

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САИДХОДЖАЕВА САИДА НАБИЕВНА

БОЛАЛАРДА ДИҚҚАТ ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ГИПЕРФАОЛЛИК
СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Content of the dissertation abstract of the doctor of Philosophy (PhD)

Саидходжаева Саида Набиевна

Болаларда диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдромининг
клиник-нейрофизиологик ва генетик хусусиятлари..... 3

Саидходжаева Саида Набиевна

Клинико-нейрофизиологические и генетические особенности
синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей..... 27

Saidkhodjaeva Saida Nabievna

Clinical-neurophysiological and genetic features of attention deficit
hyperactivity disorder in children..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САИДХОДЖАЕВА САИДА НАБИЕВНА

БОЛАЛАРДА ДИҚҚАТ ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ГИПЕРФАОЛЛИК
СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib310 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) тилда Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Маджидова Якутхон Набиевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Шамансуров Шаанвар Шамуратович тиббиёт фанлари доктори, профессор Асланова Саодат Набиевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Иваново давлат тиббиёт академияси (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Б. Г. Гафуров

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдроми (ДЕГС) болаларда ахлоқ бузилиши ва ўқиш қийинлашувига энг кўп сабаб бўладиган белгилардан биридир. Бундай ахлоқ ўзгаришлари потенциал равишда академик ўзлаштирмаслик, ижтимоий ахлоқсизлик, ҳаёт сифати даражасининг пасайиши ва ижтимоий паст мавкега олиб келувчи эътибор бузилиши, гиперфаоллик ҳамда импульсивлик билан белгиланади. ЖССТ маълумотларига кўра, дунёда 3% дан 7% гача болаларда диққат етишмовчилиги синдроми ва гиперфаоллик учрайди (ДЕГС).¹ Эпидемиологик тадқиқотлардаги маълумотларга кўра, РФда ДЕГСнинг учраши частотаси 6 — 15 ёшли болаларда 4,0 — 9,5 % ни ташкил этади,² айрим хориж муаллифлари келтирган маълумотларга кўра эса, бу кўрсаткич 20-28 % га етади.³

Дунё миқёсида сўнгги йилларда болаларда ДЕГСнинг клиник-неврологик, нейрофизиологик ва генетик хусусиятларининг долзарб йўналишларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан ДЕГСни эрта аниқлаш, генетик маркерларини ўрганиш, клиник-диагностик текширувлар ёрдамида когнитив бузилиш даражасини баҳолаш жуда муҳим ҳисобланиб, касаллик диагностикаси, профилактикаси ва даволаш стандартлари сифатини яхшилаш долзарб аҳамият касб этмоқда.

Юртимизда ҳозирги вақтда тиббий хизмат тубдан такомиллаштирилмоқда. 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармонига мувофиқ аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, айнан тиббий ва ижтимоий хизмат кўрсатишнинг сифатини ошириш ва қулай шароитлар яратиш, аҳоли ўртасида соғлом ҳаёт тарзини шакллантириш вазифалари белгиланди.⁴ Шунга кўра болаларда ДЕГСнинг клиник-нейрофизиологик ва генетик хусусиятларини, унинг ривожланиши хавф омилларини аниқлаш билан белгилаш ва тиббий хизмат кўрсатиш тизими ҳамда касаллик кўрсаткичларини пасайтиришга ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш тиббиётнинг муҳим йўналишларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сонли «Шошилич тиббий ёрдам тизимини тезкор яхшилаш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ ЖССТ нинг маълумоти 2014 йил

² Н.Н. Заваденко, 2006

³ American Academy of Pediatrics, 2016

⁴ 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ДЕГС пайдо бўлиш сабаблари ёритилган кўплаб тадқиқотларга қарамай, ҳозирга қадар ушбу муаммо бўйича ягона фикрга келинмаган (Н.В.Михайличенко, 2001; И.П.Брызгунов, Е.В.Касатикова, 2002; М.Г.Узбеков, 2006). Ҳозирги вақтда ДЕГС ташхиси клиник мезонларга асосланади. ДЕГСни ташхислаш учун замонавий психологик, нейрофизиологик, биокимёвий, молекуляр-генетик, нейрорадиологик ва бошқа усуллари қўллашга асосланган махсус мезон ёки тестлар мавжуд эмас.

Сўнги 15 — 20 йил мобайнида олимлар диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдромининг генетик табиатини ўрганиш борасида олдинга катта қадам ташлашди. Тадқиқотлар асосан, уч турдаги: психогенетик, молекуляр ва фармакогенетик маълумотларга асосланади. Генетик тадқиқотлар айрим болаларда ДЕГС пайдо бўлиши ўзига хос ген орқали келиб чиқиши мумкинлигини исботлади. Дастлабки тадқиқотлар ген, кодловчи допаминли узатма ва ДЕГС ўртасидаги боғлиқликни аниқлади. Бир қатор тадқиқотлар DRD4 рецепторлари гени экспрессияси ва фронтал қобикнинг кулранг моддаси қатлами ўртасидаги ижобий муносабатни кўрсатди. Шунингдек, DRD2 каби DRD4 ҳам катехоламин томонидан таъминланадиган ва ўқиш ҳамда ахлоқнинг мотивацион воситачилиги учун асос бўладиган «ички мустаҳкамлаш» механизмида иштирок этиши аниқланди [Rowe D.C. et al., 2001].

ДЕГСнинг фақатгина ташқи кўринишда бошланғич пайдо бўлишини эмас, балки сабаблари ва тузатиш усулларига кўра ҳам фарқланадиган кенг доирадаги ҳолатларини чегаралаш зарур. Шунинг учун мутахассисларга ДЕГСнинг эрта пайдо бўлиш белгиларини аниқлаш муҳимдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг режасига мувофиқ «Болаликдаги неврологик касалликлар ривожланишининг асосий патогенетик механизмларини ўрганиш. Клиника, ташхислаш, комплекс терапия ва профилактика масалалари» (2011 — 2017 йй.) амалий лойҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ДЕГС бўлган болаларда касалликни ривожлантирувчи хавф омилларини белгилаш билан клиник-нейрофизиологик ва генетик хусусиятларини очиқ беришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда ДЕГСни ривожлантирувчи энг муҳим хавф омилларини аниқлаш;

болаларда ДЕГСнинг турли шаклларида клиник-неврологик белгилари ҳамда коморбид бузилишларининг хусусияти ва тузилишини тасвирлаш;

болаларда миянинг биоэлектр фаоллиги бузилиш табиати ва келиб чиққан когнитив P300 потенциали аҳамиятини белгилаш билан ДЕГСнинг нейрофизиологик хусусиятларини ўрганиш;

Ўзбекистонда болаларда ДЕГС шаклланишида DRD4 генининг rs 1800955 полиморфизмлари ва DRD2 генининг rs 1800497 полиморфизмлари ролини ўрганиш;

ДЕГС мавжуд бўлган болалар кариотипида цитогенетик реанжировкаларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 6 ёшдан 15 ёшгача бўлган ДЕГС бўлган 201 нафар боланинг клиник-неврологик, нейрофизиологик ва генетик текширувлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети оналар ва болаларнинг анамнез анкеталари, DSM 4 шкаласи ва Вандербильт сўровномаси, электроэнцефалограмма, P 300 ни рўйхатга олиш графикларидан иборат. Молекуляр-генетик тадқиқотлар учун қон зардобидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда анамнез ва клиник маълумотлар, нейропсихологик тестни ўз ичига олган неврологик текширув, нейрофизиологик текширув (ЭЭГ, КВП, P300), молекуляр-генетик ва цитогенетик тадқиқот усуллари қўлланди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

турли ёш даврларида диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдроми хусусиятлари ҳақида янги илмий назариялар яратилди, шунингдек, ДЕГС пайдо бўлишида биологик ва ижтимоий хавф омиллари хавф омилларининг аҳамияти таҳлил қилинган;

эркак жинси, перинатал патология ва ижтимоий-психологик стресснинг юқори даражаси болаларда диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдромининг мезонлари тавсифланган ҳолда омилларининг турли ёш даврларидаги структуралари аниқланган ва кичик ёшли болалар ва ўсмиринлардаги биологик ҳамда психологик хавф омилларини бартараф этиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

DRD2 генининг rs 1800497 полиформизм генотиплари ва аллеллари частотасининг тақсимланиши ушбу генетик полиформизм ва болаларда ДЕГС шаклланиши ўртасида патогенетик муносабат асосида юзага келиши аниқланган;

салбий аллель таркибли генотиплар «Т» (С/Т ва Т/Т ёки А1/А2 ҳамда А1/А1 генотипларга мос равишда) болаларда ДЕГС ривожланиш хавфи ошишини прогнозлаш учун мустақил генетик маркерлар экани исботланиб, С/С (А2/А2) генотипи ушбу синдром белгилари шаклланишида химояловчи таъсирга эгаллиги асосланган;

ДЕГС билан ассоциацияланган Y-хромосомалари узунлигининг ортиши, синдромнинг ривожланиш эҳтимолини прогнозлаш ва касаллик ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш мақсадида диагностикада қўллашда ҳамда профилактик ва коррекцияловчи чора-тадбирларни қабул қилишда омиллардан бири бўлиши мумкинлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

иккала жинсдаги болалар орасида ДЕГС асосий типларининг хусусиятлари ҳақидаги маълумотлар, ушбу синдром хавфини шакллантирувчи биологик ва ижтимоий омиллар текширилаётган ва динамик кузатувда бўлган болалар гуруҳини шакллантириш учун педиатрик хизмат кўрсатишда қўлланиши тавсия этилган;

ДЕГС асосий клиник пайдо бўлишининг (гиперфаоллик, импульсивлик, диққат бузилиши) ёшга оид динамикаси белгиланган;

ДЕГС бўлган болаларни комплекс текшириш натижалари турли ёшда ушбу синдромнинг клиник пайдо бўлиши ҳақидаги тасавурларни аниқлаштиради ва тўлдиради, диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдроми ва ёндош белгиларнинг аниқланган ёшга оид динамикаси хусусиятлари эса аниқ ташхислаш ва беморни даволаш самарадорлиги адекват баҳоланган;

кариотипнинг цитогенетик ўзгаришларини ўрганиш синдромни ривожланиш эҳтимоллигини прогнозлашга ва синдром ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш мақсадида диагностикада қўллашга ҳамда коррекциялаш ва даволаш чора-тадбирларида самардорлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда замонавий, клиник, инструментал, молекуляр-генетик текширувлар ва статистик усул, замонавий компьютер технологиялари ёрдамида олинган рақамли маълумотлар қўлланганлиги, назарий ва амалий тадқиқотларни амалиётда қўллашдаги ўзаро адекватлик билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотдан олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундаки, илк бор DRD2 ва DRD4 ген-номзодлари ва С/Т полиморфизларини генотипик бириктириш асосида ДЕГС шаклланиши ва ривожланишининг янги гипотетик назарияси яратилди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти болаларда ДЕГС ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш мақсадида диагностикада қўллаш мумкин бўлган ташхислаш усулини оптималлаштиришдан иборат. Болаларда ДЕГСни ташхислаш учун ишончли ва ҳаққоний бўлган меъёрни баҳоловчи DSM-IV сўровномасини қўллаш тавсия этилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдромини ташхислаш асосида олинган илмий натижалар асосида: «Болаларда диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдромини ташхислаш» номли услубий тавсия тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 01 февралдаги № 8Н-Р/17-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсия ташхис натижаларини оширишга ва иқтисодий харажатларни 18 % га қисқартиришга имкон беради;

ташхислаш самарадорлиги бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Самарқанд тиббиёт институти 1 - клиникаси ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси даволаш-консультатив амалиётида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 2 февралдаги № 8Н-Д/21 - сон маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 1 та Республика илмий-амалий конференцияларида маъруза кўринишида баён қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан, 9 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда, улардан 6 таси республика, 3 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 113 саҳифани ташкил этади.

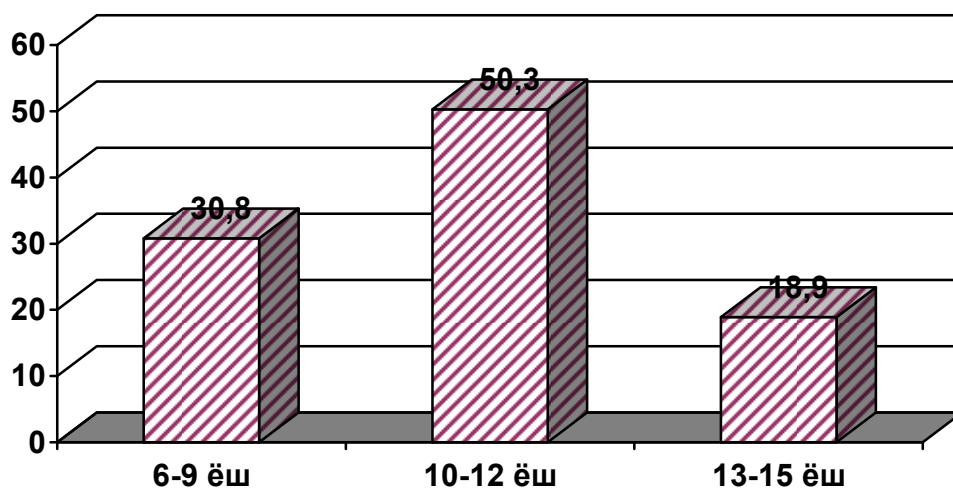
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Болаларда диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдроми диагностикасининг долзарб масалалари»**, деб номланувчи биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда болалардаги ДЕГС ривожланиш механизми, этиологияси ва патогенези ҳақида илмий-амалий маълумотлар батафсил ёритилган. Инструментал ташхислашнинг мавжуд усуллари ва уларнинг натижалари, устунлик ва камчиликлар, шунингдек генетик тадқиқот нуқтаи назарлари тасвирланган.

Диссертациянинг **«Клиник материаллар ва текшириш усулларининг умумий тавсифи»**, деб номланувчи иккинчи бобида тадқиқотнинг асосий усуллари келтирилган. Белгиланган вазифалар ечими учун 6 ёшдан 15 ёшгача бўлган 201 нафар болада клиник-неврологик, нейрофизиологик ва генетик текширув ўтказилди. Назорат гуруҳини 40та соғлом, ДЕГС мавжуд булмаган мазкур ешидаги болалар ташкил этган. Ушбу иш 2014-2016 йилларда ТошПТИ клиникаси бўлимлари ва поликлиникасида амалга оширилди. Генетик тадқиқотлар ЎзР ССВ Гематология ва қон қуйиш ИТИнинг Молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар бўлимида ўтказилди.

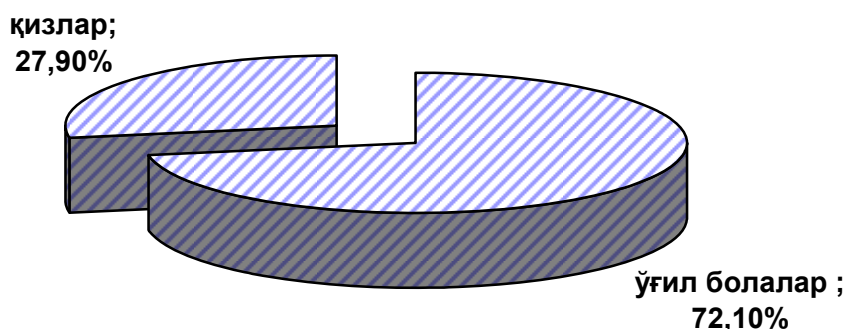
Текширилаётган болалар ёшига кўра қуйидаги 3 гуруҳга ажратилди: 6-9 ёш, 10-12 ёш ва 13-15 ёш (расм - 1).



1-расм. Текширилган болалар ёшлари фоиз ҳисобида кўрсаткичи

Қуйидаги диаграмма 10-12 ёшдаги болалар 50,3% фоизни, 6-9 ёшдаги 30,8% фоизни ташкил этганини кўрсатиб бермоқда.

Жинси томонидан фаркланишига кўра ДЕГС кўпроқ ўғил болаларда учраганлиги маълум бўлди ва уларнинг нисбати 1:2,6 ташкил қилади. Фоиз ҳисобида ўғил болалар 72,1% ни қизлар эса 27,9% ташкил қилди (расм-2).



2-расм. Жинсига оид текширувдан ўтган болаларни фоиз нисбати

Диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдроми (ДЕГС) ташхиси касалликларни ташхислаш Халқаро таснифининг 10 қайта кўриб чиқилган ҳамда ЖССТ томонидан тадқиқот ва тасхислаш мезони сифатида ДЕГС учун тавсия этилган Америка психиатрлари ассоциациясининг DSM-IV мезонлари (ЖССТ, 1994) асосида белгиланди. Иккала таснифда ҳам эътибор бузилишининг (9 та белгилар) рўйхати кўрсатилган 2 та қисм, гиперфаоллик ва импульсивликдан (9 та белги) иборат. Ташхис қўйиш учун 7 ёшгача пайдо бўлган, 6 ойдан кўпроқ сақланган, битта вазиятдан кўпроқ ҳолатда пайдо бўлган ва шунча ҳолатда акс этган, натижада боланинг етарлича мослашмаганлигига олиб келган ва унинг ёшига мос нормал хулқга эга

эмаслиги каби бир ёки икки қисмдаги 6 тадан кўпроқ белгилар мавжуд бўлиши зарур.

