

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.31.10.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАРОПОВ САНЖАР ҒАЙРАТОВИЧ

**ЮҚОРИ ЛАБ ВА ТАНГЛАЙ ТУҒМА ЁРИҚЛАРИНИНГ
ШАКЛЛАНИШИДА ИММУНОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК
ОМИЛЛАР**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.21 - Стоматология**

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

БУХОРО - 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD)

Шаропов Санжар Ғайратович

Юқори лаб ва танглай туғма ёриқларининг
шаклланишида иммунологик ва молекуляр
генетик омилар

3

Шаропов Санжар Ғайратович

Иммунологические и молекулярно - генетические
факторы в формировании врожденной расщелины
верхней губы и неба

25

Sharopov Sanjar Gayratovich

Immunological and molecular genetic factors
in the formation of congenital cleft lip and palate

47

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ

Lists of published works

51

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.31.10.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАРОПОВ САНЖАР ҒАЙРАТОВИЧ

ЮҚОРИ ЛАБ ВА ТАНГЛАЙ ТУҒМА ЁРИҚЛАРИНИНГ
ШАКЛЛАНИШИДА ИММУНОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК
ОМИЛЛАР

14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.21 - Стоматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО - 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2019.1.PhD/Tib802 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертациянинг автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна биология фанлари доктори, профессор Иноятов Амрилло Шодиевич тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Суяров Акрам Амиркулович тиббиёт фанлари доктори Мамедов Адиль Аскерович тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)
Етакчи ташкилот:	Кубан давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.31.10.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Н.А.Нуралиев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Н.У.Нарзуллаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Қ.Э.Шомуродов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар раиси
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунё популяциядаги туғма нуқсонларнинг даражаси, популяция саломатлик ҳолатининг муҳим белгисидир, «...нуқсонлар ичида юз-жағ соҳаси туғма ёриқлари тез-тез учраши, шунингдек, юқори лаб ва танглайнинг туғма ёриқлари пайдо бўлиш даражаси бўйича биринчи ўринни эгаллаб, турли ҳудудларда янги туғилган чақалоқларда касалликнинг тарқалганлик даражаси йилига 1:1000 дан 1:700 гачани ташкил этади...»¹. Доимий анатомик бузилишлар зарарланган ва у билан боғлиқ аъзолар фаолиятининг бузилишига олиб келади, «...тананинг бир неча қисмлари ривожланишининг уйғунлиги бузилади, кўшма иккиламчи деформациялар пайдо бўлади...»². Болалар руҳий-асаб ҳолати хусусиятлари меъёрдагидан кескин фарқ қилади, чунки организмдаги органик ўзгаришлар астеник синдром ва вегетатив-қон томир дистонияси билан боғлиқ бўлган олдиндан баҳолаб бўлмайдиган невротик реакцияларга олиб келиб, ушбу ҳолат болаларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради. Дунёда юқори лаб ва танглайнинг туғма ёриқлари бўлган болаларнинг тарқалиши, патогенетик жиҳатлари, ташхислаш ҳамда жарроҳлик амалиёти натижасида даволаш усуллари такомиллаштирилмоқда. Касалликнинг иммунологик жиҳатлари мунозарали масалалардан бири ҳисобланиб, иммун тизими параметрларининг ўзгариши жарроҳлик даволаш натижаларига салбий таъсир кўрсатиши, асоратларнинг ривожланишига, иккиламчи инфекциянинг кўшилишига, натижада болаларнинг ҳаёт сифати ва бола тарбия олаётган оила иқтисодий фаровонлигининг пасайишига олиб келади.

Жаҳонда юқори лаб ва танглай туғма ёриқлари шаклланишида иммунологик ва молекуляр-генетик омилларни тадқиқ қилиш самарадорлигини оширишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада лаб ва танглай туғма ёриқлари клиник-анатомик шакллариининг тарқалиши, лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларда иммун жавоби медиаторлари даражасини қиёсий жиҳатдан асослашдан иборат. Лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларда цитокинлар даражаси хейлопластика, уронопластикадан олдин ва кейинги ҳолатини таққослаш, лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болалар, улар ота-оналарида фолат цикли генларининг генотиплари ва полиморф локус аллелларининг тарқалиш хусусиятларини асослаш ва касалланиш даражасини пасайтириш бўйича замонавий ташхислаш ва даволаш тартибини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

¹Ершова О.Ю., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Долгополова Г.В. Опыт использования биодegradуемой мембраны при альвеолопластике у детей с врожденной расщелиной верхней губы, неба и альвеолярного отростка. Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2016; С. 273.

²Персин Л.С. Ортодонтия. Современные методы диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий. Москва. 2007; С.29-34.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болалар орасида иммун тизими касалликларнинг тарқалишини камайтиришда «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларда болалар орасида стоматологик касалликларни ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали юқори лаб ва танлай туғма ёриқлари оқибатида юзага келадиган юз-жағ касалликлари даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ҳамда 2017 йил 29 декабрдаги ПҚ-3440-сон «2018-2022 йилларда болаларда туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш давлат дастури тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда туғма лаб ва танглай ёриқли боланинг туғилиши куйидагини, яъни Европада - 1:500-1000 янги туғилган чақалоқларда, АҚШда - 1:600; Японияда - 1:588, Африкада - 1:2440 нисбатни ташкил қилган (ЖССТ, 2017). Хорижий олимларнинг фикрига кўра, туғма лаб ва танглай ёриқлари учраш даражаси бўйича маълумотлар бир-бирига зиддир (Таалайбеков Н.Т., Ешиев А.М., 2016). Бу минтақада туғма лаб ва танглай ёриқлари учраш даражаси 1000 та туғилган чақалоқлар

