. Нейроспецифические белки как маркеры поражения головного мозга при расстройствах аутистического спектра // Problems and solutions of scientific and innovative research. – Turkey, 2025. – Vol. 02. – P. 93-94. Issue 01.

28. Дониёрова Ф.А. Этиопатогенетические особенности формирования расстройств аутистического спектра у детей // “International scientific innovation conference” with an article entitled. – Italy, 2025. – Vol. 02. – P.104-105. Issue 01.

29. Хайдаров Н.К., Дониёрова Ф.А. Клинико-неврологические и нейробиологические особенности расстройств аутистического спектра у детей: иммунный и биомаркерный подход // Теория и практика современных научных исследований. Сборник международной научно-практической конференции. – Россия, 2025. – С. 133-136.

30. Дониёрова Ф.А. Оптимизация реабилитационных стратегий у детей с синдромами Каннера и Аспергера на основе биомаркеров // Science research forum. Сборник статей международной научно-практической конференции. – Россия, 2025. – С. 35-40.

31. Doniyorova F.A. The role of neuropsychological assessment in ASD diagnosis and intervention // Инновационные исследования в современном мире: теория и практика. Республиканская научно-практическая конференция. – Ташкент, 2025. №4(8). – С. 10–11.

32. Дониёрова Ф.А. Клинико-иммунологическая характеристика аутизма у детей // «Tibbiy psixologiya, nevrologiya va psixiatriyaning dolzarb muammolariga innovatsion yechimlar» mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy anjumanining materiallari to‘plami. – Termiz, 2025. – С.11.

33. Doniyorova F.A., Haydarov N.K., Abduqodirov E.I., Inoyatova S.O., Berdiyeva X.U., Xikmatullayeva Sh.Sh., Aripova M.X., Abduaxadova M.Sh., Saliyev A.R. VB-MAPP baholash dasturidan foydalangan holda autizimli bolalarda psixoverbal buzilishlarni, ijtimoiy moslashish qobiliyatlarini va hatti-harakatlarini o‘zgarishini tashxislash usuli bo‘yicha ABA-terapiyasi // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma’lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to‘g‘risidagi Qonunga asosan electron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. 22.08.2023. № DGU26874.

34. Хайдаров Н.К., Дониёрова Ф.А. Психомоторная терапия детям с расстройствами аутистического спектра // Согласно Закону о правовой защите программ для электронных вычислительных машин и баз данных, данная программа создана для электронных вычислительных машин. 15.04.2025. № DGU49625.

35. Дониёрова Ф.А., Хайдаров Н.К. Определение степени выраженности клинических признаков у детей с аутистическими расстройствами. Методические рекомендации. – Ташкент, 2025. – 23 с.

36. Дониёрова Ф.А., Хайдаров Н.К. Психомоторная терапия детям с аутистическими расстройствами. Методические рекомендации. – Ташкент, 2025. – 24 с.