Кўрсаткичлардан ташқари бартарафлик мезонларни аниқлаш учун мутахассис шифокорлар консультацияси (педиатр, ЛОР шифокори, эндокринолог, психиатр, логопед) ўтказилди ҳамда қўшимча текширувлар тайинланди.

Бартарафлик мезонлари қуйидагилардан иборат:

- 5 ёшгача ва 15 ёшдан юқори ёшлар;
- аниқ акс этган неврологик белгилар ўчоғининг мавжудлиги;
- ақлий колоқлик;
- асаб тизимининг перинатал, жароҳатланиш ва инфекцион генездан оғир шикастланиши;
- психологик касалликлар;
- кўриш ва эшитишнинг чуқур бузилиши;
- аниқ акс этган логопедик нуқсонлар;
- ўткир оғир ва сурункали соматик ва эндрокин патология;
- анамнездаги эпилептик тутқаноклар.

Ташхисни бошқа ижтимоий муҳитда тасдиқлаш мақсадида ўқитувчи ва /ёки ота-она тўлдириши учун диагностик, стандартлашган Вандербильт сўровномасидан фойдаланилди.

Сўровнома баҳолаш шкалаларидан иборат:

- Дикқат етишмовчилиги;
- гиперфаоллик;
- импульсивлик;
- оппозицион хулқ;
- муаммоли хулқ;
- безовта-депрессиявий белгилар;
- ижтимоий мослашув.

Бош миянинг функционал фаоллигини ўрганиш учун биринчи текширувда функционал намуналар билан ёки қўшимча юкламаларсиз стандарт электроэнцефалограмма (ЭЭГ) текшируви ўтказилди.

Муҳим воқеликларга мотор жавоб қайтаришни шакллантириш ва ўзлаштириш жараёнлари билан боғлиқ бўлган миянинг электр реакциясини умум қабул қилинган Р-300 потенциалини когнитив келтириб чиқариш усулига кўра (В.В. Гнездицкий, 2001) «Нейрон-Спектр 4ВП» компьютер электроэнцефалографида (Россия) қайд этдилди. Усул миянинг электрли фаоллигининг рағбатга жавоб қайтарувчи заиф ва юқори заиф ўзгаришларни ажратиш билан боғлиқ бўлиб, рағбатни таниш ва эслаб қолиш билан боғлиқ бўлган мияда рўй берувчи эндоген воқеликларни акс эттиради. ВП усулининг муҳим устунлиги - ВП компонентларини мия тузилиши билан ўзаро мувофиқлаштириш имконияти бўлиб, бу ВП усулини клиник амалиётда самарали қўллаш учун мавжуд омил ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда Р300 усули Халқаро ва Америка клиник нейрофизиологлари ассоциацияси томонидан ВП текширувида клиник қўллаш учун тавсия этиладиган усулларга киритилган.

Тоза қоннинг 94 хил намунасида DRD2 генининг rs 1800497 ва DRD4 генининг rs1800955 полиморф маркерлари генотип бўйича аниқланди. Тоза қондан ДНК ажратиш «Diatom™ DNA Prep 200» тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчи фирманинг стандарт протоколи бўйича (РФнинг ИзоГен лабораторияси) ўтказилди. ДНК намуналарини турларга бўлиш ДНКнинг энзиматик амплификацияси тизимидан фойдаланган ҳолда ўтказилди. ПЦР амплификациясини ўтказиш учун «GenTest PCR Core» тўпламидан фойдаланилди. Геннинг полиморф ҳудуди амплификациясини ишлаб чиқарувчи фирманинг стандарт протокоliga кўра ўтказилди. Амплификация натижасида 176 п.н.дан ташкил топган қисм СС - генотипга мос келди, 106 п.н. ва 70 п.н. - иккита қисмнинг мавжудлиги ТТ - генотипга мос келди, 176 п.н., 106 п.н. ва 70 п.н. - учта қисм мавжудлиги С/Тнинг гетерозигота ҳолати сифатида баҳоланди.

Тадқиқот жараёнида йиғилган клиник ва параклиник материаллар Statistica-6.0 дастури асосида статистик жиҳатдан таҳлил қилинди. Ушбу дастур асосида олинган маълумотлар ўртача арифметик ҳисоблаш (М), ўртача квадратик оғишма (σ), стандарт хатолар (m), нисбий ўлчам (частота, %) билан статистик қайта ишланиб тасдиқланди. Статистик муҳим ўзгаришлар учун ишончлилик даражаси $P < 0,05$ ни қўлладик.

Диссертациянинг «**Болаларда ДЕГС турли шакллари**нинг клиник-неврологик ва нейрофизиологик кўринишлари», деб номланган учинчи бобида ДЕГС мавжуд бўлган 201 нафар текширилган болалар ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Таҳлил қилинаётган ДЕГСни шакллантирувчи хавф омиллари учта: тиббий-биологик, ирсий ва психологик-ижтимоий гуруҳларга бўлинди. Тиббий-биологик омиллар орасида ДЕГС мавжуд бўлган 91% (183 та бемор) болада оғирлашган акушерлик анамнези белгиланди, шунда назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 33,3% ни ташкил этди ($P < 0,05$). Бунда 20,4% ($P < 0,01$) ҳомиладорликлари аборт билан тугатилгани аниқланди. Ҳомиладорликни иккинчи яримида гипертензив синдроми (гестоз) 34,3% ($P < 0,01$) оналарда, гипертензив синдроми кўринишидаги ХФПН 15,4% ($P < 0,05$), хомилани тушиш хавфи 29,4% ($P < 0,01$) ва ҳомиладорлик даврида экстрагенитал касалликлари мавжудлиги 55,2% ($P < 0,01$) оналарда аниқланди. ДЕГС ривожланишига хомилани тушиш хавфи ҳисобига ҳомила бош миясининг гипоксик-ишемик шикастланиши (29,4%), оналардаги анемия (69,2%), хомилани бачадон ичида димиқиши (43,3%), киндик ҳалқасини чақалок бўйнига ўралиши каби омиллар муҳим аҳамиятга эга. Интранатал даврининг салбий омилларидан туғиш жараенидаги патологияси юқори частотаси (71,1%) аниқланди. Туғиш патологиясининг энг кўп учрайдиган сабаблари: туғиш муддатининг бузилиши (24,4%), туғиш даврида заифлашиш ва туғрукни кучайтирувчи воситалардан фойдаланиш (28,4%) дан иборат.

ДЕГС мавжуд бўлган болалар орасида тиббий-биологик омиллар тарқалганлигининг барча кўрсаткичлари назорат гуруҳидагиларга нисбатан ишончли юқори бўлди ($P < 0,05-0,001$).

152та ҳолатда (75,6%) болаларда эрта постнатал даврдаги асаб тизимининг перинатал шикастланиш белгилари Апгар шкаласи бўйича 6 дан 8 балгача баҳолаш билан аниқланди. Ушбу патология билан хасталанган ўғил болалар улуши қизларга қараганда ишончли юқори бўлди ($p < 0,05$). Оналарнинг 80 тасида (39,8%) барча 3 та даврнинг патологияси аниқланди ва фақатгина 11 нафар (5,5%) онада перинатал давр патологияси бўлмаган.

ДЕГС мавжуд бўлган янги туғилган чақалоқларда тана вазнининг пастлиги (39,8%), ликвор-томирлар дистензияси синдроми (17,4%), ҳаракат бузилиши синдроми (19,9%), вегето-висцерал бузилишлар (19,4%), умумий безовталик, таъсирчанликнинг ошиши, уйқу ва иштаха бузилиши, тез-тез қайт қилиши, жағ ва қўлларнинг титраши билан пайдо бўлган асаб-рефлектор таъсирланишнинг ортиши (28,4%) кўпроқ қайд этилди. Юқори таъсирчанлик синдроми болалик даврларининг барча босқичларида энг доимий синдром сифатида кузатилди. Оилавий анамнез маълумотларини ўрганиш жараенида ДЕГС болага ота - оналардан ирсий ўтганлиги 62та ҳолатда (30,8%) аниқланди: бунда 17% ҳолатда эркаклардан ва 9,4% ҳолатда аёллардан ўтганлиги аниқланди. Рухий-ижтимоий омиллар таъсири 63,2% (127 та бемор) болаларда белгиланди. Шунингдек, ДЕГС мавжуд бўлган болаларнинг оналари тўлдирган анкеталар таҳлили бўйича ҳомиладорликнинг айрим даврида (82,1%) ва тўлиқ ҳомиладорлик давомида (31,3%) ўтказилган юқори кучли рухий-эмоционал стресс, ҳомиладорликнинг барча даврларида депрессияли ва безовта-фобияли ҳолат (туғруқдан кўрқиш) (21,4%) назорат гуруҳидаги болаларга қараганда кўпроқ бўлганлигини кўрсатди. Оилавий нохуш рухий омиллар деб ота-она ўртасидаги чуқур зиддиятлар (27,4%), бола иштирокида (ёнида) ота-оналарнинг тез-тез тортишуви (17,4%), отанинг спиртли ичимликлар ва наркотик моддаларини қабул қилиши (12,9%), тўлиқсиз оилада тарбия топиш (10,9%) белгиланди. Тарбия беришда – жисмоний жазо бериш (37,8%), бақириш (62,7%) камчилик кабилар белгиланди. Кун тартиби ва уйқу тартиби бузилган 52,2% болаларда касаллик синдроми аниқланди. Ижтимоий-маиший аҳамиятлар орасида қониқарсиз яшаш шароити бўлган 38,3% оилада синдром белгиланди.

Синдромнинг энг кўп учрайдиган клиник кўриниши: кўшилган шакли (ДЕГС/ГД) – 52,8% (106 та бола) ҳолатда, диққат етишмаслигининг устунлиги (ДЕГС/Д) – 16,4% (33 та бола), гиперфаоллик устун бўлиши – 20,3% (41 та болада) ва импульсивлик – 10,4% (21 нафар болада) белгиланди. Диққат етишмовчилиги қиз болаларга қараганда кўпроқ ўғил болаларда аниқланди (20,7% ва 5,4% га мос равишда), бундан ташқари ўғил болалар гиперфаоллик каби кўринишлар частотаси кўплиги билан ҳам фарқ қилган (24,1% ва 10,7% га мос равишда), гиперфаоллик билан бирга диққат етишмовчилиги (51,7% ва 55,4% га мос равишда), импульсивлик эса кўпроқ қиз болаларда қайд этилди (3,4% ва 28,6% га мос равишда) (1-жадвал).

**Текширилаётган болаларни жинсидан келиб чиқиб синдромнинг
клиник кўринишлари бўйича тақсимлаш**

Синдромнинг клиник кўринишлари	Жинси			
	Ўғил болалар		Қизлар	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперфаоллик (n=41)	35	24,1	6	10,7
Импульсивлик (n=21)	5	3,4	16	28,6*
Гиперфаоллик+ диққат етишмовчилиги (n=106)	75	51,7	31	55,4
Диққат етишмовчилиги (n=33)	30	20,7	3	5,4*

Изоҳ: * - ишончлилик ўғил ва қиз болалар ўртасидаги маълумотларга кўра ($P < 0,05$)

Неврологик текшириш жараенида 109 нафар (54,2%) болаларда ҳар-хил даражадаги тарқалган микроўчоқлар неврологик белгилари аниқланди. Бурун-лаб бурмалари ассиметрияси шаклидаги турли мия иннервациясини бузилиши, горизонтал нистагм, тил девиацияси ва ҳоказолар аниқланди. Ҳаракат бузилишида мушак тонусининг ўртача ўзгаришлари қуйидаги типларда пайдо бўлди: гипотония 42 та болада (21,8%) ва дистония 14 нафар болада (6,9%). 154 нафар беморда (76,6%) ўртача ва сезиларли ошган пай рефлекслари ва анизорефлексия кўринишида рефлектор тизимида ўзгаришлар кузатилди.

ДЕГС бўлган беморларнинг ўзига хос хусусияти 88 та ҳолатда (43,4%) М.В. Dencla усулидан фойдаланиб аниқланган статистик (статик-локомотор) атаксия кўринишидаги координатор соҳасида ингичка моторика ва кичикмия атаксияси бузилиши, бармоқ-бурун, товон-тизза ҳаракатларини бажариш бузилиши кўринишидаги динамик атаксия элементларидан иборат. ДЕГС мавжуд бўлган болаларда ўтказилган кичик моторик тажрибаларда дизметрия, ҳаракатлар кетма-кетлигини секин бажариши белгиланди. Вегетатив бузилиш 46% болада турли ёш даврларида ва қўл ва оёқларнинг гипергидрози, қўл-оёқ совуқлиги, ҳиссий беқарорлик ва жиззакилик, оқ дермофагриз пайдо бўлиши кўринишида пайдо бўлган. Шунингдек, катта ёшли болалар гуруҳида қабзият ва диспепсик ҳолатга мойиллик, ҳаво етишмаслиги ва тахикардия кузатилди.

2-жадвалдан кўришиб турибдики, ДЕГСнинг турли типларидаги неврологик кўринишларнинг акс этиши бир хил эмас.

Шунингдек, 20% беморда нейроортопедик патологияси, жумладан, гавдани тик тутишнинг бузилиши, ясси оёқлик, оёқнинг патологик ҳолати ва бошқалар аниқланди. ДЕГС ўқиш ва ижтимоий мослашишга салбий таъсир кўрсатиб, алоҳида кўринишда ҳам ва бошқа неврологик бузилишлар билан ҳам учраши мумкин.

Болаларда ДЕГСнинг неврологик кўриниши

Кўриниши	ДЕГС (Г) (n=62)		ДЕГС (ДЕ) (n=33)		ДЕГС (Г+ДЕ) (n=106)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ҳаракат бузилиши синдроми	11	17,7*	21	63,6	71	67,0
Астеник синдром	31	50,0	27	81,8*	81	76,4
Вегетатив бузилиш	26	41,9	14	42,4	53	50,0
Координатор бузилиши	25	40,3	13	39,4	50	47,2
Мия иннервацияси бузилиши	35	56,5*	17	51,5	57	54,3

Изоҳ: * - ишончлилиқ ГДЕС турлари ўртасидаги маълумотларга кўра ($P < 0,05$).

ДЕГСга энг кўп ҳамроҳлик қилувчи кўриниш тикоз бузилишидир. Текширилган гуруҳларда тикозли гиперкинезлар частотаси 6-9 ёшда 18,0% дан, 13 - 15 ёшда 40,0% гача ошган. Болаларда кўпинча кўзни пирпиратиш, қисиш, қошни учириш, тилни чиқариш ва лабларни ҳаракатлантириш билан оддий моторик тиклар кузатилди. Кўп ҳолларда беморда бирваракайига бир неча тиклар белгиланди. 16 та ҳолатда вокал тиклар белгиланди. 1 та ҳолатда вокал тиклар бир нечта ҳаракат тиклари билан бирга учради, бу Жиль де ля Туретта синдромини ташхислашга сабаб бўлди. 7 - 12 ёшли болаларда ДЕГС, одатда, дисграфия (7 - 9 ёшда 90,5 % ва 10-12 ёшда 49,0 %), дислексия – 86,8 % ва 38,1 % га мос равишда; дискалькулия – 84,9 % ва 49,0 % га мос равишда каби ҳамроҳлик қилувчи синдромлар билан мактабда ўқишга қийналиш билан кузатилди. 6-9 ёшда гиперфаоллик ва эътиборсизлик кўпинча нутқ ривожланиши бузилиши билан кузатилди. Тадқиқотга киритилган беморларни консултация қилиш жараёнида бола ёшига мос бўлмаган, чегараланган сўз бойлиги (72 %), билим эгаллашдаги паст фаоллик (82 %) белгиланди. Жумлаларни шакллантиришдаги қийинчилик олд кўшимчаларни мослаштиришнинг бузилиши ва гапларнинг «ноаниқ» тугаши кўринишида пайдо бўлди (81 %). Болалар тил ёрдамида сабаб-оқибат, вақтинчалик ва бошқа муносабатларни ифода эта олмадилар ва имо-ишора ёрдамида мурожаат қилишди (42,4 %). Барча ота-оналар товушни талаффуз қилиш бузилгани, кўпчилик ота-оналар «ноаниқ» сўзлар мавжудлиги ва сўзларда бўғинни қисқартириб талаффуз этиши (94 %), мунтазам ишлатиладиган сўзларнинг бузилишидан (76 %) хавотирда бўлишган. Мактабгача таълим муассасаларида, оилада мослашувидаги қийинчиларга ва боланинг невротизацияси ортишига ҳамда оилавий стрессга олиб келувчи ижтимоий муносабатларнинг бузилиши (43 %) қайд этилди. Нутқ бузилишининг даражаси турлича бўлган ва ҳам миқдор, ҳам сифат жиҳатдан фарқ қилган. Келтирилган маълумотлар гиперфаоллик сабаб эътибор етишмаслиги синдроми текширилган болаларда нутқ ривожланиши бузилишининг бир

хил эмаслигини кўрсатди. Кузатилаётган гуруҳлардаги беморларни текширишда дудуқланиш 22 ҳолатда (11,2 %) аниқланди. 40та ҳолатда (20,0 %) эса кузатилаётган гуруҳлардаги болаларда энурез белгиланди. Кичик синф болалар гуруҳида (7 - 9 ёшли 35,8 % болаларда) кўпинча, йиғлаш, баланд овозда бақириш, вегетатив бузилишлар (тез-тез нафас олиш, терлаш) каби белгилар билан тунгги кўркув пайдо бўлиши кузатиладиган парасомния синдроми қайд этилди. Шунингдек, 10 та болада уйқусида гапириш, 6 та болада бруксизм белгиланди. Бола улғайганда фобия частотаси ёки пасайди ёки фобиянинг бошқа тури билан алмашди.