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сонли Фармони

орасида 1,1 ни, Байконурда эса 2,1 ни ташкил этган. Россиянинг айрим худудларида танглай туғма ёриқларининг бошқа шунга ўхшаш нуқсонларга нисбатан тарқалиши сақланиб турган, шу билан бирга лаб, танглай ва альвеоляр ўсиқнинг ёриғи билан туғилган беморлар сони 1,5 бараварга пасайган (Шакирова Р.Р., 2011; Серебряков Е.Н. ва ҳаммуал., 2012; Игнатъева О.В., 2015; Ершова О.Ю. ва ҳаммуал., 2016).

Бир қатор муаллифлар фикрига кўра, цитокинлар яллиғланиш жараёнлар ривожланишида, шу жумладан лаб ва танглайнинг туғма ёриқлари бўлган болаларда оғиз шиллиқ қаватида муҳим ўрин тутиши, уларнинг тизимли таркиби эса юзнинг ушбу туғма патологиясининг клиник кўринишларига боғлиқ бўлади (Симбирцев В.А. ва ҳаммуал., 2015). Баъзи цитокинлар суяк тўқимасининг резорбциясига билвосита таъсир кўрсатиши, остеокластлар улғайиши босқичларини бевосита стимуляция қилишидан келиб чиққан ҳолда, турли ёшдаги соғлом болалар ва жарроҳлик реабилитациясининг турли босқичларида бўлган тегишли ёш гуруҳлардаги лаб ва танглай туғма ёриқлари (ЛТТЁ) бўлган болалар периферик қонидаги даражасини баҳолашга эътибор қаратиш зарур.

Сўнгги йилларда Ўзбекистонда соматик, стоматологик касалликлар ва лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болалар туғилиши сонининг кўпайиши кузатилмоқда (Аммануллаев Р.А., 2014; Иноятов А.Ш., 2016; Пўлатова Б.Ж., 2019). Бироқ, юқори лаб ва танглай туғма ёриқларининг шаклланишида иммунологик ва молекуляр-генетик омиллар таъсири ўрганилмаган.

Шу билан бирга генетик омиллар, ушбу патология пайдо бўлиши даражаси, цитокинларнинг организмнинг якка тартибда ривожланиши, физиологик фаолиятлари ва ҳимоя реакцияларини тартибга солувчи пептид молекулалар сифатида таркибий даражаси орасидаги ўзаро алоқа ўрганилмаган. Организмда метаболик жараёнларда фолат цикли генларининг иштироки ушбу генетик тизимларнинг полиморф вариантлари орасида эҳтимол бўлган генетик маркёрларни излашнинг мақсадга мувофиқлигини диссертация тадқиқотини бажаришга тақозо этади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 33 «Юз-жағ соҳасидаги туғма нуқсонларни эрта аниқлаш ҳамда уларни неонатал ва постнатал даврларда комплекс даволаш» (2012-2014 йй.) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Лаб ва танглай туғма ёриқлари шаклланишида иммунологик ва молекуляр-генетик омилларнинг ўрнини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

лаб ва танглай туғма ёриқлари клиник-анатомик шаклларининг тарқалишини баҳолаш;

лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларда иммун жавоб медиаторлари даражасини қиёсий жиҳатдан асослаш;

лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларда цитокин ҳолатини хейлопластика, уронопластикадан олдин ва кейинги ҳолатини таққослаб баҳолаш;

лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болалар ва ота-оналарида фолат цикли генларининг генотурлари ҳамда полиморф локус аллелларининг тарқалганлик даражасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2019 йилларда Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган туғилгандан 6 ёшгача 210 нафар бемор болалар ва уларнинг ота-оналари, назорат гуруҳини шу ёшдаги 60 нафар соғлом болалар ташкил қилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида лаб ва танглай туғма ёриғи бор беморларнинг веноз қонида цитокин ҳолати ва молекуляр-генетик тадқиқотлар кўрсаткичлари миқдорини баҳолаш учун қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, жарроҳлик, иммунологик, молекуляр-генетик, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагидан иборат:

лаб ва танглай туғма ёриқлари мавжуд беморлар оналарида аҳамиятга эга бўлган гаплотиплар аллел полиморфизмининг ўзгарувчанлик даражаси ва фолат цикли генлар мРНК экспрессиясининг хусусиятлари асосланган;

фолат цикли генлари тарқалиши лаб ва танглай туғма ёриқларида аллеллар ва гаплотипик ассоциациялар пайдо бўлиши даражаларининг ўзига хослиги исботланган;

болаларда лаб ва танглай туғма ёриқларида иммун жавоб медиаторларининг (IL-18) олдиндан баҳоловчи қиймати исботланган;

лаб ва танглай туғма ёриғи шаклланишида энг муҳим омилларга асосланиб, юқори лаб ва танглай туғма ёриғи келиб чиқишни, даволаш ва олдини олишни тартиби ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

лаб ва танглай туғма ёриқлари хавфини башоратлаш, ҳомиладорликни режалаштириш босқичида ва биринчи уч ойлигида иммун-генетик таҳлилни қўллаш билан биргаликда даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини ўз вақтида ўтказишга имкон берган;