ДЕГС даврида унга ҳамроҳлик қилувчи ва оғирлаштирувчи бошқа белгилардан бош оғриғи барча ёш гуруҳларида белгиланди, бироқ кўпроқ 10-15 ёшлиларда 64 та ҳолатда (31 %) у ҳам диффузиявий хусусиятга эга бўлган ҳам кучли босим билан бош оғриғи каби цефалгия аниқланди.

Жами коморбид бузилишлар ДЕГС бўлган 201 та текширилган боладан 141 нафариди, яъни 69,8 % ҳолатда аниқланди. Улардан 76 та беморда (37,8 %) битта коморбид бузилиш, 41 тасида (20,4 %) – иккита бузилиш, 20 нафариди (10 %) – учта ва тўрттасида (2 %) – тўртта коморбид бузилишлар белгиланди. Коморбид бузилишлар кузатилмаган «тоза» ДЕГС 30,2 % ни ташкил этди.

ЭЭГ хусусиятини белгилаш учун бола ёшига мослаштирилган (Н.Л.Горбачевская, Л.П.Якупова, 1999) Е.А. Жирмунскойнинг типлаштирилган таснифидан (1991) фойдаландик. ДЕГС мавжуд бўлган болалар ЭЭГсини визуал таҳлиллашда ЭЭГ типологияси маълум маънода худди шундай соғлом болалар орасида фарқланмагани белгиланди.

ДЕГС бўлган болалар ЭЭГсини визуал таҳлиллашда фаолликнинг турли патологик шакллари учраши белгиланди. Секин тўлқинли фаолликнинг диффузиявий ортган даражаси ДЕГС бўлган 57% болаларда белгиланди, 9%да секин тўлқинли фаолликнинг кучайган ўчоғи аниқланди. 53 % кузатувларда бета-фаоллик кучайгани, жумладан 28 % болада паст частотали бета-фаоллик кузатилди. 35 % кузатувларда миянинг у ёки бу томонида алоҳида ажралиб кўринган носпецифик пароксизмал фаоллик 43 % ҳолатда қайд этилди. Шу билан бирга, ЭЭГнинг алоҳида хусусиятларини таҳлил қилиш ДЕГС да бош мия БЭАнинг айрим етилмаган функциялари мавжудлигини билдирувчи бир қатор белгиларни кўрсатди. Масалан, ДЕГС мавжуд бўлган болалар ЭЭГсида 6-9 ёшдан бошлаб альфа-ритмнинг ўртача частотаси ДЕГС бўлган кичик ёшли болалар гуруҳи ва назорат гуруҳидагиларга қараганда 0,4-0,6 Гц.га паст бўлган. Асосий ритмнинг амплитудаси меъёрий кўрсаткичдан 20 мк.га ошган эди. ДЕГСда секин тўлқинли фаоллик индекси барча ёш даврларида ошганлиги 57 % кузатувларда белгиланди.

Гипервентиляция вақтида (3 дақиқа давомида максимал чуқур нафас олиш ва чиқариш ва бир дақиқада 20 та нафас машқлари билан ўтказилди) – босимнинг 1–дақиқасидаёқ, 4 Гц частотали диапазонда q-ритмик фаолликнинг генерализациялашган бир онли чакнаш кўринишида сезиларли ўзгариши белгиланди. Барча ёш даврларида юқори тарқалганлик (ўртача

45%ида), гипервентиляция тажрибасига аниқ ва оммавий реакцияни ДЕГСдаги миянинг чуқур тузилмалари ва қобиғи ўртасидаги ўзаро муносабатлар тизимининг етишмаслиги даражасининг кўрсаткичи сифатида баҳолаш мумкин (Н.Л.Горбачевская, 1982). Шунингдек, гипервентиляция вақтида ДЕГС бўлган болаларда секин тўлқинли фаоллик (3-5 Гц.) ҳам кўп ҳолатларда биринчи дақиқадаёқ пайдо бўлади ва бутун тажриба давомида сезилмас таъсирдан кейин (20-30 с.) тажриба тугагандан сўнг генерализациялашган, цикли хусусиятга (цикл давомийлиги 10-15 с.) эга бўлади. Шундай экан, ДЕГС бўлган болалар ЭЭГсини визуал баҳолашда ДЕГС да мия қобиғининг айрим орқада қолган шаклланишлари ҳақида билвосита маълумот берувчи белгилар аниқланди.

ДЕГС бўлган 40 % болада альфа-диапазоннинг сенсомотор ритми паст кўрсаткичда бўлган (20 % дан пастроқ) ёки ЭЭГ ёзуви вақтида визуал аниқланмаган, яъни унинг нуқсони белгиланмади. ДЕГСнинг турли клиник шакллари билан ЭЭГнинг бу хусусияти тахминан бир хил частотада учрайди: ДЕГС/ДЕ 39 % болада ва ДЕГС/Г 40 % беморда. ДЕГСнинг турли патогенетик вариантларида альфа-диапазоннинг сенсомотор ритмининг энг кўп етишмаслиги ДЕГСнинг аралаш этиологияси бўлган болаларда кузатилди (59 % болада ДЕГС/ДЕ).

КВН усулини қўллаш пайтида N2 яширинлиги ўнг мия ярим шарига нисбатан чап мия ярим шаридида ишончли узайган ($310,2 \pm 25,07$ ва $289,84 \pm 21,96$ мос равишда). N2нинг дастлабки босқичи чакка соҳасидаги стимулни таниш ва бир вақтда бош суягининг тепа қисми ассоциатив уланиши билан боғлиқлиги сабаб ДЕГС бўлган болаларга хос бўлган чап чакка етилмаганлигини ва сенсор интеграция жараёни бузилганлигини хулоса қилиш мумкин. Асосий гуруҳдаги болаларда P 300 яширинлигининг узайиши ҳам муҳим аҳамиятга эга. Ўнг мия ярим шаридида P 300 яширинлигининг кўрсаткичи $433,5 \pm 27,13$ мс.ни ташкил этган бўлса, соғлом тенгдошларда эса кўрсаткич $363,71 \pm 15,02$ мс.га тенглашди ($p \leq 0,05$), чап ярим шарда P 300 яширинлиги $451 \pm 28,18$ ва $361,28 \pm 17,94$ мс.га мос равишда тенглашди ($p \leq 0,05$). ДЕГС бўлган 11 та болада рағбатга сезиларли даражада паст жавоб қайтариш қайд этилди, жумладан, иккала ярим шардаги P 300 зичлиги таниш, фарқлаш, ёдда тутиш ва қарор қабул қилиш жараёнларининг аниқ ифодаланиш билан бузилганлигини кўрсатди.

Шундай экан, олинган маълумотлар ДЕГС бўлган болалардаги мия фаолияти функцияларининг кўп босқичли дисфункцияси ва сенсорли интеграция, стимуллар фарқи, ёдда тутиш ва қарор қабул қилиш жараёнлари бузилганини акс эттириши мумкин.

Диссертациянинг «**Болалардаги диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдромининг молекуляр-генетик ва цитогенетик тавсифи**», деб номланувчи тўртинчи бобида DRD2 ва DRD4 генлари ўртасидаги ассоциатив муносабат, Ўзбекистонда болаларда ДЕГС шаклланишидаги инсон темпераменти фазилатлари ва у ёки бу руҳий бузилиш шаклланишидаги даволаниш таҳлили келтирилган (яъни, ДЕГС

ривожланишида маълум бир ген ёки ген гуруҳининг жалб этилганлиги ҳақидаги гипотезани текшириш).

Беморларни танлаб олишда кузатилган гетерозиготалилик миқдори асосида баҳоланган DRD2 генининг 1800497 полиморфизмлари бўйича генотипик ҳар хиллиги $H_{obs}=0.44$ ни ташкил этади, назарий жиҳатдан эса кутилаётган гетерозиготалилик $H_{exp}=0.48$ га тенг бўлиб, кўрсаткич SNP динуклеотид полиморфизмларнинг максимал имконига яқинроқ. Аҳоли ўртасида танлашда H_{obs} ва H_{exp} миқдори 0.38 ва 0.4ни ташкил этди. Бунда ДЕГС бўлган текширилаётган ва назорат гуруҳларидаги болаларда гетерозиготанинг кузатилаётган частотаси кутилаётган гетерозигота частотаси билан таққослаганда 0.44/0.48 ва 0.38/0.4 мос равишда ишончсиз пасайган (гетерозигот етишмаслиги). С/Т гетерозигота етишмаслиги ГДЕС бўлган беморлар ва назорат гуруҳларида 8.0 % ва 5.0 % миқдорда ($D=-0.08$ ва $D=-0.05$) бўлган. Кутилаётган гетерозиготалиликнинг текширилаётган гуруҳлардаги кузатувлардан нисбатан оғиши ушбу локус бўйича танлашда сезиларли фарқ йўқлигини кўрсатади ($P>0.05$).

ДЕГС бўлмаган 48 та ўғил ва 49 нафар қизлар ўртасида DRD2 генининг rs1800497 полиморф локусини генотиплашда генотиплар тақсимланишининг деярли бир хил частотаси аниқланди. Бу гуруҳлардаги аллель ва генотиплар частотасининг статистик таҳлили кўрсаткичларда гендер фарқлар йўқлигини қайд этди ($\chi^2<3.8$; $p>0.05$), бу уларни бир гуруҳга «умумий» назорат танлашга бирлаштиришга имкон берди. ДЕГС бўлган гуруҳостидаги болаларда ва асосий гуруҳда DRD2 генининг rs1800497 полиморфизми генотиплари ва аллелларининг учраш частотасини таҳлиллашда назорат гуруҳи билан таққослангандаги сезиларли фарқлар белгиланди.

Иккала гуруҳдаги болаларда «С» аллели частотасининг сезиларли ошгани бир вақтда «Т» аллелининг учраш частотаси пасайиши билан белгиланди ($P<0.05$). «С» ва «Т» аллелларининг учраш частотаси беморларнинг бирлаштирилган гуруҳида 60,1 % ва 39,9 %ни, назорат гуруҳидаги танланган болаларда 72,7 % ва 27,3 % га мос равишда ташкил этди. Имкониятларга нисбатан ҳисобланган коэффициентга мувофиқ, «Т»аллели бўлган болаларда ДЕГС ривожланиш хавфи «С» аллелли бўлганларга нисбатан 1,8 марта юқори бўлган ($\chi^2=6.8$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI1.14- 2.7). Умуман олганда, маълумотлар DRD2 генининг rs1800497 полиморфизлари «Т» минор аллелининг «С» аллелларига қараганда дофамин рецепторлар (салбий аллель) фаоллиги пасайиши билан ассоциацияланиши ҳақидаги тахмин билан мос келади ва ген экспрессиясининг кам интенсивлиги билан тавсифланади, бу эса стриатумда рецепторлар зичлиги камайишига олиб келади.

С/С, С/Т ва Т/Т генотипларининг тақсимланиш частотаси асосий гуруҳда - 38.3 %, 43.6 % ва 18.1 %, назорат гуруҳида эса – 53.6 %, 38.1 % ва 8.2 % ни ташкил этди. С/С генотипининг учраш частотаси ДЕГС бўлмаган болалар гуруҳида бу синдром бўлган болаларга қараганда (38,3 %) ишончли юқори (53,6 %) бўлган. OR имконияти нисбий кўрсаткичи <1 ($\chi^2=4.5$; $P=0.03$; $OR=0.5$; 95% CI0.30 - 0.95)ни ташкил этди, бу С/С генотипини DRD2

генининг rs1800497 локусига айлантиради ва у ДЕГС ривожланиш хавфини пасайтирувчи маркер бўлади (химояловчи самара).

ДЕГС бўлган беморлар гуруҳида Т/Т гомозигота генотипининг частотаси 18,1 % ни ташкил этди, бу назорат гуруҳида частотани оширади ва 8,2 % га тенглаштиради ($P < 0.05$). Ҳисобланган имкониятлар коэффициент нисбатига мос равишда Т/Т салбий генотипларнинг мавжудлиги ГДЕС ривожланиш хавфини 2,5 мартадан ортиқ оширди ($\chi^2 = 4.1$; $P = 0.04$; $OR = 2.5$; 95% CI 1.0- 6.01). DRD2 генининг С/Т+Т/Т rs1800497 генотиплари қўшилганидаги тақсимланиш частотасининг қиёсий таҳлили асосий гуруҳ ва назорат гуруҳида статистик жиҳатдан ишончли фарқни қайд этди (61.7% ва 46.3% га мос равишда; $\chi^2 = 4.5$; $P = 0.03$; $OR = 1.9$; 95% CI 1.04- 3.31). С/Т ва Т/Т генотиплари ташқи йўналтирилган гиперфаол (кўпроқ жахлдор) ахлоқ шаклланиши билан ишончли ассоциацияланди ва болаларда ДЕГС ривожланиш хавфини оширувчи маркер бўлади (функциявий салбий генотиплар).

Тадқиқотнинг кейинги босқичида DRD2 генининг rs 1800497 полиморфизми генотиплари ва аллеллари учраш частотасининг ДЕГС белгилари бўлган ўғил-қизлар гуруҳи ва назорат гуруҳи ўртасидаги қиёсий таҳлили ўтказилди (3-жадвал).

ДЕГС бўлган ўғил болалар гуруҳи ва назорат гуруҳидаги танланган болалар ўртасида «С» ва «Т» аллеллари частотасига кўра статистик жиҳатдан сезиларли фарқ белгиланди (59.8% ва 40.1% - 72.7% га қарши ва 27.3% га мос равишда; $\chi^2 = 5.9$; $P = 0.01$; $OR = 1.8$; 95% CI 1.11- 2.85) ва С/С ёввойи генотиплар ўртасида (36.4% ва 53.6% га мос равишда; $\chi^2 = 4.8$; $P = 0.03$; $OR = 0.5$; 95% CI 0.26-0.94). Ўғил болалар гуруҳида С/Т ва Т/Т салбий генотипларининг учраш частотаси назорат гуруҳига нисбатан ошишга мойиллиги борлиги белгиланди, бироқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмади ($\chi^2 = 1.3$; $P = 0.3$; $OR = 1.4$; 95% CI 0.76- 2.7 ва $\chi^2 = 2.7$; $P = 0.1$; $OR = 2.2$; 95% CI 0.84-5.87 га мос равишда), бу эса танлаб олишдаги кам миқдорга боғлиқ бўлиши мумкин.

3-жадвал

DRD2 генининг С/Т полиморфизм генотиплари ва аллеллари учраш частотасининг ДЕГС бўлган ўғил болалар гуруҳи ва назорат гуруҳидаги фарқи

Аллель ва генотиплар	Текширилаётган аллель ва генотиплар миқдори		Статистик фарқ
	Ўғил болалар	Назорат-дагилар	
С аллеляси	79	141	* $\chi^2 = 5.9$; $P = 0.01$; $OR = 1.8$; 95% CI 1.11- 2.85
Т аллеляси	53	53	
С/С генотипи	24	52	* $\chi^2 = 4.8$; $P = 0.03$; $OR = 0.5$; 95% CI 0.26- 0.94
С/Т генотипи	31	37	$\chi^2 = 1.3$; $P = 0.3$; $OR = 1.4$; 95% CI 0.76- 2.7
Т/Т генотипи	11	8	$\chi^2 = 2.7$; $P = 0.1$; $OR = 2.2$; 95% CI 0.84- 5.87
С/Т+ Т/Т	42	45	* $\chi^2 = 4.7$; $P = 0.03$; $OR = 2.0$; 95% CI 1.06- 3.84

Изоҳ: *– фарқ статистик жиҳатдан ишончли

ДЕГС мавжуд бўлган ўғил болаларда С/Т+Т/Т салбий генотипларнинг умумий частотаси ҳам назорат гуруҳи билан таққослаганда юқори ишончли бўлганлиги аниқланди (63.7% ва 46.3%, га мос равишда; $\chi^2=4.7$; $P=0.03$; $OR=2.0$; 95% CI 1.06- 3.84). ДЕГС бўлган қизлар гуруҳости ва назорат гуруҳдагилар ўртасида DRD2 генининг rs1800497 полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиш частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланмади ($p>0.05$). Бироқ, бунга қарамасдан, ДЕГС бўлган қизлар орасида салбий «Т» (С/Т ва Т/Т) аллеллари таркибли генотиплар тўпланишига мойиллик кузатилди, бу шунингдек, кам сонли танлаб олишга ҳам боғлиқ бўлган. Ишончли фарқлар йўқлигига қарамасдан, ДЕГС белгилари бўлган қизларда Т/Т гомозиготали генотип частотаси ошишига мойиллик эътиборни тортади. Масалан, ушбу гуруҳостида Т/Т генотипи частотаси 21,4%ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида 8,2%ни ташкил этди. Ушбу генотип учун OR нисбий хавф кўрсаткичлари унинг хавф кўрсаткичларини белгилаб 2,1 га етди ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95% CI 0.69- 6.69).