олинган натижалар асосида назорат гуруҳдагиларни қон зардобидида цитокинлар (IL-2, IL-4, IL-6, IL-18 ва MCP-1) синтезининг ёшга боғлиқлиги баҳоланган;

лаб ва танглай туғма ёриғи бор болаларнинг қон зардобидида цитокинлар (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18 ва МСП-1) даражасининг башоратлаш моҳияти асосланган;

МТНFR C677T генининг полиморфизми лаб ва танглай туғма ёригининг ривожланишига сезиларли ҳисса қўшиши ва ушбу ёриқ ривожланишининг муҳим омилларидан бири эканлиги исботланган;

лаб ва танглай туғма ёриғи шаклланишида аниқланган энг муҳим омилларга асосланиб, юқори лаб ва танглай туғма ёриғи келиб чиқиши, олдини олиш ва даволашни тартиби ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар ва материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик, статистик усуллар асосида юқори лаб ва танглай туғма ёриқлари шаклланишида иммунологик ва молекуляр-генетик омилларининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти лаб ва танглай туғма ёриқлари шаклланиши сабаблари тўғрисида билимларни кенгайтириш, лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болалар организмда иммун жавоб медиаторларидаги ўзгаришларни назарий баҳолаш тизими шакллантирилганлиги, беморлар оналарида аҳамиятга эга бўлган гаплотиплар аллел полиморфизмининг ўзгарувчанлик даражаси ва фолат цикли генлар мРНК экспрессиясининг хусусиятлари баҳолаш тартиби яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти беморлар ота-оналарида касаллик шакли ва гендер хусусиятларига қараб болаларда фолат цикли гени мутацияларининг тарқалишини баҳолаш тартиби ҳамда цитокинлар даражасини ташхисотида иммунологик омилларнинг таъсири, жарроҳликдан кейинги иммун жавоб даражаси ва касалликнинг асоратларини олдиндан ташхислаш ва иккиламчи асоратларнинг олдини олиш амалиётга тавсия этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Юқори лаб ва танглай туғма ёриқларининг шаклланишида иммунологик ва молекуляр-генетик омиллар бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Туғма юқори лаб ва танглай ёриқлари ривожланишида цитокинлар даражасини аниқлашнинг диагностик қиймати» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 1 июндаги 8н-д/129-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома туғма юқори лаб ва танглай ёриқлари ривожланишида цитокинлар даражасини баҳолашда ташхисот қиймати иммунологик омилларнинг таъсири, жарроҳликдан кейинги иммун жавоб даражаси ҳамда касалликнинг асоратларини олдиндан ташхислаш ва иккиламчи асоратларнинг олдини олишни ишлаб чиқиш имконини берган;

«Турли хил омиллар нуқтаи назаридан туғма лаб ва танглай ёриқлари башоратлашни интеграл баҳолаш усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 1 июндаги 8н-д/129-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома турли хил омиллар нуқтаи назаридан туғма лаб ва танглай ёриқларини башоратлашнинг интеграл баҳолаш усули ёрдамида беморларда жарроҳлик амалиётини олиб боришда таъсир қилувчи омилларни инобатга олиш ва асоратларини камайтириш имконини берган;

юқори лаб ва танглай туғма ёриқларининг шаклланишида иммунологик ва молекуляр-генетик омилларни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Бухоро вилояти скрининг марказининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 06 декабрдаги 8н-з/220-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши болалар орасида ногиронликнинг эрта олдини олиш, даволаш самарадорлигини ошириш, лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болалар туғилиши даражасини камайтириш ва уранопластика жарроҳлик амалиёти ўтказилганда шифохонада бўлиш вақтини 22% га, хейлопластика жарроҳлик амалиёти ўтказилгандан кейин эса 29% га камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга

жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Лаб ва танглай ёриқлари иммунобиологик ва молекуляр-генетик муаммоларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида адабиёт шарҳи баён этилган, унда сўнгги йилларда илмий манбаларда нашр қилинган лаб ва танглай туғма ёриқлари тўғрисидаги маълумотлар, ушбу патологияни жарроҳлик усули билан даволашнинг ҳозирги ҳолати, беморларда иммун тизим ҳолати ва болаларда лаб ва танглай туғма ёриқларининг молекуляр-генетик жиҳатлари акс этирилган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган томонлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Лаб ва танглай туғма ёриқлари иммунобиологик ва молекуляр-генетик муаммоларини ташхислаш ҳамда даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида 456 нафар лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болалар текшируви тадқиқот натижалари батафсил келтирилган, ушбу болаларнинг Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази болалар юз-жағ жарроҳлик бўлимидаги 2016-2019 йиллардаги касаллик тарихлари таҳлил қилинган.

Жами туғилгандан 6 ёшгача бўлган 210 нафар болаларнинг клиник-иммунологик ва молекуляр-генетик текшируви ўтказилган, шулардан 55(26,19%) нафар бола юқори лабининг туғма ёриғи билан, 76 нафари танглайнинг туғма ёриғи билан (36,19%) ва 79 нафар бола лаб ва танглай туғма ёриқлари (37,6%) ни ташкил қилди. Туғма ёриқли 86 нафар болада фолат цикли ген полиморфизмининг таҳлили ўтказилган ва уларнинг ота-онаси назорат гуруҳини ташкил қилган. Лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларда ташхис қўйиш, шунингдек патологиянинг оғирлигига қараб реабилитация чоралари муддатлари ва ҳажмларини аниқлаш учун Фролова Л.Е.нинг (1973) клиник-анатомик таснифи қўлланилган. Ёш анамнези бир ёшгача бўлган болалар 74 нафарни, 3 ёшгача бўлган болалар 71 нафарни ва 6 ёшгача бўлган болалар 65 нафарни ташкил қилганини кўрсатган.

Лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган беморларни жарроҳлик йўли билан даволаш тактикаси бир ёшгача бўлган болаларда функционал хейлопластика (60 нафар бола), 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда уранопластикани бажаришдан иборат (68 нафар бола).

Болаларни текширишда қуйидаги тадқиқот усуллари қўлланилган: умумий клиник ҳолатни баҳолаш, жағнинг диагностик моделларини ўрганиш, бош суяги, тиш-жағ тизимининг рентгенологик текшируви. Беморлар эшитиши ва нутқининг функционал ҳолати ҳам ўрганилган. Текширув болалар юз-жағ жарроҳлик бўлимига дастлабки ташрифи пайтида ёки туғруқхоналарда соматик ҳолатини баҳолаш мақсадида маслаҳат беришда, жарроҳлик даволаш учун кўрсатмалар ёки қарши кўрсатма ҳолатлар, ҳамроҳ патологияни тузатиш тактикасини аниқлаш учун болани педиатр ва невропатолог томонидан биргаликда текширув ўтказилган. Асосий эътибор

онанинг акушер-гинекологик, оилавий анамнезини тўплашга, мазкур ҳомиладорлик ва туғруқ жараёнининг ўзига хос хусусиятлари, бола бошидан кечирган касалликларга қаратилган.

Иммун ҳолатини баҳолаш яллиғланишни қўлловчи (IL-2, IL-6, IL-18, MCP-1) ва яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинларнинг зардобдаги таркибини ўрганиш ИФА усули орқали амалга оширилган.

ЗАО «Вектор Бест» (СПб) ишлаб чиқарувчининг тест-тизими қўлланилган. Цитокинлар даражасини аниқлаш бириктирилган йўриқномага асосан амалга оширилган.

Молекуляр-генетик тадқиқот усуллари. ДНК олиш учун материал сифатида билак венасидан олинган 3-5 мл ҳажмдаги антикоагулянт консервантли 15% ли уч калий EDTA (Ethilendianin-tetraaceticacid) веноз қон ишлатилган.

Геном ДНК олиш учун икки босқичли қон ҳужайралари лизис усулидан фойдаланилган. Полимераза занжирли реакцияни (ПЗР) ўтказиш учун 0,1 мкг/мл концентрациядаги ионлардан тозаланган сув билан суюлтирилган ДНК ва 10 пмоль/мкл концентрациядаги тегишли праймерлар олинган. Реакция аралашмаси ва ПЗР шартлари қуйидагича: ионлардан тозаланган сув 4,6 мкл; dNTPs 10х аралашмаси: 2 мМdATP, 2 мМdTTP, 2 мМdGTP, 2 мМdCTP 4 мкл; ПЦР учун 10-бараварли буфер (16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 67 мМТрис-HCl (рН=8,8)) 4 мкл; MgCl₂: 25мМ 4 мкл (2,5 мМ керакли концентрацияда) ёки 2,4 мкл (1.5 мМ керакли концентрацияда); Taq-полимераза 1,33 мкл; матрицали ДНК 4 мкл; праймер F (+) 2,7 мкл; праймер R (-) 2,7 мкл. Реакция 35-40 мкл реакция аралашмасида ўтказилган. Эритиш эгри чизиклари таҳлили билан ПЗР технологияси (Q-PCR HRM) ДНК парчаларини фрагмент-синама мажмуаси флуоресценция даражасидаги ўзгаришларни унинг денатурация ва кейинчалик эритиш эгри чизиклари графигини тузиш босқичида аниқлаш орқали аниқлашга имкон берган. Технология босқичлари: ДНК тегишли кетма-кетлиги амплификацияси; ампликонларнинг олигонуклеотидлар билан гибридизацияси; белгиланган флуорофоралар билан; бир-бирини тўлдирувчи ва қисман тўлдирувчи дуплексларнинг ҳосил бўлиши; дуплекслар денатурацияси; флуоресценцияни аниқлаш, эритиш эгри чизикларини тузиш ва таҳлил қилиш.

Лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган беморларни жарроҳлик даволаш тактикаси функционал хейлопластика ва уранопластикани бажаришдан иборат. Millard D.R. ва Обухова-Тенисон (1976) усули билан хейлопластикани белгилаш ва режалаштириш бир ёшгача бўлган 60 нафар болада бажарилган, у ёриқни бартараф этиш, юқори лаб анатомияси ва фаолиятини тиклашдан иборат. Уранопластика 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган 68 нафар болада амалга оширилган.

Клиник материални статистик қайта ишлаш вариацион статистиканинг стандартлашган усуллари бўйича Microsoft Excel 2003, «STATISTICA'99 Edition» дастурлари ёрдамида ўртача қиймат, ўртача квадрат хатосини

ҳисоблаш орқали амалга оширилган. Асосий статистик мезон сифатида Стьюдентнинг ишончилиги $P < 0,05$ га тенг бўлган t -критерий қўлланилган.