ДЕГС белгиси бўлган ўғил ва қиз болалар ўртасидаги DRD2 генининг rs1800497 генотиплари тақсимланиш частотаси статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қилмаган ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$) (4-жадвал). «Т» салбий аллель таркибли генотиплар (С/Т ва Т/Т ёки А1/А2 ва А1/А1 генотипларга мос равишда) болаларда ДЕГС ривожланиш хавфи ошишини прогнозловчи мустақил генетик маркерлар ҳисобланади. С/С генотипи (А2/А2) ушбу синдром белгилари шаклланишида ҳимояловчи самарага эга.

4 -жадвал

DRD2 генининг С/Т полиморфизи генотиплари ва аллеллари учраш частотасининг ўғил бола ва қизлар гуруҳостидаги фарқи

Аллель ва генотиплар	Текширилаётган аллель ва генотиплар миқдори		Статистик фарқ
	Ўғил болалар	Қизлар	
С аллеляси	79	34	$\chi^2<3.8$; $P>0.05$
Т аллеляси	53	22	
С/С генотипи	24	12	
С/Т генотип	31	19	
Т/Т генотип	11	6	

Шундай экан, ўрганилган термаларда DRD2 генининг rs1800497 полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиш частотаси статистик жиҳатдан ишончли фарқланади ($\chi^2>3.8$; $P<0.05$), бу болаларда ДЕГС шаклланиши ва бу генетик полиморфизмлар ўртасида патогенетик муносабат мавжудлигини кўрсатади. «Т» салбий аллель таркибли генотиплар (С/Т ва Т/Т ёки А1/А2 ва А1/А1 генотипларга мос равишда) болаларда ДЕГС ривожланиш хавфи ошишини прогнозловчи мустақил генетик маркерлар ҳисобланади. С/С генотипи (А2/А2) ушбу синдром белгилари шаклланишида ҳимояловчи самарага эга.

ДЕГСни шакллантирувчи маркер сифатида қаралувчи DRD4 генининг rs1800955 полиморфизми ушбу диагнозли беморлар гуруҳида ва назоратдаги танлаб олинганларда ўрганилди. ДЕГС бўлган беморлар гуруҳида С/С гомозигота генотипининг аниқ частотаси кутилмаганда, жуда паст ва статистик жиҳатдан назарий таққослаганда сезилмас ошган ($H_{obs}=0.14\%$ ва $H_{exp}=0.13\%$, га мос равишда, $\chi^2=0.04$; $p>0,05$). Кузатилаётган С/Т гетерозигота миқдори эса, аксинча, кутилганга қараганда ишончсиз паст ($H_{obs}=0.45\%$ ва $H_{exp}=0.46\%$ га мос равишда, $\chi^2=0,045$; $p>0,05$). Кутилган гетерозиготалилик кўрсаткичининг нисбий оғиши манфий бўлди (гетерозигота танқислиги), яъни $D=-0.02$ (5-жадвал). Бироқ, С/Т гетерозиготанинг ўхшаш ўртача танқислиги С/С гомозигота ортиқчалиги билан компенсацияланади.

Аҳолидан танлаб олишда С/С ёввойи генотиплари унинг паст частотаси ва частотаси кутилган натижага мослиги билан тавсифланди (0.12га мос равишда қарши - 0.11, $\chi^2 = 0.03$; $P>0.05$). Гетерозигота генотипнинг назарий таққосланганда аниқ тақсимланиши сезилмас ошган (0.45га мос равишда қарши - 0.46; $\chi^2 = 0.03$; $P>0.05$). Кузатилаётган гетерозиготалиликнинг кутилгандан нисбатан оғиши ижобий бўлди, яъни гетерозиготалилик миқдори кутилгандан кўп бўлди ($D=+0.02$; гетерозиготанинг ўртача ортиқчалиги). Салбий генотип Т/Тнинг кузатилаётган тақсимланиши ҳам назарий таққосланганда ишончсиз пасайган (0.43 - 0.42га қарши; $\chi^2 = 0.01$; $P>0.05$).

5-жадвал

Беморлар гуруҳида DRD4 генининг С/Т полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиш частотаси

Гуруҳ	Аллель частотаси					Генотиплар тақсимланиши частотаси					
	*n	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ n=94	188	68	36.7	120	63.8	13	13,8	42	44,7	39	41.5
	132	41	31.1	91	68.9	7	10.6	27	40.9	32	48.5
а) ўғил болалар n=66	56	27	48.2	29	51.8	6	21.4	15	53.6	7	25.0
б) қиз болалар n=28											
Назорат гуруҳи n=97	194	67	34.5	127	65.5	11	11.3	45	46.4	41	42.3

Изоҳ: 1) *n – текширилаётган хромосамалар сони; 2) n – текширилаётган шахслар сони.

Шундай қилиб, текширилаётган беморлар ва назорат гуруҳларида ушбу полиморфизм бўйича кузатилаётган генотиплар частотасининг

тақсимланиши РХВдан оғишмади, яъни кутилаётган ҳисобланган миқдорга мос бўлди ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

Мижозлар ва назорат гуруҳидагилар орасида С/С ёввойи генотипининг аниқланган паст частотаси 0.14 ва 0.11 (14.0 % ва 11.0 %) алоҳида эътибор талаб этади, бу, эҳтимол, минтақамизда ушбу локус генетик тузилишининг ўзига хослигини кўрсатиши мумкин. Бу гуруҳларда N_{exp} миқдори 0,45 ва 0,46 ни ташкил этди, бу бизнинг аҳолимизда гетерозиготалиликнинг етарлича юқори миқдори ва DRD4 генининг rs 1800955 локуси генетик ўзгарувчанлиги билан мос келиши ҳақида маълумот беради. Маълум бир полиморфизмга кўра гетерозиготалилик юқори яшаш қобилияти ва ўзгарган атроф-муҳит шароитларига аҳолининг яхши мослашувининг кўрсаткичи ҳисобланади. ДЕГС бўлган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги DRD4 генининг rs 1800955 полиморфизми генотиплари ва аллеллари частотасининг қиёсий таҳлил статистик жиҳатдан ишончли фарқни аниқламади. С/С, С/Т ва Т/Т генотиплар частотаси беморлар гуруҳида 13.8 %, 44.7 % ва 41.5 % ни ва назорат гуруҳида 11.3 %, 46.4 % ва 42.3 % га мос равишда ташкил этди. 521С ва 521Т аллеллари частотаси асосий гуруҳда 36,7 % ва 63.8 % ҳамда назорат гуруҳида 34.5 % ва 65.5 % ни ташкил этди. ДЕГС бўлган беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳи ўртасида DRD4 генининг rs1800955 полиморфизми генотиплари ва аллеллари частотасини таққослашда ҳам статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланмади. С/С, С/Т ва Т/Т генотиплари частотаси ушбу гуруҳида ўғил болалар учун 10.6%, 40.9% ва 48.5% ни ҳамда қиз болалар учун 21.4 %, 53.6 % ва 25.0 %ни ташкил этди ва худди шундай назорат гуруҳи ўзаро фарқланмади. 521С ва 521Т аллеллари частотаси ўғил болалар гуруҳида 31.1 % ва 68.9 %ни ҳамда қизлар гуруҳида 48.2 % ва 51.8 %ни ташкил этди (6-жадвал).

6-жадвал

Беморлар гуруҳида DRD4 генининг С/Т полиморфизми генотипи ва аллеллари тақсимланишининг частотаси

Гуруҳ	Аллель частотаси					Генотиплар тақсимланишининг частотаси					
	*n	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ n=94	188	68	36.7	120	63.8	13	13,8	42	44,7	39	41.5
	132	41	31.1	91	68.9	7	10.6	27	40.9	32	48.5
а) ўғил болалар n=66	56	27	48.2	29	51.8	6	21.4	15	53.6	7	25.0
б) қизлар n=28											
Назорат гуруҳи n=97	194	67	34.5	127	65.5	11	11.3	45	46.4	41	42.3

Изоҳ: *n – текширилаётган хромосамалар сони

Барча тадқиқ қилинаётган гуруҳларда 521Т аллели устун бўлган, унинг частотаси 51,8%д ан 68,9% гача бўлган. Бунда, энг кўп учрайдиган генотип Т/Т (25,0 % дан 48,5 %г ача), энг кам учрайдигани эса С/С генотиби (10,6 % дан 21,4 % гача) бўлган. Таъкидлаш зарурки, қизлар гуруҳостида ўғил болалар гуруҳости билан таққослаганда 521 С ёввойи аллели учраш частотаси ошишига ва 521Т мутант аллели учраш частотаси пасайишига (48,2% - 31,1% га қарши) ва аҳоли орасидан танлашга нисбатан (48,2 % - 34,5 % га қарши) мойиллик белгиланди. Бироқ, барча ҳолатларда фарқ статистик жиҳатдан сезиларли бўлмаган ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$), бироқ, шу билан бир вақтда, статистик жиҳатдан кўрсаткич миқдорига яқин бўлган. Т/Т генотипининг мутант типи беморларда мос равишда пасайган ва ўғил болалар гуруҳости билан таққослаганда (25,0 % - 48,5 % га қарши) ва назорат гуруҳига нисбатан (25,0 % - 42,3 % га қарши) статистик жиҳатдан кўрсаткичга яқин. Генотиплар учраши частотаси бўйича ҳам С/Т гетерозигота генотиби частотасининг ўғил болалар гуруҳости билан таққослаганда (40,9 %) ва назорат гуруҳига нисбатан (46,4 %) қизлар гуруҳостида (53,6 %) ишончсиз ошгани кузатилди.

Шундай қилиб, DRD4 генининг rs 1800955 полиморфизм варианты борасида ўтказилган таҳлили натижасида ушбу ДНК - локус мустақил ДЕГС шаклланиши билан ассоциацияланмагани белгиланди.

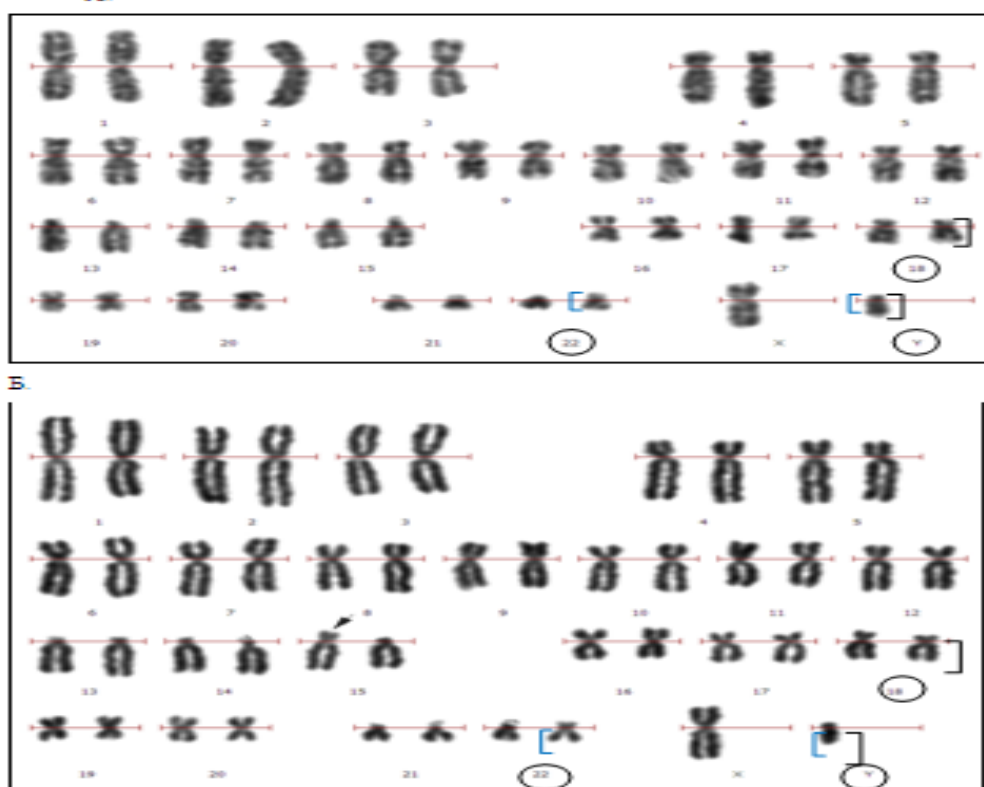
Барча кариотипларни баҳолашга имкон берувчи энг юқори информатив усул стандарт цитогенетик тадқиқот усули (СЦТ) ҳисобланади. ДЕГС клиник жиҳатдан ташхисланган 6-15 ёшли 62 та бола текширилди, улар орасида 75,8% (47 таси) ўғил болалар ва 24,2 % (15 таси) қизлар. Қиз болалар нафақат Y-хромосомалари, балки бошқа хромосомалар жинсларда ҳам аутосомаларда ҳам ДЕГСдаги цитогенетик вариантларга жалб қилиш имкониятини баҳолаш мақсадида тадқиқотга киритилди. Гендер белгилар асосида текширилаётганлар реанжировкаси ДЕГС ташхисланган 46,XY кариотипли болалар сони синдромсиз болаларга қараганда 1,6 мартага ($t=2,32$; $p < 0,05$) кўпроқ эканлигини кўрсатди, шунда ДЕГС белгилари бўлган 46,XX кариотипли ва бу белгиларсиз болалар сони статистик жиҳатдан ишонарли фарқланмади ($t=1,94$; $p > 0,05$). Ушбу факт Y-хромосома кариотипидаги индивидуумлар, яъни ўғил болалар ДЕГС ривожланишида кўпроқ ўрин тутишини тасдиқлаш учун цитогенетик асосга эга.

Тадқиқот асосий гуруҳдаги болалар орасида жинсий хромосомаларнинг цитогенетик жиҳатдан детекторли ўзгаришлар бўлмаган кариотип ўғил болаларда $45,1 \pm 7,2$ % ҳолларда ва қиз болаларда 100% ҳолатда учради (ДЕГС бўлган $69,3 \pm 5,8$ % болада). Назорат гуруҳида жинсий хромосомалар ўзгаришсиз кариотипли метафаза ўғил болаларда $85,7 \pm 7,6$ % ни, қизларда эса 100 % ни ташкил этди (фақат $93,3 \pm 3,7$ % болада). Асосий ва назорат гуруҳидаги маълумотлар таҳлили ДЕГС бўлган болаларда жинсий хромосомаларнинг цитогенетик жиҳатдан детекторли ўзгаришлари бўлмаган кариотип синдромнинг клиник белгилари бўлмаган болаларга қараганда 1,3 марта кам бўлганини кўрсатди ($t=3,49$; $p < 0,05$). Тадқиқотимиздаги жинсий хромосомалар томонидан қизларда ўзгаришларнинг йўқлиги ДЕГС билан X-хромосома ўртасида цитогенетик вариациянинг ассоциацияланиши

йўқлигини ҳақида маълумот бериши мумкин. Бироқ тадқиқотимизда СЦТ текшириш усулига киритилган қизлар сонининг камлиги сабаб бундай боғлиқлик аниқланмади.

ДЕГС бўлган болаларда юқорида саналган Y-хромосомали кариотип белгиланмади. Бироқ ДЕГС билан текширилаётган 47 та ўғил боладан 19 (40,4±7,2 %) тасида Y-хромосома ўлчами ошгани аниқланди. Ўғил бола беморларда гипрфаоллик синдроми ривожланиш хавфи имкониятлари нисбатан ҳисобланган коэффициентларга мос равишда Yp ва Yq хромосома ўзгаришлари бўлмаган ўғил болалар (Ypss ёки Yqss+сиз) билан таққослаганда 33,9 марта ишончли юқори ($\chi^2=22.3$; $P<0.05$; OR=33.9.; 95% CI 4.31-267.1).

Ўлчамлар ўзгариши асосан узун (q) - елкага таъсир қилди. Маълумки, гетерохроматиннинг (Gh) Y - хромосомадаги асосий майдони марказий текис соҳадаги кичкина худуд яқинидан ташқари (p11.1–q11.1), q-елкада жойлашган (q12 локус) (расм – 3). q -елка ўлчами ўзгариши ДЕГС бўлган болалар белгилангани каби (38,3±7,1 %), назорат субъектларида ҳам кузатилди (14,3±7,6%).



3-расм. Y – хромосомаларни таққослаб баҳолаш жараени

Бунда, иккала гуруҳдаги маълумотларни таққослашдаги фарқ ишончли бўлган ($t=2,31$; $p<0,05$), бу ушбу цитогенетик вариант ва унинг ДЕГС ривожланишидаги муносабатнинг тасодиф эмаслигини тасдиқлади. Битта ҳолатда (2,1±2,1 %) қисқа елканинг (p) ортгани белгиланди.

Бу ўзгаришлар Y - хромосома p - елкасидаги гетерохроматин худудида амплификация ҳисобига (локус p11.1), бошқа хромосома фрагментини (инсерциясини) ўрнатиш ҳисобига бўлгани каби юз бериши мумкин эди.