Диссертациянинг «**Лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларнинг клиник-иммунологик таснифи**» деб номланган учинчи бобида Бухоро вилоятида истиқомат қилувчи лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган 210 нафар текширилган боланинг цитокин ҳолатини баҳолаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган болаларда аллергия касалликлар 25 нафар (11,9%), камқонлик 40 нафар (19,0%), ошқозон-ичак тизими касалликлари 25 нафар (11,9%), ЛОР-аъзолари касалликлари 23 нафар (10,9%), тез-тез шамоллаш 30 нафар (14,3%), рахит 24 нафар (11,4%), гипотрофия 19 нафар болаларда (9,0%) ва мажмуавий патология 11,4% ҳолларда учраган.

Соматик касалликлардан ташқари лаб ва танглай туғма ёриқлари бўлган беморларда оғиз ва бурун бўшлиғи орасида парда бўлмаганлиги, танглайнинг калталиги сабабли нутқ бузилишлари қайд этилган, товушларнинг ноаниқ ва нотўғри талаффузи билан очик манқаланиш пайдо бўлиши билан ифодаланган. Нутқ аппарати етишмовчилиги, шунингдек марказий асаб тизимида товушни пайдо бўлиш ва мувофиқлаштириш ишининг ривожланиши ҳам орқада қолган, шунинг учун бундай болалар ушбу нуқсон бўлмаган болаларга нисбатан 1-2 йил кечроқ гапиришни бошлаган.

Текширувдан ўтган болаларнинг оналари асосан 25 ёшдан 35 ёшгача бўлган аёллар эканлиги аниқланган. Текширувдан ўтган болаларнинг оналарида турли хил соматик ва гинекологик касалликлар кузатилган. Ирсий мойиллик 23 нафар аёлда (10,9%) учраган. Лаб ва танглай туғма ёриқли болалари бўлган кўпчилик оналар анамнездан (54,8%) герпес инфекциялар ва цитомегаловирусларга антителалар аниқланган.

Ота-оналар орасида ўтказилган сўровнома натижасида, ўз фарзандидан воз кечиш истаги 95,24% ($n=200$) оналарда пайдо бўлган. Чуқур стресс, ўзини йўқотиб қуйиш, болани ўстириш ва тарбиялашни билмаслик 91,91% ($n=193$) ҳолларда учраган. Узоқ муддат даволаш ота-она психологик муаммосини кучайтирган (40,0%, $n=84$). Уларнинг аксарияти (46,67%, $n=98$) ўзларини айбдор ҳис этиб, безовта бўлган, атрофдагилар томонидан болага нисбатан эътиборидан оғриқли муносабатда бўлган. Кемтигнинг сабабини аниқлаб олиш ўз-ўзини ёки бир бирини айблашга ва оқибатда оиланинг бузилишига сабаб бўлган (2,86%, $n=6$). Маслаҳат ва жарроҳлик муолажаси туфайли оилаларни сақлаб қолишга имконияти юзага келган. Нафақат даволашга сарфланган харажатлар туфайли, балки ота-оналарнинг бири иш фаолиятидан мажбур бўлиб воз кечиши натижасида юзага келган узоқ муддатли моддий муаммолар 7 та ҳолатда (3,33%) аниқланган.

Лаб ва танглай туғма ёриқларида иммун жавоби медиаторларининг даражаси. Болалар гуруҳлари ёшига қараб, 3 та кичик гуруҳларга бўлинган: лаб туғма ёриқли гуруҳда - 1 гуруҳ ($n=55$): 1-кичик гуруҳ - 1 ёшгача, $n=18$; 2-

кичик гуруҳ - 1 ёшдан 3 ёшгача, n=22; 3-кичик гуруҳ - 3 ёшдан 6 ёшгача, n=15. Танглай туғма ёриқли гуруҳда - 2 гуруҳ (n=75): 1-кичик гуруҳ - 1 ёшгача, n=14; 2-кичик гуруҳ - 1 ёшдан 3 ёшгача, n=24; 3- кичик гуруҳ - 3 ёшдан 6 ёшгача, n=37. Лаб ва танглай туғма ёриқли гуруҳда - 3 гуруҳ (n=80): 1-кичик гуруҳ - 1 ёшгача, n=43; 2-кичик гуруҳ - 1 ёшдан 3 ёшгача, n=25; 3-кичик гуруҳ - 3 ёшдан 6 ёшгача, n=12. Соғлом 60 нафар бола ёшига қараб 3 та кичик гуруҳни ташкил этган: 1 ёшгача - 16 нафар бола, 1 ёшдан 3 ёшгача - 20 нафар бола, 3 ёшдан 6 ёшгача - 24 нафар бола.

Турли ёшдаги соғлом болаларда цитокин таркибини ўрганиш постнатал даврда ўхшаш динамикани кўрсатган. Хусусан, эрта ёшдан бошлаб соғлом болаларга нисбатан (0-1 ёш) 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда IL-2 сезиларли ўсиши 3 баравар ($P < 0,01$), IL-4 - 4,2 баравар ($P < 0,001$), IL-6 - 1,37 баравар ($P < 0,05$), IL-18 - 1,52 баравар ($P < 0,5$) кузатилган, ҳолбуки МСР-1 1 ёшгача бўлган болаларга нисбатан паст бўлган ($P < 0,05$). Соғлом болаларда 3-6 ёшга келиб 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болалар гуруҳига нисбатан периферик қонда барча аниқланадиган цитокинлар таркиби пасайганлиги қайд этилган. 1 ёшгача бўлган болаларда ўртача $1,9 \pm 0,18$ пг/мл бўлган IL-2 даражаси 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда 3 баравар кўпайган ва ўртача $5,78 \pm 0,45$ пг/мл ($P < 0,01$) ни ташкил қилган, 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда IL-2 даражаси ўртача $2,7 \pm 0,18$ пг/мл гача пасайган, бу 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 2 баравар кам ($P < 0,05$). Бу эса 1 ёшгача бўлган болаларга нисбатан ишончли равишда кўплиги ($P < 0,05$) исботланган.