Охирги ҳолатда тартибни ўзгартириш нафақат гетерохроматинли, балки эухроматинли ҳудудга ҳам таъсир кўрсатиши мумкин эди. Шунингдек, бошқа хромосомалар билан нотекис транслакцион фрагментлар алмашуви ҳам мустасно эмас. Бироқ, беморлар гуруҳида р - елка ошиши ҳолатининг кам учраши ушбу воқеанинг ишончсизлиги, унинг тасодифлиги ва тадқиқотимизда ДЕГС билан муносабати йўқлигини кўрсатади. Таъкидлаш зарурки, белгиланган ўзгаришлар организмнинг барча, шунингдек жинсий ҳужайраларида топилганида Y-хромосома узайишидаги аниқланган барча ҳолатлар тўлиқ цитогенетик вариантда бўлган. Бу Y - хромосома узунлиги вариантларини кўрсатиш имкониятлари, шунингдек, у билан боғлиқ бўлган ДЕГСга мойиллигини ва натижада синдром ривожланишидаги наслий омиллар мавжудлигини кўрсатади.

ХУЛОСА

1. Диққат етишмовчилиги ва гиперфаоллик синдроми пайдо бўлиши ва ривожланишида биологик (66,2%) ва ижтимоий (63,2%) хавф омиллари муҳим ўрин тутаяди. Турли ёш даврларида хавф омиллари тузилиши ва улуши ҳар хил. Кичик ёшда биологик хавф омилларининг устунлиги ва ундан кейин каттароқ болаларда психологик хавф омилларининг устунлиги билан хавф омилларининг ёшга боғлиқ динамикаси белгиланди.

2. Барча ёш гуруҳларида қизларга қараганда ўғил болалар касалликка кўпроқ чалиниши белгиланди, бунда болаларнинг кўпроқ қисмида ДЕГСнинг комбинацияланган тури кузатилди. Гиперфаоллик кўпинча 6 - 9 ёшли болаларда учрайди, ДЕГСли катта ёшли гуруҳларда эътиборсизлик устунлиги пасайиб бориб, 15 ёшга келиб сезиларли даражада гиперфаоллик ва импульсивлик ошиб кетади. Коморбид бузилиш мавжудлиги ДЕГС клиник кўринишларининг оғирлашишига, узоқ прогноз ва ДЕГС асосий терапиясининг самарадорлигини пасайтиришга олиб келиши мумкин. ДЕГСга ҳамроҳлик қилувчи неврологик ва эмоционал бузилишларга ДЕГСнинг узоқ давом этиши учун салбий прогностик омиллар сифатида қаралади.

3. ДЕГС бўлган болалар учун ёшга мос бўлмаган орқа доминант ритм (альфа-ритм) ўрта частотаси пасайиши, секин тўлқинли индекс ошиши, олд-орқа градиентнинг шакланмаслиги, секин тебранишлар миқдорининг ёшга мос қисқаришининг етишмаслиги, гипервентиляцияга аниқ ва давомли реакциялар билан пайдо бўладиган ЭЭГ шаклланишининг орқада қолиши ўзига хос нейрофизиологик хусусият ҳисобланади.

4. P300 потенциали келтириб чиқарган ўзгаришлар ($433,5 \pm 27,13$ мс; $363,71 \pm 15,02$ мс ($p \leq 0,05$)) хусусияти ДЕГС бўлган болаларда муҳим воқеаларга узоқроқ вақт реакция билдириш кўринишида нейрофизиологик механизмлар бузилиши, фаол йўналтирилган эътибор, дифференцировка жараёнининг пасайиши, хотиранинг тўлиқ ҳажмидан фойдаланишдаги қийинчиликлар ҳақида сўзлашга асос бўлади.

5. DRD4 генининг rs1800955 полиморф варианты учун ўтказилган таҳлил натижасида ушбу ДНК-локус ДЕГС шаклланиши билан мустақил ассоциацияланмагани белгиланди. Ўрганилган манбаларда DRD2 генининг rs1800497 полиморфизм генотиплари ва аллеллари частотасининг тақсимланиши статистик жиҳатдан ишончли фарқланади ($\chi^2 > 3.8$; $P < 0.05$), бу болаларда ушбу генетик полиморфизм ва ДЕГС ўртасидаги патогенетик муносабатни кўрсатади. Салбий аллель тақрибли генотиплар «Т» (С/Т ва Т/Т ёки А1/А2 ва А1/А1 генотипларга мос равишда) болаларда ДЕГС ривожланиш хавфи ошишини прогнозлаш учун мустақил генетик маркерлар ҳисобланади (61.7% и 46.3%; $\chi^2 = 4.5$; $P = 0.03$; OR=1.9; 95% CI 1.04 - 3.31). С/С (А2/А2) генотипи ушбу синдром белгилари шаклланишида химояловчи самарага эга ($\chi^2 = 4.5$; $P = 0.03$; OR=0.5; 95% CI 0.30- 0.95).

6. ДЕГС билан ассоциацияланган q - елка Y-хромосомалари узунлигининг ортиши ($\chi^2 = 22.3$; $P < 0.05$; OR=33.9.; 95% CI 4.31-267.1), синдромнинг ривожланиш эҳтимолини прогнозлашда ва касаллик ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш мақсадида диагностикада қўллашда ҳамда профилактик ва коррекцияловчи чора-тадбирларни қабул қилишда омиллардан бири бўлиши мумкин.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 по ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ при ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

САИДХОДЖАЕВА САИДА НАБИЕВНА

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ
С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ У ДЕТЕЙ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2017.3.PhD/Tib310.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.tipme.uz и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» www.ziyonet.uz.

Научный руководитель: **Мажидова Якутхон Набиевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шамансуров Шаанвар Шамуратович**
доктор медицинских наук, профессор

Асланова Саодат Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ивановская государственная медицинская академия**
(Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. Адрес: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за № _____). Адрес: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2018 года).

Х.А.Акилов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Н. Н. Убайдуллаева

Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, к.м.н., доцент

Б. Г. Гафуров

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) является самой частой причиной нарушений поведения и трудностей обучения у детей. Эти изменения поведения сопровождаются нарушением внимания и гиперактивностью, импульсивностью, потенциально приводящими к академической неуспеваемости, антисоциальному поведению, снижению качества жизни и низкому социальному статусу. По данным ВОЗ от 3% до 7% детей в мире страдает синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).¹ По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости СДВГ в РФ у детей 6–15 лет составляет 4,0–9,5%,² а по данным некоторых зарубежных авторов, она достигает даже 20–28%.³

За последние годы в мировом масштабе проводятся научные исследования по актуальным направлениям изучения клинко-неврологических, нейрофизиологических и генетических особенностей СДВГ у детей. В связи с чем, считается очень важным ранее выявление СДВГ, изучение генетических маркеров, оценка степени когнитивных нарушений при помощи клинко-диагностических исследований; улучшение качества стандартов диагностики заболевания, профилактики и лечения, которые имеют особенное значение в научных исследованиях.

В настоящее время в нашей стране проводятся целевые реформы по повышению уровня медицинской службы. В соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 7 февраля 2017 года, определены задачи по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, а именно повышению качества и созданию благоприятных условий оказания медицинской и социальной службы, формированию здорового образа жизни среди населения.⁴ В связи с этим, определение клинко-нейрофизиологических и генетических особенностей у детей с СДВГ, с определением факторов риска его развития и совершенствование дальнейшего развития системы оказания медицинской и социальной помощи по обеспечению понижения показателя заболеваемости и улучшения качества жизни являются важными направлениями медицины.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы скорой медицинской помощи» от 25 января 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

¹ Основные показатели здоровья по европейскому региону. ВОЗ, 2014 год

² Н.Н. Заваденко, 2006

³ American Academy of Pediatrics, 2016

⁴ Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан: V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению причин возникновения СДВГ, единого мнения по этому вопросу до настоящего времени не существует (Н.В.Михайличенко, 2001; И.П.Брызгунов, Е.В.Касатикова, 2002; М.Г.Узбеков, 2006). В настоящее время диагностика СДВГ основывается на клинических критериях. Для подтверждения СДВГ не существует специальных критериев или тестов, основанных на применении современных психологических, нейрофизиологических, биохимических, молекулярно-генетических, нейрорадиологических и других методов.

Учеными за последние 15–20 лет был сделан большой шаг вперед в понимании генетической природы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В основном этот шаг был обусловлен поступлением данных трех типов: психогенетических, молекулярных и фармакогенетических. Генетические исследования доказывают, что у некоторых детей проявление СДВГ может быть вызвано специфическим геном. Предварительные исследования выявили связь между геном, кодирующим допаминовую передачу и СДВГ. Ряд исследований указывает на положительную связь между экспрессией гена рецепторов DRD4 и толщиной серого вещества фронтальной коры. Заметим также, что DRD4, как и DRD2, участвуют в механизме так называемого «внутреннего подкрепления», обеспечиваемого катехоламинами и являющегося базой для учения и мотивационного опосредования поведения [Rowe D.C. et al., 2001].

СДВГ необходимо разграничивать с широким кругом состояний, сходных с ним лишь по внешним проявлениям, но существенно отличающихся как по причинам, так и методам коррекции. Поэтому специалистам важно распознавать ранние проявления СДВГ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института по теме: «Изучение основных патогенетических механизмов развития неврологических заболеваний детского возраста. Вопросы клиники, диагностики, комплексной терапии и профилактики» (2011–2017).

Цель исследования. Раскрытие клинико-нейрофизиологических и генетических особенностей у детей с СДВГ, с определением факторов риска его развития.

Задачи исследования:

определить наиболее значимые факторы риска развития СДВГ у детей;
описать характер и структуру клинико-неврологических проявлений и коморбидных расстройств при различных формах СДВГ у детей;

изучить нейрофизиологические особенности СДВГ у детей, с определением характера нарушения биоэлектрической активности мозга и значимости когнитивных вызванных потенциалов P300;

изучить роль полиморфизмов rs1800955 гена DRD4 и rs1800497 гена DRD2 в формировании СДВГ у детей в Узбекистане;

выявить цитогенетические реанжировки в кариотипе детей с СДВГ.

Объект исследования. В работе представлен анализ результатов изучения клинико-неврологических, нейрофизиологических и генетических исследований у 201 ребенка с СДВГ в возрасте от 6 до 15 лет.

Предметом исследования явились анамнестические анкеты детей и матерей, шкала DSM4 и опросник Вандербиля, электроэнцефалограммы, графики регистрации P300. Для проведения молекулярно-генетических исследований использовалась сыворотка крови.

Методы исследования: в диссертационной работе применялись анамнестические и клинические данные, неврологическое обследование с включением нейропсихологических тестов, нейрофизиологические исследования (ЭЭГ, КВП, P300), молекулярно-генетическое и цитогенетическое исследования.

Научная новизна исследования:

получены новые данные об клинических особенностях синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей в разные возрастные периоды, а также проанализированы значительные биологические и социальные факторы риска в возникновении СДВГ;

показано, что мужской пол, перинатальная патология и высокий уровень психосоциального стресса являются маркерами формирования синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей. Выявлена неоднородная структура значимости факторов риска в разные возрастные периоды, при этом отмечается преобладание биологических факторов риска в младшем возрасте с последующим доминированием психологических факторов риска у детей более старшего возраста;

распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800497 гена DRD2 свидетельствует о наличии патогенетической связи между этим генетическим полиморфизмом и формированием СДВГ у детей.

генотипы содержащие неблагоприятный аллель «Т» (С/Т и Т/Т или А1/А2 и А1/А1 генотипы соответственно) являются самостоятельными генетическими маркерами прогнозирования повышенного риска развития СДВГ у детей. Генотип С/С (А2/А2) обладает протективным эффектом в формировании признака данного синдрома.

увеличение длины q- плеча Y-хромосомы ассоциировано с СДВГ, может быть одним из факторов прогнозирования вероятности развития синдрома и использоваться в диагностике с целью раннего выявления предрасположенности к развитию синдрома и принятия профилактических и коррекционных мероприятий;

Практические результаты исследования:

данные об особенностях основных типов СДВГ среди детей обоего пола, выделенные биологические и социальные факторы риска формирования данного синдрома могут быть применены педиатрическими службами для формирования групп детей, подлежащих обследованию и динамическому наблюдению;

результаты проведенного комплексного обследования детей с СДВГ уточняют и дополняют сложившиеся представления о клинических проявлениях данного синдрома в различных возрастных периодах, а выявленные особенности возрастной динамики синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующих синдромов имеют значение для повышения точности диагностики и адекватной оценки эффективности проводимого лечения пациентов;

изучение цитогенетических изменений кариотипа будет способствовать прогнозированию вероятности развития синдрома и использоваться в диагностике с целью раннего выявления предрасположенности к развитию синдрома и выбору коррекционных и лечебных мероприятий.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных клинических, инструментальных, молекулярно-генетических методов, а также на основании статистических методов, цифровые сведения которых получены с помощью современных компьютерных технологий, взаимной адекватностью теоретических и практических исследований с их практическим применением.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что впервые на основании проведения генотипических сочетаний полиморфизма С/Т генов-кандидатов DRD2 и DRD4 установлена новая гипотетическая теория формирования и прогрессирования СДВГ.

Практическая значимость работы заключается в оптимизации метода диагностики, который может использоваться с целью раннего выявления предрасположенности к развитию СДВГ у детей. Для диагностики СДВГ у детей рекомендуется использование международной шкалы DSM-IV, рекомендованной МКБ 10.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по диагностике СДВГ у детей созданы методические рекомендации: «Диагностика синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей» (Заключение № 8Н-Р/17 от министерства здравоохранения от 1 февраля 2018 г.). Данные методические рекомендации позволяют повысить результаты диагностики и сократить экономические затраты на 18%.

С целью эффективности диагностики результаты исследования были внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в лечебно-консультативную практику 1-й клиники Самаркандского медицинского института и клиники Ташкентского педиатрического медицинского

института (Заключение № 8Н-Д/21 министерства здравоохранения от 2 февраля 2018 г.).

Апробации результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 3 научных международных и одной Республиканской научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работы, из них 6 в республиканских и 3 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Актуальные проблемы диагностики синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей»**, представлен обзор литературных данных. В обзоре приведены исчерпывающие научно-практические сведения об этиологии, патогенезе и механизме развития СДВГ у детей. Проанализированы существующие методы инструментальной диагностики и их результаты, преимущества и недостатки, а также аспекты генетических исследований.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов обследования»**, дана общая характеристика клинического материала, описаны основные методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения намечанных задач были проведены клиничко-неврологические, нейрофизиологические и генетические исследования 201 ребенка в возрасте от 6 лет до 15 лет. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей, аналогичного возраста, без признаков СДВГ. Данная работа выполнялась в поликлинике и отделениях клиник ТашПМИ за период 2014–2016 гг. Генетические исследования проводились в отделе Молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУЗ.

Все исследуемые дети в зависимости от возраста были подразделены на 3 группы (6-9 лет, 10-12 лет и 13-15 лет).

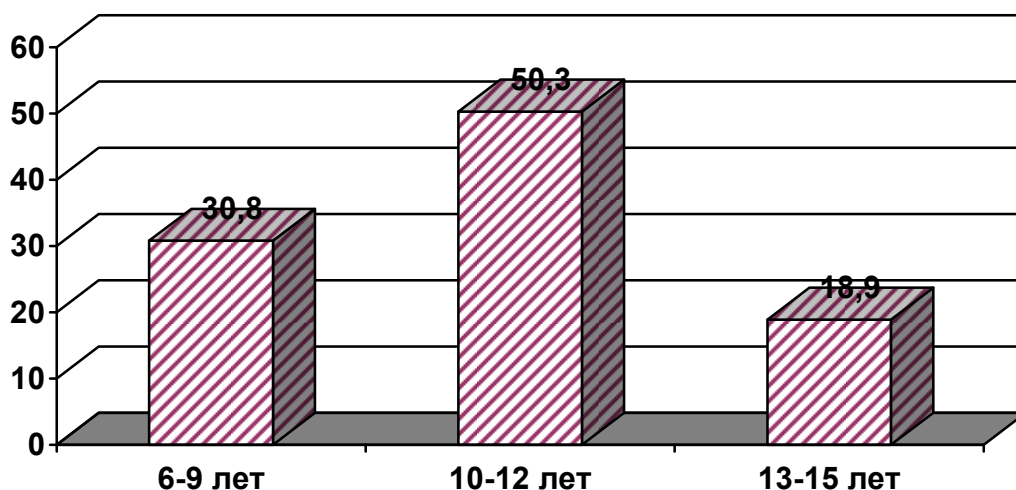


Рис. -1. Процентное соотношение обследованных детей по возрасту

Как видно из диаграммы большинство детей с СДВГ, находились в возрастной группе 10-12 лет (50,3%) и 6-9 лет (30,8%).

Половая градация была представлена преимуществом мальчиков над девочками, их соотношение составило 1:2,6 соответственно. Процентное соотношение мальчиков составило - 72,1%, а девочек – 27,9% (рис. - 2.).

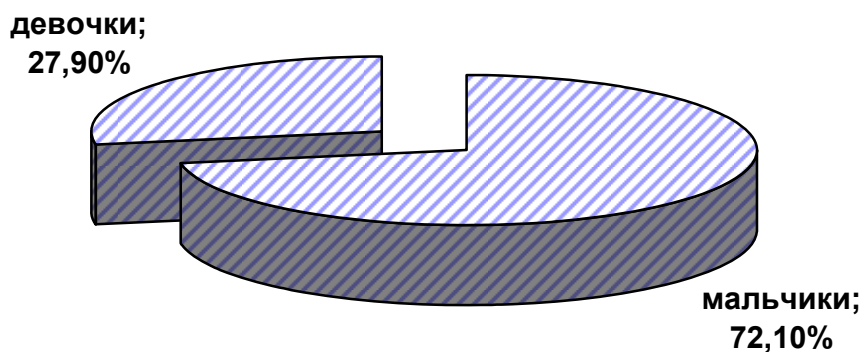


Рис. - 2. Процентное соотношение обследованных детей по полу

Диагноз синдрома дефицита внимания с гиперактивностью устанавливался на основании критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра и классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-IV, критерии которой рекомендованы ВОЗ в качестве исследовательских диагностических критериев для СДВГ (ВОЗ, 1994). Обе классификации содержат 2 раздела с перечнями признаков нарушения внимания (9 симптомов), гиперактивности и импульсивности (9 симптомов). Для постановки диагноза необходимо наличие не менее 6 симптомов по одному или двум разделам, которые возникли до 7 лет, сохранялись не менее 6 месяцев, проявлялись более чем в одной ситуации и были выражены настолько, что приводили к недостаточной адаптации ребенка и

свидетельствовали о несоответствии его поведения нормальным возрастным характеристикам.

Для выявления критериев исключения заболевания по показаниям проводили консультации врачей-специалистов (педиатра, лор врача, эндокринолога, психиатра, логопеда), а также назначали дополнительные обследования.

Критериями исключения исследования являлись:

- возраст до 5 и старше 15 лет;
- наличие выраженных очаговых неврологических симптомов;
- умственная отсталость;
- тяжелые поражения нервной системы перинатального, травматического и инфекционного генеза;
- психические заболевания;
- глубокие расстройства зрения и слуха;
- выраженные логопедические дефекты;
- тяжелая острая и хроническая соматическая и эндокринная патология;
- эпилептические приступы в анамнезе.

Для подтверждения диагноза СДВГ в другой социальной среде был использован диагностический, стандартизированный опросник Вандербильт для заполнения учителем и/или родителем.

Опросник содержит оценочные шкалы:

- дефицита внимания;
- гиперактивности;
- импульсивности;
- оппозиционного поведения;
- проблемного поведения;
- тревожно-депрессивной симптоматики;
- социальной адаптации.

Для изучения функциональной активности головного мозга проводилось стандартное электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) с функциональными пробами или без дополнительных нагрузок при первичном обследовании.

Электрические реакции мозга, связанные с процессами восприятия и формирования моторного ответа на значимые опознаваемые события регистрировали по общепринятой методике когнитивных вызванных потенциалов Р300 (КВП) (В.В.Гнездицкий, 2001) на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВП» (Россия). Метод связан с выделением слабых и сверхслабых изменений электрической активности мозга в ответ на стимул, отражает эндогенные события, происходящие в мозге, связанные с распознаванием и запоминанием стимула. Одно из важных преимуществ метода КВП – это возможность соотнести компоненты ВП со структурами мозга, что является существенным фактором для эффективного применения данного метода в клинической практике.

В настоящее время Международной и Американской ассоциацией клинических нейрофизиологов методика Р300 включена в рекомендуемые методы обследования ВП для клинического использования.

Проведено генотипирование 94 образцов из цельной крови, по полиморфному маркеру rs1800497 гена DRD2 и rs1800955 гена DRD4. Выделение ДНК проводили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория ИзоГен РФ). Типирование образцов ДНК проводилось с использованием системы энзиматической амплификации ДНК. Для проведения ПЦР амплификации использовали набор «GenTest PCR Core». Амплификацию полиморфного участка гена проводили по стандартному протоколу фирмы производителя. В результате амплификации фрагмент состоявший из 176 п.н. соответствовал СС-генотипу, наличие двух фрагментов 106 п.н. и 70 п.н. соответствовали ТТ-генотипу, наличие трех фрагментов – 176 п.н., 106 п.н. и 70 п.н. оценивалось как гетерозиготное состояние С/Т.

Собранный в процессе исследования клинический и параклинический материал был статистически проанализирован с помощью программы Statistica-6.0. На основании этой программы данные подвергали статистической обработке с вычислением среднеарифметической (М), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Клинико-неврологические и нейрофизиологические проявления различных форм СДВГ у детей»**, представлены данные обследования 201 ребенка с СДВГ.

Анализируемые факторы риска формирования СДВГ были разделены на три группы: медико-биологические, наследственные и психосоциальные. Среди медико-биологических факторов были выявлены следующие: отягощенный акушерский анамнез у матерей был отмечен у 91% детей (183 пациента) с СДВГ, тогда как в контрольной группе этот процент составил – 33,3% ($P < 0,05$). Искусственное прерывание предшествующей беременности (аборт) отмечен у 20,4% матерей ($P < 0,01$). Гипертензивный синдром во второй половине беременности выявлен у 34,3%, ХФПН на фоне гипертензивного синдрома - у 15,4% ($P < 0,05$), угроза прерывания беременности - у 29,4% ($P < 0,01$), экстрагенитальные заболевания в период беременности - у 55,2% ($P < 0,01$). Важную роль в развитии СДВГ имели: гипокси-ишемическое поражение головного мозга плода за счет угрозы прерывания беременности (29,4%), анемии у матери (69,2%), внутриутробная гипоксия плода (43,3%), обвитие пуповины вокруг шеи плода (26,9%). Из неблагоприятных факторов интранатального периода была выявлена высокая частота патологии родов (71,1%). Наиболее частыми причинами патологии в родах были: нарушения длительности родов (24,4%), слабость родовой деятельности и использование различных методов родостимуляции (28,4%).

Все показатели распространенности медико-биологических факторов среди детей с СДВГ были достоверно выше чем в контрольной группе ($P < 0,05-0,001$).

В раннем постнатальном периоде в 152 случаях (75,6%) были выявлены: признаки перинатального поражения нервной системы с оценкой по шкале Апгар от 6 до 8 баллов. Количество мальчиков, имевших признаки поражения нервной системы, была достоверно выше, чем девочек ($p < 0,05$). Патология во всех 3-х: периодах была выявлена в 80 случаях (39,8%) и только у 11-ти (5,5%) матерей не была выявлена патология в перинатальном периоде.

В период новорожденности у детей с СДВГ достоверно чаще регистрировали низкую массу тела (39,8%), синдром ликворо-сосудистой дистензии (17,4%), синдромы двигательных нарушений (19,9%), вегетовисцеральных нарушений (19,4%), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (28,4%), которые проявлялись общим беспокойством, повышенной возбудимостью, нарушением сна и аппетита, частыми срыгиваниями, тремором подбородка и рук. Наиболее постоянным синдромом в первый год жизни был синдром повышенной возбудимости. При анализе данных семейного анамнеза была выявлена отягощенная наследственность по СДВГ в 62 случаях (30,8%): в 17% случаях по мужской линии и в 9,4% случаях по женской линии. Воздействие психо-социальных факторов было обнаружено у 63,2% (127 пациентов) детей. Анализ анкет матерей детей с СДВГ выявил высокий уровень психоэмоциональных стрессов, перенесенных в отдельные периоды беременности (82,1%) и на протяжении всей беременности (31,3%), депрессивное и тревожно-фобическое состояние (страх родов) в течение всего периода беременности (21,4%), чаще чем у детей контрольной группы. ($P < 0,01$). Неблагоприятными семейными психологическими факторами являлись: острые конфликты между родителями (27,4%), частые ссоры между родителями в присутствии ребенка (17,4%), алкоголизм и прием наркотических веществ (препаратов) у отца (12,9%), воспитание в неполной семье (10,9%). Установлены дефекты воспитания: физические методы наказания (37,8%), крик (62,7%). Нарушение режима дня и режима сна выявлено в 52,2%. Среди социально-бытовых факторов наиболее значимыми были: неудовлетворительные условия проживания – у 38,3% семей.

Наиболее частыми клиническими вариантами синдрома были: сочетанная форма (СДВГ/ВГ) – 52,8% (106 детей), с преобладанием дефицита внимания (СДВГ/В) – 16,4% (33 ребенка), с преобладанием гиперактивности – 20,3% (41 ребенок) и импульсивности – 10,4% (21 ребенок). Признаки дефицита внимания чаще имели место у мальчиков, чем у девочек (20,7% и 5,4% соответственно), кроме того, мальчики отличались большей частотой встречаемости таких проявлений, как гиперактивность (24,1% и 10,7%), сочетанием дефицита внимания с гиперактивностью (51,7% и 55,4%), а импульсивность чаще регистрировалась у девочек (3,4% и 28,6% соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных детей по клиническим вариантам синдрома СДВГ в зависимости от пола

Клинические варианты синдрома	Пол			
	Мальчики		Девочки	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперактивность (n=41)	35	24,1	6	10,7
Импульсивность (n=21)	5	3,4	16	28,6*
Гиперактивность+дефицит внимания (n=106)	75	51,7	31	55,4
Дефицит внимания (n=33)	30	20,7	3	5,4*

Примечание: * – достоверность данных между мальчиками и девочками ($P < 0,05$)

При неврологическом обследовании у 109 (54,2%) детей отмечалась рассеянная микроочаговая неврологическая симптоматика, выраженная в различной степени. Выявлялись различные нарушения черепной иннервации, в виде асимметрии носогубной складки, горизонтального нистагма, девиации языка и т. д. Нарушения в двигательной сфере проявлялись умеренными изменениями мышечного тонуса по типу: гипотонии у 42 (21,8%) и дистонии у 14 (6,9%) детей; у 154 пациентов (76,6%) имелись изменения в рефлекторной сфере в виде умеренного и выраженного оживления сухожильных рефлексов с анизорефлексией.

Наиболее характерными для пациентов с СДВГ явились нарушения мелкой моторики в координаторной сфере и элементы мозжечковой атаксии, выявляемые при использовании методики М.В.Денкла в 88 случаях (43,4%) в виде статической (статико-локомоторной) атаксии, элементы динамической атаксии в виде нарушений выполнения пальценосовой, пяточно-коленной проб. В пробах на мелкую моторику у детей с СДВГ отмечались дизметрия, медленный темп выполнения последовательных движений. Вегетативные нарушения проявлялись у 46% детей в различные возрастные периоды и проявлялись в виде гипергидроза ладоней и стоп, похолодание конечностей, эмоциональной лабильности и раздражительности, проявление белого дермографизма. Также у детей старшей возрастной группы отмечалась склонность к запорам и диспепсическим явлениям, чувство нехватки воздуха и тахикардия.

Из таблицы 2 видно, что выраженность неврологических проявлений при разных типах СДВГ существенно отличается.

Также у детей выявлялась нейроортопедическая патология, в том числе: у 20% больных нарушение осанки, плоскостопие, патологическая установка стоп и др.

Таблица 2

Неврологические проявления СДВГ у детей

Проявления	СДВГ/ГИ (n=62)		СДВГ/ДВ (n=33)		СДВГ/Г+ДВ (n=106)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Синдром двигательных расстройств	11	17,7*	21	63,6	71	67,0
Астенический синдром	31	50,0	27	81,8*	81	76,4
Вегетативные нарушения	26	41,9	14	42,4	53	50,0
Координаторные нарушения	25	40,3	13	39,4	50	47,2
Нарушения черепной иннервации	35	56,5*	17	51,5	57	54,3

Примечание: * – достоверность данных между типами СДВГ ($P < 0,05$).

СДВГ может встречаться как в изолированном виде, так и в сочетании с другими неврологическими нарушениями, оказывая негативное влияние на обучение и социальную адаптацию.

Одним из наиболее частых сопутствующих СДВГ проявлений являются тикозные расстройства. Частота тикозных гиперкинезов увеличивалась с 18,0% в возрасте 6–9 лет до 40,0% в 13–15 лет, наиболее часто у детей встречались простые моторные тики в виде моргания, зажмуривания глаз, поднятие бровей, высовывания языка и движений губами. Во многих случаях у пациента отмечалось сразу несколько тиков. В 16 случаях отмечались вокальные тики. В одном случае вокальные тики сочетались с несколькими двигательными нарушениями, что послужило причиной постановки диагноза синдром Жиль де ля Туретта. У детей в возрасте 7–12 лет СДВГ, как правило, сочетался с трудностями школьного обучения, такими как дисграфия (90,5% в 7–9 лет и 49,0% в 10–12 лет), дислексия – у 86,8% и у 38,1% соответственно; дискалькулия – у 84,9% и у 49,0% соответственно. В возрасте 6–9 лет гиперактивность и невнимательность часто сопровождалась расстройствами речевого развития. При консультировании включенных в исследование пациентов обнаруживался ограниченный, не соответствующий возрасту ребёнка словарный запас (72%), низкий уровень познавательной активности (82%). Трудности в формировании фразы проявлялись в виде нарушения согласования предлогов и окончаний «лепетных» предложений (81%). С помощью языковых средств дети не могли выразить причинно-следственные, временные и другие отношения и прибегали к помощи жестов (42,4%). Все родители были обеспокоены нарушением звукопроизношения, большинство родителей отмечали наличие «лепетных» слов и сокращение количества слогов в словах (94%), искажение постоянно употребляемых слов (76%). Отмечалось нарушение социальных взаимодействий (43%), что приводило к трудностям адаптации в детских дошкольных учреждениях, семье и нарастанию невротизации ребёнка и внутрисемейного напряжения. Степень выраженности речевых нарушений была различной и отличалась как

количественными, так и качественными характеристиками. Представленные нами данные демонстрируют неоднородность расстройств речевого развития у обследованных детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Заикание при обследовании у больных в наблюдаемой группе выявлено в 22 случаях (11,2%). В 40 случаях (20,0%), у детей из наблюдаемой группы отмечался энурез. У детей младшей школьной группы (у 35,8% детей 7–9 лет), чаще наблюдался синдром парасомнии, который проявлялся ночными страхами, сопровождающимися громкими выкриками, плачем, вегетативными нарушениями (учащение дыхания, потливость). Также у 10 детей отмечалось сногворение, бруксизм – у 6 детей. По мере взросления ребенка частота фобий или уменьшалась, или трансформировалась в другие виды фобий.

Другим симптомом, сопутствующим и усугубляющим течение СДВГ, являлись головные боли, отмечавшиеся во всех возрастных группах, но чаще в возрасте 10–15 лет - в 64 случаях (31%) и носили диффузный характер и такие цефалгии были определены как головные боли напряжения (ГБН).

Всего коморбидные расстройства выявлены у 141 из 201 обследованных детей с СДВГ, т.е. в 69,8% случаев. Из них у 76 пациентов (37,8%) отмечалось одно коморбидное расстройство, у 41 (20,4%) – два, у 20 (10%) – три и у четверых (2 %) – четыре коморбидных расстройства. Доля случаев «чистого» СДВГ, не сопровождавшегося данными коморбидными расстройствами, составила 30,2%.

Для определения характеристики ЭЭГ нами была использована общепринятая классификация Е.А.Жирмунской (1991), адаптированная к детскому возрасту (Н.Л.Горбачевская, Л.П.Якупова, 1999). При визуальном анализе ЭЭГ детей с СДВГ было установлено, что типология ЭЭГ существенным образом не отличается от таковой среди здоровых детей.

При визуальном анализе ЭЭГ детей с СДВГ было установлено, что при СДВГ часто встречаются различные патологические формы активности. Повышенный уровень диффузной медленноволновой активности отмечался у 57% детей с СДВГ, у 9% имело место очаговое усиление медленноволновой активности. В 53% наблюдений наблюдалось усиление бета-активности, в том числе у 28% – низкочастотной бета-активности. В 43% случаев регистрировалась неспецифическая пароксизмальная активность, которая в 35% наблюдений была акцентирована в тех или иных областях мозга. Вместе с тем, при анализе отдельных характеристик ЭЭГ был установлен ряд признаков, свидетельствующих о существовании некоторой функциональной незрелости БЭА головного мозга при СДВГ. Так, средняя частота альфа-ритма в ЭЭГ детей с СДВГ начиная с возраста 6–9 лет была на 0,4–0,6 Гц ниже, чем в контрольной группе и в младших возрастных группах детей с СДВГ. Амплитуда основного ритма превышала нормативные значения на 20 мкВ. Индекс медленноволновой активности при СДВГ во все возрастные периоды был увеличен, что отмечалось в 57% наблюдений.

Во время гипервентиляции (проводилась в течение 3 мин, с максимальной глубиной вдоха и выдоха, и частотой 20 дыхательных

движений в минуту) отмечалось заметное изменение в виде генерализованных вспышек q-ритмической активности в диапазоне частоты 4 Гц, которая регистрировалась на 1-й минуте нагрузки. Высокая распространенность (в среднем – у 45%) во все возрастные периоды выраженной и массивной реакции на пробу с гипервентиляцией можно расценить как указание на недостаточный уровень зрелости системы взаимосвязей между корой и глубинными структурами мозга при СДВГ (Н.Л.Горбачевская, 1982). Также, во время гипервентиляции медленноволновая активность (3–5 Гц) у детей с СДВГ появляется также, в большинстве случаев уже на первой минуте и носит генерализованный циклический характер (длительность циклов по 10–15 с) на протяжении всей пробы с незначительным последствием (20–30 с) после ее окончания. Таким образом, при визуальной оценке в ЭЭГ детей с СДВГ обнаруживались признаки, которые косвенно могут свидетельствовать о некоторой задержке формирования корковой ритмики при СДВГ.