Постнатал даврдаги болаларда IL-4 даражаси ўртача $2,18 \pm 0,31$ пг/мл ни ташкил қилган. Ушбу цитокин даражаси 3 ёшгача бўлган болалар гуруҳида ўртача $9,26 \pm 0,82$ пг/мл ни ташкил қилиб, кескин кўтарилди, бу 1 ёшгача бўлган болалардаги кўрсаткичдан 4 баравар кўп ($P < 0,001$). Аммо 6 ёшга келиб IL-4 даражаси $6,58 \pm 0,61$ пг/мл гача пасайди, шу билан бирга 1-гуруҳга нисбатан ($P < 0,01$) юқорилиги аниқланган.

Ёш болаларда IL-6 таркиби ўртача $4,8 \pm 0,43$ пг/мл ташкил қилди. Унинг сезиларли ўзгариши 2-гуруҳ болаларида кузатилган $6,59 \pm 0,63$ пг/мл ($P < 0,05$). 3 ёшдан 6 ёшгача булган болалар гуруҳида пасайишга мойиллик $5,15 \pm 0,5$ пг/мл кузатилган.

1 ёшгача бўлган болаларда IL-18 синтези ўртача $193,5 \pm 13,6$ пг/мл ни ташкил этган. 3 ёшгача бўлган болаларда унинг даражаси 1,5 баравар ошиб ўртача $294,7 \pm 16,7$ пг/мл ни ташкил этган ($P < 0,01$); 6 ёшгача бўлган болаларда эса IL-18 даражаси 2-гуруҳ болаларига нисбатан паст ($P < 0,01$), аммо 1-гуруҳ болалари кўрсаткичлари даражасига мос келади.

Энг юқори моноцитар хемотаксик протеин-1 (МСР-1) даражаси 1 ёшгача бўлган болаларда кузатилган ва ўртача $223,4 \pm 17,1$ пг/мл ни ташкил этган. 2-гуруҳ болаларида ушбу цитокин даражаси анча паст бўлган - $178,4 \pm 15,6$ пг/мл. 6 ёшгача бўлган болаларда МСР-1 даражаси 2-гуруҳ болаларига нисбатан паст бўлган - $148,5 \pm 8,78$ пг/мл ва 1-гуруҳ болаларига нисбатан эса ишончли даражада паст бўлган ($P < 0,05$).

Тадқиқотларнинг кейинги босқичи лаб ва танглай туғма ёриқли бемор болаларда цитокинлар даражасини ўрганишга бағишланган.

IL-2 даражаси лаб ва танглай туғма ёриқли болаларда, шунингдек бир нечта патологияси бўлган болаларда бир ёшгача ишончли даражада юқори бўлган, ўртача $2,8 \pm 0,4$ пг/мл, бу назорат гуруҳига нисбатан 1,47 баравар юқори ($P < 0,05$), танглай туғма ёриқли болаларда эса ушбу цитокин даражаси назорат қийматлари чегарасида бўлган. 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда IL-2 таркиби бўйича маълумотлар таҳлили ёриқнинг турига қараб ушбу цитокиннинг сезиларли даражада ўзгариши кузатилмаганлигини кўрсатди. Агар назорат гуруҳида IL-2 қиймати ўртача $5,78 \pm 0,45$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, юқори лаб туғма ёриқли болаларда бу қиймат ўртача $6,4 \pm 0,6$ пг/мл ни ташкил этган, танглай туғма ёриқли болаларда эса - $4,8 \pm 0,74$ пг/мл ни ташкил этган. Лаб ва танглай туғма ёриғида IL-2 назорат қийматлари чегарасида бўлган - $5,7 \pm 1,14$ пг/мл. 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда IL-2 қийматлари назорат қийматларига нисбатан фарқ қилмади. Лаб туғма ёриқларида юқорига кўтарилиш тенденцияси кузатилган - $3,52 \pm 0,43$ пг/мл, танглай туғма ёриғи ва бошқа ёриқларда эса ушбу цитокин қиймати назорат қийматлари чегарасида бўлган - $2,5 \pm 0,42$ пг/мл ва $2,4 \pm 0,25$ пг/мл.

Тадқиқотларда 1 ёшгача бўлган болалар гуруҳида лаб туғма ёриқларида IL-4 ишончли равишда кўтарилиши кузатилган - $12,7 \pm 1,57$ пг/мл гача. Танглай туғма ёриғи бўлган болаларда бу параметр назорат гуруҳи қийматига нисбатан 7,7 баравар юқори бўлган ($P < 0,001$). Аммо, энг юқори қиймат бир неча хилдаги ёриқларга эга болаларда - $22,6 \pm 2,13$ пг/мл, бу 10 баравар юқорилиги ($P < 0,001$) аниқланган. Лаб туғма ёриқли болаларда 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган гуруҳда IL-4 даражасининг юқори кўтарилиши тенденцияси кузатилган - $11,3 \pm 1,56$ пг/мл гача, танглай туғма ёриғи бўлган болаларда эса ишончли равишда ошган - $13,8 \pm 1,39$ пг/мл гача ($P < 0,05$), бир неча хил ёриғи бўлган болаларда эса IL-4 даражаси бундан ҳам юқори бўлган - $16,7 \pm 1,96$ пг/мл гача ($P < 0,01$). 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда IL-4 даражаси ёриқнинг барча шаклларида ишончли равишда кўтарилган. Лаб туғма ёриқли болаларда IL-4 ўртача $9,5 \pm 0,98$ пг/мл ни ($P < 0,05$) ташкил қилган, танглай туғма ёриғи бўлган болаларда ушбу цитокин даражаси ўртача $8,9 \pm 0,9$ пг/мл ни ташкил қилган ($P < 0,05$). 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда IL-4 юқори қиймати - $14,3 \pm 1,25$ пг/мл гачани лаб ва танглай туғма ёриғида кузатилган болаларда аниқланган.

1 ёшгача бўлган болаларда лаб туғма ёриғида IL-6 даражаси ишончли равишда юқори бўлиб, ўртача $12,8 \pm 1,43$ пг/мл ни ташкил қилган. Танглай туғма ёриқли болаларда бу цитокин даражаси назорат қийматларидан 3 баравар юқори бўлган - $14,3 \pm 1,58$ пг/мл гача ($P < 0,01$). Лаб ва танглай туғма ёриғида эса бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 3,7 баравар юқори бўлган - $17,6 \pm 1,9$ пг/мл ($P < 0,01$). Шунингдек таъкидлаш жойизки, ишончли фарқ лаб ва танглай туғма ёриқли ва лаб туғма ёриғи бўлган болалар гуруҳи қийматларига нисбатан кузатилган ($P < 0,05$). 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган

болаларда туғма ёрикнинг барча турларида IL-6 даражаси назорат гуруҳи қийматлари чегарасида эканлигини кўрсатган. Лаб туғма ёриғи бўлган болаларда ўртача даражаси - $5,84 \pm 0,66$ пг/мл, танглай туғма ёриқли болаларда - $6,97 \pm 0,73$ пг/мл ва бир неча хил патологияси бўлган болаларда - $5,4 \pm 0,57$ пг/мл. 3 ёшдан 6 ёшгача IL-6 таркибидаги ишончли фарқ лаб туғма ёриғи бўлган болаларда - $8,5 \pm 1,03$ пг/мл гача ($P < 0,05$) ва лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларда - $7,8 \pm 1,28$ пг/мл гача ($P < 0,05$).

Тадқиқотларда 1 ёшгача бўлган болалар гуруҳида IL-18 даражаси туғма ёрикнинг барча турларида ишончли даражада юқори эканлиги аниқланган. Лаб туғма ёриғи бўлган болаларда IL-18 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баравар юқори бўлган ($P < 0,05$), танглай туғма ёриғи бўлган болаларда эса бу цитокин назорат гуруҳи қийматларидан 1,75 баравар юқори бўлган ($P < 0,05$). IL-18 нинг энг юқори қиймати лаб ва танглай туғма ёриғида қайд этилган ($P < 0,01$). 1-3 ёш гуруҳи болаларида IL-18 даражасининг юқори қиймати лаб ва танглай туғма ёриғида кузатилган (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилган болаларда IL-18 даражаси кўрсаткичлари (пг/мл)

Гуруҳлар	Ёш гуруҳлари		
	1 ёшгача	1 ёшдан 3 ёшгача	3 ёшдан 6 ёшгача
Назорат гуруҳи	$193,5 \pm 13,6$	$294,7 \pm 16,7$	$217,4 \pm 12,04$
Лаб туғма ёриғи	$263,2 \pm 25,8^*$	$586,3 \pm 52,7^*$	$398,2 \pm 30,5^*$
Танглай туғма ёриғи	$338,4 \pm 37,18^*$	$689,7 \pm 65,2^*$	$421,5 \pm 49,6^*$
Лаб ва танглай туғма ёриғи	$515,3 \pm 50,7^* **$	$1045,3 \pm 86,2^* **$	$799,1 \pm 62,5^* **$

Изоҳ: * - қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли; ** - қийматлар лаб туғма ёриғи ва танглай туғма ёриғи гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05-0,001$)

Танглай туғма ёриғи бўлган болаларда IL-18 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,3 баравар юқори бўлган - $689,7 \pm 65,2$ пг/мл ($P < 0,01$). Лаб туғма кемтиги бўлган болаларда эса IL-18 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2 баравар юқори бўлган - $586,3 \pm 52,7$ пг/мл ($P < 0,01$). 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болалар маълумотлари таҳлили туғма ёрикнинг барча турларида IL-18 нинг юқори даражасини кўрсатган. Лаб туғма ёриғи бўлган болаларда IL-18 даражаси ўртача $398,2 \pm 30,5$ пг/мл ($P < 0,05$), танглай туғма ёриғи бўлган болаларда $421,5 \pm 49,6$ пг/мл ($P < 0,05$), бир неча хилдаги ёриғи бўлган болаларда эса $799,1 \pm 62,5$ пг/мл ни ташкил этган ($P < 0,001$).

Шундай қилиб, IL-18 даражаси лаб ва танглайнинг кесиб ўтувчи туғма ёриғи бўлган болаларда барча ёш гуруҳларида ишончли равишда юқори бўлган. IL-18 даражаси лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларда иммунитет тизимидаги бузилишлар ривожланиши прогностик мезони сифатида тавсия этилади.