У 40% детей с СДВГ сенсомоторный ритм альфа-диапазона имел низкий индекс (менее 20%) или не определялся визуально во время записи ЭЭГ, т.е. отмечался его дефицит. При разных клинических формах СДВГ эта особенность ЭЭГ встречалась примерно с одинаковой частотой: у 39% детей с СДВГ/ДВ и 40% – с СДВГ/Г. При разных патогенетических вариантах СДВГ наиболее часто дефицит сенсомоторного ритма альфа-диапазона наблюдался у детей со смешанной этиологией СДВГ (у 59% детей с СДВГ/Г+ДВ).

При проведении методики КВП латентность N2 достоверно более удлинена в левом полушарии, чем в правом ($310,2 \pm 25,07$ и $289,84 \pm 21,96$ соответственно). Поскольку начальная фаза N2 связана с опознанием стимула в височной области и одновременным подключением ассоциативных теменных долей, можно сделать вывод о незрелости левой височной доли и нарушениями процессов сенсорной интеграции, которые характерны для детей с СДВГ. Важным является удлинение латентности P300 у детей основной группы. В правом полушарии значение латентности P300 составило $433,5 \pm 27,13$ мс, в то время как у здоровых сверстников значение равнялось $363,71 \pm 15,02$ мс ($p \leq 0,05$), в левом полушарии латентность P300 равнялась $451 \pm 28,18$ и $361,28 \pm 17,94$ мс ($p \leq 0,05$) соответственно. У 11 детей с СДВГ регистрировался значительный низкий ответ на стимул, в том числе пик P300 в обоих полушариях, что может говорить о выраженности нарушений процессов опознавания, дифференцировки, запоминания и принятия решения.

Таким образом, полученные результаты КВП могут свидетельствовать о многоуровневой дисфункции мозговых функций у детей с СДВГ и отражать нарушение процессов сенсорной интеграции, дифференцировки стимулов, запоминания и принятия решения.

В четвертой главе диссертации **«Молекулярно-генетическая и цитогенетическая характеристика синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей»**, был проведен ассоциативный анализ связи

генов DRD2 и DRD4, вовлеченных в формирование СДВГ у детей в Узбекистане (т.е. проверка гипотезы о вовлеченности определенного гена или группы генов в развитие СДВГ).

Генотипическое разнообразие по полиморфизму 1800497 гена DRD2 в выборке пациентов, оцененное на основании величин наблюдаемой гетерозиготности составляет $H_{obs}=0.44$, от теоретически ожидаемой гетерозиготности $H_{exp}=0.48$, значение близкое к максимально возможным SNP динуклеотидных полиморфизмов. В популяционной выборке величины H_{obs} и H_{exp} составили 0.38 и 0.4 соответственно. При этом, наблюдаемая частота гетерозигот в исследованных группах детей с СДВГ и контроля была недостоверно снижена по сравнению с ожидаемой частотой гетерозигот 0.44/0.48 и 0.38/0.4 соответственно (дефицит гетерозигот). Недостаток гетерозигот С/Т в группах пациентов с СДВГ и контроля находился на уровнях 8.0% и 5.0% ($D=-0.08$ и $D=-0.05$) соответственно. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой в исследованных группах свидетельствует об отсутствии значительных различий между выборками по данному локусу ($P>0.05$).

При генотипировании полиморфного локуса rs1800497 гена DRD2 среди 48 мальчиков и 49 девочек без признаков СДВГ выявлена практически одинаковая частота распределения генотипов. Статистический анализ сравнения частот аллелей и генотипов в этих подгруппах также констатировал отсутствие гендерных значимых различий ($\chi^2<3.8$; $p>0.05$), что позволило нам объединить их в одну группу как «общая» контрольная выборка. При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800497 гена DRD2 в основной группе и подгруппах детей с СДВГ обнаружены значимые различия по сравнению с группой контроля.

В обеих группах детей отмечено значимое увеличение частоты аллеля «С» с одновременным снижением частоты встречаемости аллеля «Т» ($P<0.05$). Частота встречаемости «С» и «Т» аллелей в объединенной группе пациентов составила 60.1 % и 39.9%, в контрольной выборке 72.7% и 27.3% соответственно. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития СДВГ у носителей «Т» аллеля был достоверно в 1.8 раза выше, чем у носителей аллеля «С» ($\chi^2=6.8$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.14–2.7). В целом, наши данные согласуются с предпосылкой, где предполагается что минорный аллель «Т» полиморфизма rs1800497 гена DRD2 ассоциируется со снижением активности дофаминовых рецепторов (неблагоприятный аллель), по сравнению с аллелем «С» и характеризуется меньшей интенсивностью экспрессии гена, что приводит к снижению плотности рецепторов в стриатуме.

Частота распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т составила: 38.3%, 43.6% и 18.1% в основной группе и 53.6 %, 38.1% и 8.2% в контрольной группе. Обнаружено, что частота встречаемости генотипа С/С достоверно выше в группе детей без признаков СДВГ (53.6%), чем у детей с этим признаком (38,3%). Показатель соотношения шансов OR составил <1 ($\chi^2=4.5$;

P=0.03; OR=0.5; 95% CI 0.30–0.95), что делает генотип C/C локуса rs1800497 гена DRD2 маркером пониженного риска развития СДВГ (протективный эффект). В группе пациентов с СДВГ частота гомозиготного генотипа T/T составила 18.1%, что достоверно превышает частоту в контрольной группе, равную 8.2% (P<0.05). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов наличие неблагоприятного генотипа T/T достоверно увеличивало риск развития СДВГ более чем в 2.5 раза ($\chi^2=4.1$; P=0.04; OR=2.5; 95% CI 1.0–6.01). Сравнительный анализ распределения частот сочетаний генотипов C/T+T/T rs1800497 гена DRD2 также констатировал статистически достоверные различия в основной группе и контроля (61.7% и 46.3% соответственно; $\chi^2=4.5$; P=0.03; OR=1.9; 95% CI 1.04–3.31). Генотипы C/T и T/T достоверно ассоциируются с формированием, внешне направленным гиперактивным (более агрессивным) поведением и являются маркером повышенного риска развития СДВГ у детей (функционально неблагоприятные генотипы).

На следующем этапе исследования проводили сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800497 гена DRD2 между подгруппами мальчиков и девочек с признаками СДВГ и контрольной группой (табл. 3). Между подгруппой мальчиков с СДВГ и контрольной выборкой обнаружено статистически значимое различие по частотам аллелей «С» и «Т» (59.8% и 40.1% против 72.7% и 27.3% соответственно; $\chi^2=5.9$; P=0.01; OR=1.8; 95% CI 1.11–2.85) и диким генотипом C/C (36.4% и 53.6% соответственно; $\chi^2=4.8$; P=0.03; OR=0.5; 95% CI 0.26–0.94). Отмечена тенденция повышения частоты встречаемости неблагоприятных генотипов C/T и T/T в подгруппе мальчиков, по сравнению с контрольной группой, которые, однако, не являлись статистически значимыми ($\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=1.4; 95% CI 0.76–2.7 и $\chi^2=2.7$; P=0.1; OR=2.2; 95% CI 0.84–5.87 соответственно), что возможно связано с небольшим объемом выборок.

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма C/T гена DRD2 в подгруппе мальчиков с СДВГ и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Мальчики	Контроль	
Аллель С	79	141	* $\chi^2=5.9$; P=0.01; OR=1.8; 95% CI 1.11–2.85
Аллель Т	53	53	
Генотип C/C	24	52	* $\chi^2=4.8$; P=0.03; OR=0.5; 95% CI 0.26–0.94
Генотип C/T	31	37	$\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=1.4; 95% CI 0.76–2.7
Генотип T/T	11	8	$\chi^2=2.7$; P=0.1; OR=2.2; 95% CI 0.84–5.87
C/T+ T/T	42	45	* $\chi^2=4.7$; P=0.03; OR=2.0; 95% CI 1.06–3.84

Примечание: * – различие статистически достоверное

Выявлено, что и у мальчиков с СДВГ суммарная частота неблагоприятных генотипов C/T+T/T также была достоверно выше, по сравнению с

контролем (63.7% и 46.3% соответственно; $\chi^2=4.7$; $P=0.03$; $OR=2.0$; 95% CI 1.06–3.84). Между подгруппой девочек с СДВГ и группой контроля не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800497 гена DRD2 ($p>0.05$). Но несмотря на это, среди девочек с СДВГ наблюдается тенденция к накоплению генотипов, содержащих неблагоприятный аллель «Т» (С/Т и Т/Т), что также связано с небольшим объемом выборок. Несмотря на отсутствие достоверных различий, обращает на себя внимание тенденция к увеличению частоты гомозиготного генотипа Т/Т у девочек с признаком СДВГ. Так, в данной подгруппе частота Т/Т генотипа составила 21.4% тогда как в контроле – 8.2%. Показатель относительного риска OR для данного генотипа достигал 2.1, указывая на его рисковую значимость ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95% CI 0.69–6.69).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов rs 1800497 гена DRD2 между мальчиками и девочками с признаками СДВГ не обнаружил статистически значимых различий ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$) (табл. 4). Генотипы содержащие неблагоприятный аллель «Т» (С/Т и Т/Т или А1/А2 и А1/А1 генотипы соответственно) являются самостоятельными генетическими маркерами прогнозирования повышенного риска развития СДВГ у детей. Генотип С/С (А2/А2) обладает протективным эффектом в формировании признака данного синдрома.

Таблица 4

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С/Т гена DRD2 в подгруппах мальчиков и девочек

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Мальчики	Девочки	
Аллель С	79	34	$\chi^2<3.8$; $P>0.05$
Аллель Т	53	22	
Генотип С/С	24	12	
Генотип С/Т	31	19	
Генотип Т/Т	11	6	

Таким образом, распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800497 гена DRD2 в изученных выборках, статистически достоверно различается ($\chi^2>3.8$; $P<0.05$), что свидетельствует о наличии патогенетической связи между этим генетическим полиморфизмом и формированием СДВГ у детей. Генотипы содержащие неблагоприятный аллель «Т» (С/Т и Т/Т или А1/А2 и А1/А1 генотипы соответственно) являются самостоятельными генетическими маркерами прогнозирования повышенного риска развития СДВГ у детей. Генотип С/С (А2/А2) обладает протективным эффектом в формировании признака данного синдрома.

Был изучен полиморфизм rs1800955 гена DRD4, рассматриваемый в качестве маркера формирования СДВГ в группе пациентов с данным

диагнозом и в контрольной выборке. В группе пациентов с СДВГ выявлено, что фактическая частота гомозиготного генотипа С/С неожиданно низка и статистически незначимо повышена, по сравнению с теоретическим ($N_{obs}=0.14\%$ и $N_{exp}=0.13\%$ соответственно, $\chi^2=0.04$; $p>0,05$). Наблюдаемое количество гетерозигот С/Т наоборот, достоверно ниже, чем ожидаемое ($N_{obs}=0.45\%$ и $N_{exp}=0.46\%$ соответственно, $\chi^2=0,045$; $p>0,05$). Показатель относительного отклонения ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой оказался отрицательным (дефицит гетерозигот), т.е. $D=-0.02$ (табл. 5). Однако подобный умеренный недостаток С/Т гетерозигот компенсируется избытком С/С гомозигот.

В популяционной выборке дикий генотип С/С характеризовался низкой частотой и его частота согласуется с ожидаемыми (0.11 против 0.12, соответственно; $\chi^2=0.03$; $P>0.05$). Фактическое распределение гетерозиготного генотипа незначительно повышено, по сравнению с теоретическим (0.46 против 0.45 соответственно; $\chi^2=0.03$; $P>0.05$). Относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой оказалось положительным, т.е. уровень наблюдаемой гетерозиготности был больше ожидаемого ($D=+0.02$; умеренный избыток гетерозигот). Наблюдаемое распределение неблагоприятного генотипа Т/Т также достоверно снижено по сравнению с теоретическим (0.43 против 0.42; $\chi^2=0.01$; $P>0.05$).

Таблица 5

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма С/Т гена DRD4 в группах пациентов

Группа	Частота аллелей					Частота распределения генотипов					
	*n	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа n=94	188	68	36.7	120	63.8	13	13,8	42	44,7	39	41.5
	132	41	31.1	91	68.9	7	10.6	27	40.9	32	48.5
а) мальчики, n=66	56	27	48.2	29	51.8	6	21.4	15	53.6	7	25.0
б) девочки, n=28											
Контрольная группа, n=97	194	67	34.5	127	65.5	11	11.3	45	46.4	41	42.3

Примечание: 1) *n – число обследованных хромосом; 2) n – число обследованных лиц

Таким образом, в исследованных группах пациентов и контроля наблюдаемое распределение частот генотипов по данному полиморфизму не отклонялось от РХВ, т.е. соответствовало рассчитанной ожидаемой величине ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

Особое внимание обращает неожиданно выявленная низкая частота дикого генотипа С/С среди пациентов и группы контроля 0.14 и 0.11 (14.0% и 11.0%) соответственно, что, возможно, свидетельствует об особенностях генетической структуры нашего региона по данному локусу. Значение H_{exp} в этих группах составляло 0.45 и 0.46 соответственно, что свидетельствует о достаточно высоком уровне гетерозиготности и, соответственно, генетической изменчивости локуса rs1800955 гена DRD4 в нашей популяции. Гетерозиготность по определенным полиморфизмам является показателем высокой жизнеспособности и хорошей приспособляемости популяции к изменяющимся условиям среды.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800955 гена DRD4 между группой пациентов с СДВГ и контрольной группой не выявил статистически достоверных различий. Частоты генотипов С/С, С/Т и Т/Т составили: 13.8%, 44.7% и 41.5% – в группе пациентов и 11.3%, 46.4% и 42.3% – в группе контроля соответственно. Частоты аллелей 521С и 521Т составили: 36,7% и 63.8% – в основной группе и 34.5% и 65.5% – в группе контроля.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800955 гена DRD4 между подгруппами пациентов с СДВГ и контрольной группой также не были выявлены статистически значимые различия. Частоты генотипов С/С, С/Т и Т/Т в этих подгруппах составили: 10.6%, 40.9% и 48.5% – для мальчиков, 21.4%, 53.6% и 25.0% – для девочек и не отличались от таковых в контрольной группе и между собой. Частоты аллелей 521С и 521Т составили: 31.1% и 68.9% в подгруппе мальчиков и 48.2% и 51.8% в подгруппе девочек (табл. 6).

Таблица 6

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма С/Т гена DRD4 в группах пациентов

Группа	Частота аллелей					Частота распределения генотипов					
	*n	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа n=94	188	68	36.7	120	63.8	13	13,8	42	44,7	39	41.5
а) мальчики n=66	132	41	31.1	91	68.9	7	10.6	27	40.9	32	48.5
б) девочки n=28	56	27	48.2	29	51.8	6	21.4	15	53.6	7	25.0
Контрольная группа =97	194	67	34.5	127	65.5	11	11.3	45	46.4	41	42.3

Примечание: *n – число обследованных хромосом.

Во всех исследуемых группах аллель 521Т являлся преобладающим, его частота колебалась от 51.8% до 68.9% соответственно. При этом самым частым генотипом являлся генотип Т/Т (от 25.0% до 48.5%), а наиболее

редким – генотип С/С (от 10.6% до 21.4%). Необходимо подчеркнуть, что в подгруппе девочек отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости дикого аллеля 521С и снижение частоты встречаемости мутантного аллеля 521Т по сравнению с подгруппой мальчиков (48.2% против 31.1%) и популяционной выборкой (48.2% против 34.5%). Однако во всех случаях различия оказались статистически незначимыми ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$), но в то же время близки к статистически значимому уровню. Соответственно у пациенток частота генотипа мутантного типа Т/Т снижена и близка к статистически значимому, по сравнению с подгруппой мальчиков (25.0% против 48.5%) и группой контроля (25.0% против 42.3%). По частоте встречаемости генотипов также наблюдалось недостоверное увеличение частоты гетерозиготного генотипа С/Т в подгруппе девочек (53.6%), по сравнению с подгруппой мальчиков (40.9%) и группой контроля (46.4%).

Таким образом, в результате проведенного анализа полиморфного варианта rs1800955 гена DRD4 установлено, что данный ДНК-локус самостоятельно не ассоциирован с формированием СДВГ.

Наиболее информативным методом, позволяющим оценить весь кариотип, является стандартный цитогенетический метод исследования (СЦИ). Нами было обследовано 62 ребенка 6–15 лет с клинически диагностированным СДВГ, среди которых было 75,8% (47) мальчиков и 24,2% (15) девочек. Девочки были включены в исследование с целью оценки возможной вовлеченности в цитогенетические варианты при СДВГ не только Y-хромосомы, но и других хромосом – как половых, так и аутосом. Реанжировка обследуемых на основании гендерного признака показала, что количество детей с кариотипом 46,XY, у которых был диагностирован СДВГ, было в 1,6 раза больше ($t=2,32$; $p<0,05$), чем детей без синдрома, тогда как количество детей с кариотипом 46,XX с признаками СДВГ и без таковых статистически достоверно не различалось ($t=1,94$; $p>0,05$). Данный факт дает цитогенетическое основание для подтверждения факта того, что индивидуумы, носящие в кариотипе Y-хромосому, т.е. мальчики, более подвержены развитию СДВГ.

Исследование показало, что среди детей основной группы кариотип без цитогенетически детектируемых изменений половых хромосом встречался в 45,1±7,2% случаев у мальчиков и в 100% случаев у девочек (всего у 69,3±5,8% детей с СДВГ). В группе контроля доля метафаз с кариотипом без изменений половых хромосом у мальчиков составила 85,7±7,6%, а у девочек – 100% (всего у 93,3±3,7% детей). Сравнение данных основной и контрольной групп в целом показало, что у детей с СДВГ доля кариотипа без цитогенетически детектируемых изменений половых хромосом была в 1,3 раза меньше ($t=3,49$; $p<0,05$), чем у детей без клинических признаков синдрома. Отсутствие изменений со стороны половых хромосом у девочек в нашем исследовании может свидетельствовать об отсутствии ассоциации цитогенетических вариаций X-хромосом с СДВГ. Однако в нашем исследовании такой зависимости не было обнаружено, что может быть и

следствием малочисленности девочек, включенных в обследование методом СЦИ.

У детей с СДВГ мы не обнаружили кариотипов со сверхчисленными Y-хромосомами. Однако у 19 из 47 (40,4±7,2%) обследованных мальчиков с СДВГ было выявлено увеличение размера Y-хромосомы. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов риск развития гиперактивного синдрома у пациентов-мальчиков с Yp и Yq+ достоверно выше в 33.9 раза ($\chi^2=22.3$; $P<0.05$; $OR=33.9$; 95% CI 4.31–267.1) по сравнению с мальчиками без хромосомных изменений (без Ypss или Yqss+).

Изменение размеров затрагивало в основном длинное (q) плечо. Известно, что основной массив гетерохроматина (Gh) в Y-хромосоме, за исключением небольших участков в прицентромерной области (p11.1–q11.1), расположен именно в q-плече (локус q12). Изменение размеров q-плеча было отмечено как у детей с СДВГ (38,3±7,1%), так и у субъектов контроля (14,3±7,6%).(рис.- 3).

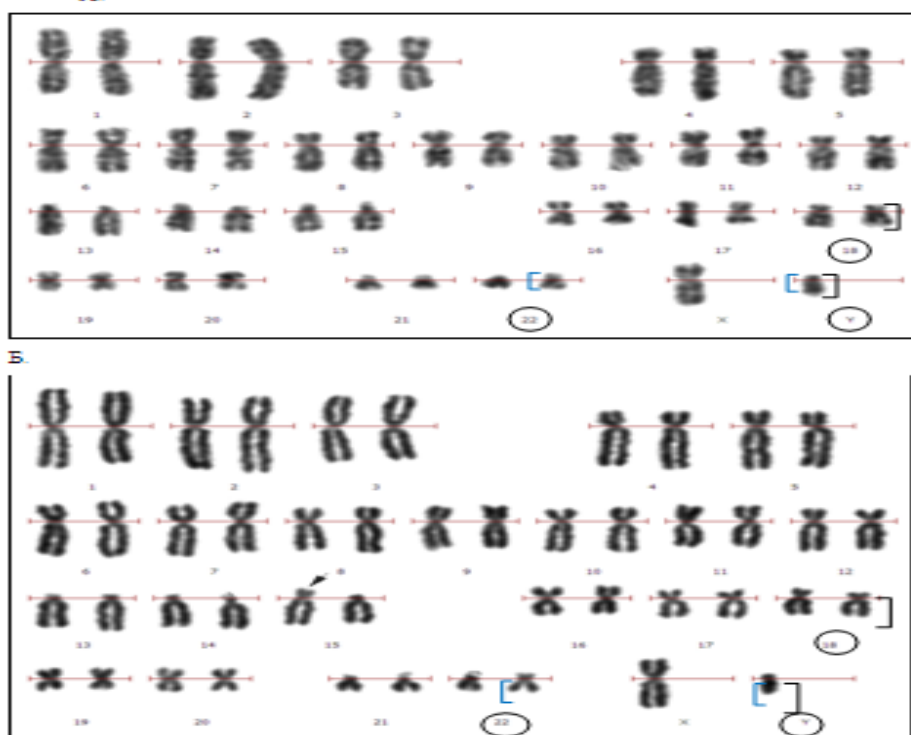


Рис.- 3. Сравнительная оценка длины Y-хромосомы

При этом разница при сравнении данных обеих групп была достоверной ($t=2,31$; $p<0,05$), что подтверждало не случайность данного цитогенетического варианта и его связь с развитием СДВГ. В одном случае (2,1±2,1%) нами было отмечено увеличение короткого (p) плеча.

Это изменение могло произойти как за счет амплификации региона гетерохроматина в p-плече Y-хромосомы (локус p11.1), так и за счет встраивания (инсерции) фрагмента другой хромосомы. В последнем случае перестройка могла затрагивать не только гетерохроматиновую, но и эухроматиновую область. Также не исключен вариант неравномерного транслакационного обмена фрагментами с другими хромосомами. Однако

единичность случая увеличения р-плеча в группе больных говорит о недостоверности данного события, его случайности и отсутствии связи с СДВГ в нашем исследовании. Необходимо отметить, что все выявленные нами случаи увеличения длины Y-хромосомы были полными цитогенетическими вариантами, когда обнаруженные изменения могут быть найдены во всех клетках организма, включая половые. Это говорит о возможности передачи вариантов длины Y-хромосомы, а также связанной с ней предрасположенностью к СДВГ потомству, и, следовательно, предполагает наличие наследственного фактора в развитии синдрома.

ВЫВОДЫ

1. В возникновении и развитии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью имеют значение биологические (66,2%) и социальные (63,2%) факторы риска. Удельный вес и структура факторов риска неоднородна в разные возрастные периоды. Установлена возрастная динамика факторов риска с преобладанием биологических факторов риска в младшем возрасте и с последующим доминированием психологических факторов риска у детей более старшего возраста.

2. Установлено, что во всех возрастных группах чаще болеют мальчики, чем девочки, при этом у большей части детей наблюдается комбинированный тип СДВГ. Гиперактивность чаще встречается у детей 6-9 лет, уменьшаясь в старших возрастных группах СДВГ с преобладанием невнимательности к 15 годам и значительно опережает гиперактивность. Наличие коморбидных расстройств может приводить к утяжелению клинических проявлений СДВГ, ухудшению отдаленного прогноза и снижению эффективности основной терапии по поводу СДВГ. Сопутствующие СДВГ неврологические и эмоциональные расстройства рассматриваются в качестве неблагоприятных прогностических факторов для длительного течения СДВГ.

3. Характерной нейрофизиологической особенностью детей с СДВГ является задержка формирования ЭЭГ, которая проявляется не соответствием возрасту снижение средней частоты заднедоминантного ритма (альфа-ритма), повышение индекса медленноволновой активности, несформированность передне-заднего градиента, недостаточная возрастная редукция количества медленных колебаний, более выраженная и продолжительная реакция на гипервентиляцию.

4. Зафиксированные изменения характеристик вызванных потенциалов P300 ($433,5 \pm 27,13$ мс; $363,71 \pm 15,02$ мс ($p \leq 0,05$)) дают основание говорить о нарушении нейрофизиологических механизмов в виде увеличения времени реакции на значимое событие, снижения активного направленного внимания, процессов дифференцировки, затруднении использования полного объема оперативной памяти у детей с СДВГ.

5. В результате проведенного анализа полиморфного варианта rs1800955 гена DRD4 установлено, что данный ДНК - локус самостоятельно не

ассоциирован с формированием СДВГ. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800497 гена DRD2 в изученных выборках, статистически достоверно различается ($\chi^2 > 3.8$; $P < 0.05$), что свидетельствует о наличии патогенетической связи между этим генетическим полиморфизмом и формированием СДВГ у детей. Генотипы содержащие неблагоприятный аллель «Т» (С/Т и Т/Т или А1/А2 и А1/А1 генотипы соответственно) являются самостоятельными генетическими маркерами прогнозирования повышенного риска развития СДВГ у детей (61.7% и 46.3% соответственно; $\chi^2 = 4.5$; $P = 0.03$; OR=1.9; 95% CI 1.04 - 3.31). Генотип С/С (А2/А2) обладает протективным эффектом в формировании признака данного синдрома ($\chi^2 = 4.5$; $P = 0.03$; OR=0.5; 95% CI 0.30 - 0.95).

6. Увеличение длины q – плеча Y-хромосомы ассоциировано с СДВГ ($\chi^2 = 22.3$; $P < 0.05$; OR=33.9.; 95% CI 4.31-267.1) и может быть одним из факторов формирования и прогноза синдрома и использоваться в диагностике с целью раннего выявления предрасположенности к развитию синдрома и принятия профилактических и коррекционных мер.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

SAIDKHODJAEVA SAIDA NABIEVNA

**CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL AND GENETIC FEATURES OF
ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN CHILDREN**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2018

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3.PhD/Tib310.

The doctoral dissertation was carried out in Tashkent Pediatric Medical Institute.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) is available on website of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on Informational-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyounet.uz).

Scientific advisor: **Madjidova Yakutxon Nabievna**
doctor of medicine, professor

Official opponents: **Shamansurov Shaanvar Shamuratovich**
doctor of medicine, professor

Aslanova Saodat Nabievna
doctor of medicine, professor

Leading organization: **Ivanovo State Medical Academy (Russian Federation)**

The defense will take place «__» _____ 2018 __ at __ __ at the meeting of the Scientific Council 16.07.2013.Tib.19.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: Parkent st., 51, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100007. Phone/fax: (+99871) 2681744), e-mail: info@tipme.uz)

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information-resource centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under № __) (Parkent st., 51, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100007. Phone/fax: (+99871) 2681744).

Abstract of dissertation was issued on «__» _____ 2018.

(protocol of the issue № _____ on «__» _____ 2018.)

H.A. Akilov

Chairman of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

N.N. Ubaydullaeva

Acting as Scientific secretary of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, C.M.S., senior lecturer

B.G. Gafurov

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research. Interpretation clinical-neurophysiological and genetic features in children with ADHD, identifying the risk factors for its development.

The tasks of research are:

identify the most significant risk factors for developing ADHD in children;
describe the feature and structure of clinical and neurological symptoms and comorbid disorders in various forms of ADHD in children;

to study the neurophysiological features of ADHD in children, with the definition of the type of violation of bioelectrical activity of the brain and the importance of P300 cognitive evoked potentials;

to study the role of polymorphisms rs1800955 of the gene DRD4 and rs1800497 of the DRD2 gene in the formation of ADHD in children in Uzbekistan;

to reveal cytogenetic reanimation in a karyotype of children with ADHD.

The object of the research: the paper presents an analysis of the results of observation of clinical-neurological, neurophysiological and genetic studies in 201 children with ADHD aged 6 to 15 years.

The scientific novelty of the research:

new data on the features of attention deficit hyperactivity disorder in children in different age periods have been obtained, and significant biological and social risk factors in the onset of ADHD have been analyzed;

it is shown that male gender, perinatal pathology and high level of psychosocial stress are markers of attention deficit disorder syndrome with hyperactivity in children. A heterogeneous structure of the significance of risk factors was revealed in different age periods, with a predominance of biological risk factors at a younger age, followed by a predominance of psychological risk factors in older children.

the distribution of allele frequencies and genotypes of rs1800497 polymorphism of the DRD2 gene indicates the presence of a pathogenetic connection between this genetic polymorphism and the formation of ADHD in children. Genotypes containing an unfavorable «T» allele (C / T and T / T or A1 / A2 and A1 / A1 genotypes, respectively) are independent genetic markers predicting an increased risk of developing ADHD in children. The genotype of C / C (A2 / A2) has a protective effect in the formation of the sign of this syndrome.

the increase in the length of the Y chromosome is associated with ADHD, may be one of the factors predicting the likelihood of developing the syndrome and used in diagnosis for the purpose of early detection of predisposition to the development of the syndrome and the adoption of preventive measures

Implementation of research results:

data on the characteristics of the main types of ADHD among children of both sexes, the identified biological and social risk factors for the formation of this syndrome can be applied by pediatric services to form groups of children to be surveyed and monitored dynamically.

the results of a comprehensive survey of children with ADHD clarify and supplement the current understanding of the clinical manifestations of this syndrome in different age periods, and the revealed features of the age-related dynamics of attention deficit hyperactivity disorder and associated syndromes are important for increasing the accuracy of diagnosis and an adequate evaluation of the effectiveness of ongoing treatment of patients.

the study of cytogenetic changes in the karyotype will help predict the likelihood of developing the syndrome and be used in diagnostics with the purpose of early detection of predisposition to the development of the syndrome.

Structure and the volume of dissertation. The dissertation is presented on 113 pages consisting of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Саидходжаева С.Н. Современные аспекты синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2014. - № 1-2. - С. 132-137. (14.00.00; №16).

2. Саидходжаева С.Н. Медико-биологические факторы риска в формировании синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей 5-12 лет // Педиатрия. – Ташкент, 2014. - № 3-4. - С. 211-214. (14.00.00; №16).

3. Саидходжаева С.Н., Маджидова Я.Н. Клиническая типология синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Неврология - Ташкент, 2015. - № 3. - С. 17-19. (14.00.00; №4).

4. Саидходжаева С.Н. Анализ клинико-неврологических и нейрофизиологических проявлений синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2016. - № 3. - С. 50-54. (14.00.00; №16).

5. Saidxodjaeva S.N. Headaches in children with ADHD: clinical manifestation and specific progressing // J. European science review. - Vienna, 2016. - №7-8. - P. 132-134. (14.00.00; №19).

6. Saidxodjaeva S.N. Распространенность полиморфного варианта C521T гена DRD4 при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью // Journal of research in health science. - Israel, 2017. - № 2(2). - P. 28-36. (Impact factor 4; №23).

7. Саидходжаева С.Н., Маджидова Е.Н., Бобоев К.Т., Каримов Х.Я. Ассоциация полиморфизма 1800497 гена дофаминавого рецептора второго типа с формированием синдрома дефицита внимания с гиперактивностью // Неврология - Ташкент, 2017. - № 4. - С. 13-16. (14.00.00; №4).

8. Саидходжаева С.Н., Маджидова Я.Н. Нейромедиаторный дисбаланс – как основа развития СДВГ у детей // Неврология - Ташкент, 2017. - № 1(69). - С. 43-45. (14.00.00; №4).

9. Saidxodjaeva S.N. Cytogenetic manifestations of chromosomal rearrangements in karyotypes of children with attention deficit hyperactivity disorder // Journal of research in health science. - Israel, 2018. - № 1 (1). - P. 23-30. (Impact factor 4; №23).

II бўлим (II часть; II part)

10. Саидходжаева С.Н. Критерии диагностики синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей 5-12 лет // Сборник тезисов 7 Съезд педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». - Ташкент, 2014. - С. 88-89.

11. Саидходжаева С.Н. Коморбидные расстройства у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью // National Journal of Neurology. -

Баку, 2015. - № 2(8). - С. 35-38.

12. Саидходжаева С.Н., Маджидова Я.Н. Виды речевых нарушений у детей с СДВГ // Медицина и наука. - Баку, 2015. - С. 35-39.

13. Саидходжаева С.Н., Маджидова Я.Н. Роль перинатальной патологии мозга в развитии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью // Здоровье Узбекистана Неврология / Психиатрия. - Ташкент, 2015. - № 02. - С. 8-11.

14. Saidxodjaeva S.N. Clinical-neurologic and anamnesis symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children // Scientific-practical journal «National Journal of Neurology». - Баку, 2015. - № 1 (7). – С. 61-65.

15. Саидходжаева С.Н. Клинико-психологическая характеристика детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и хроническими тиками // Научная сессия молодых ученых и студентов - 2016 «Медицинские этюды». Тезисы докладов. – Н.Новгород, 2016. - С. 213.

16. Саидходжаева С.Н. Когнитивные вызванные потенциалы 300 в диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей // Всероссийская конференция с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии». – Санкт-Петербург, 2016. - С.102-103.

17. Саидходжаева С.Н. Головные боли у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью // Соғлом она ва бола йилга бағишланган «Педиатрия соҳасида ёш олимлар ютуқлари» республика илмий-амалий анжумани. - Ташкент, 2016. - С.42.

18. Саидходжаева С.Н., Свистунова О.В., Алижанова Д.А. Значение когнитивных вызванных потенциалов мозга P300 в диагностике синдрома дефицита внимания у детей // «Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности». Республика илмий-амалий анжумани. - Ташкент, 2016. - С. 62.

19. Саидходжаева С.Н. Выявление хромосомных изменений в кариотипе детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности // Сборник тезисов республиканской научной конференции современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии. - Ташкент, 2017. - С. 111.

20. Саидходжаева С.Н. Изучение роли полиморфизма rs 1800497 гена DRD2 в формировании СДВГ у детей. // Сборник тезисов 9 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» - Москва, 2017. - С. 103.

21. Саидходжаева С.Н., Усманов С.А., Балаян А.Ю. Особенности головной боли напряжения у детей на фоне синдрома дефицита внимания с гиперактивностью // Неврология - Ташкент, 2016. - № 3(67). - С. 102. (14.00.00; №4)

22. Саидходжаева С.Н., Маджидова Е.Н., Бобоев К.Т., Каримов Х.Я. Анализ связи полиморфизма rs1800497 гена DRD2 в формировании СДВГ у детей узбекской популяции. // 7 Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов. Санкт-Петербург, 2017. – С.292.

23. Саидходжаева С.Н., Маджидова Е.Н. Диагностика синдромом дефицита внимания с гиперактивностью у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – С. 25.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналы тахририятида тахрирдан
ўтказилди (24.05.2018 йил).

Бичими 60x84^{1/16}. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 18.

«ЎзР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.