Шунингдек, лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларда ёш жиҳатдан МСР-1 даражасини ўрганиш бўйича тадқиқот ўтказилган (2-жадвал).

1 ёшгача бўлган лаб туғма ёриғи бор болаларда МСР-1 даражаси 1,36 баравар юқори бўлган ($P < 0,05$). Танглай туғма ёриғида $426,2 \pm 41,14$ пг/мл гача ошган ($P < 0,01$), учинчи гуруҳда назорат қийматларидан 3 баравар юқори бўлган ($P < 0,001$). Шунингдек таъкидлаш жоизки, лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларда МСР-1 қиймати нафақат назорат гуруҳи, балки лаб туғма ёриғи ($P < 0,01$) ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларга нисбатан ҳам юқори бўлган ($P < 0,05$). Турли хилдаги ёриқларга эга 1 ёшдан 3 ёшгача ва 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда ҳам шу тенденция сақланиб қолган.

2-жадвал

Лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган текширилган болаларда МСР-1 даражаси, пг/мл

Гуруҳлар	Ёш гуруҳлари		
	1 ёшгача	1 ёшдан 3 ёшгача	3 ёшдан 6 ёшгача
Назорат гуруҳи	223,4±17,1	178,4±15,6	148,5±8,78
Лаб туғма ёриғи	305,4±29,8*	213,7±21,3	273,6±25,5*
Танглай туғма ёриғи	426,2±41,1 *	378,5±32,5*	295,8±27,6*
Лаб ва танглай туғма ёриғи	679,1±52,3* **	566,4±49,2* **	367,1±43,8*

Изоҳ: * - қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли; ** - қийматлар лаб туғма ёриғи ва танглай туғма ёриғи гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05-0,001$).

Шундай қилиб, лаб ва танглай туғма ёриқли болаларда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар таркиби ёш динамикаси 1 ёшгача бўлган гуруҳда юқори лаб ва танглай ёриғида IL-4 ва IL-6 даражаси кескин кўтарилган, 3-6 ёшгача бўлган болаларда IL-18 и МСР-1 даражаси кўтарилган, 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда эса IL-18 даражаси кескин кўтарилган. Танглай туғма ёриғи бўлган 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда IL-18 ошишидан иборат ўзгаришларнинг бошқача ҳарактерини кўрсатган. IL-4 даражаси кичик болалар гуруҳида энг юқори бўлган, шу вақтнинг ўзида 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда ва 6 ёшгача бўлган болаларда ушбу цитокин миқдори бир хил бўлган. МСР-1 даражаси барча текширилган бемор болаларда деярли бир хил бўлган. Шу билан бир қаторда IL-6 даражаси кичик ёшдаги болаларда энг юқори бўлган. Соғлом ва танглай туғма ёриғи бор болаларда аниқланган цитокинлар ёшга мансуб ўзгаришларининг турли хусусиятлари ушбу юз-жағ соҳасидаги туғма патология ривожланишида тизимли цитокин профилининг патогенетик муҳимлигидан далолат беради ва болаларда ёшга нисбатан танглай туғма ёриғида цитокинларни қиёсий баҳолашнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларда барча ўрганилган цитокинлар даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли даражада

фарқ қилган. Барча цитокинлар орасида IL-4 цитокинининг таркиби кескин ошган (10 баравар). IL-6 даражаси 1 ёшгача бўлган болаларда, IL-18 даражаси эса 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда энг юқори бўлган. IL-2 эса 6 ёшгача бўлган болаларда биров пасайган ва 1 ёшгача бўлган болаларда энг кўп микдорда бўлган. 3 ёшгача бўлган болаларда максимал қийматга эга бўлган MCP-1 концентрацияси ошган.

Шу билан бир қаторда, аниқланган лаб ва танглай туғма ёриғи бор турли ёшдаги болалар гуруҳларида аниқланган яллиғланишга қарши IL-4 юқори даражаси башоратловчи ноқулай омил сифатида кўриб чиқилиши лозим, чунки IL-4 остеокластлар ҳосил бўлишига тўсқинлик қилиши ва суяк резорбцияси потенциал ингибитори эканлиги маълум.

Диссертациянинг «**Лаб ва танглай туғма ёриғида фолат циклининг молекуляр-генетик хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида лаб ва танглай туғма ёриғи бор болалар ва уларнинг ота-оналарида фолат цикли генлар генотиплари ва полиморф локуслари аллеларининг тақсимланиши бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Қўйилган мақсадга эришиш учун ўзбек популяцияси оилаларида лаб ва танглай туғма ёриғи билан туғилган ва соғлом болалар контингентиде фолат цикли ген аллеллари ва генотиплари тақсимланиши тадқиқоти ўтказилган.

Текширилганларда ўрганилаётган патологиялар синдромсиз шакллари асосида генетик компонент ётганлиги кўрсатилган. Баъзи насл тарихларида наслнинг Менделеев тури кузатилган, аммо аксарият ҳолларда лаб ва танглай туғма ёриғи спорадик пайдо бўлган. Бундан ташқари ушбу касаллик шаклланиши ташқи муҳит омилларига ҳам боғлиқ, шу сабабли нуқсоннинг кўп омилли этиологияси мос келади, чунки генетик омиллар ташқи муҳит омиллари билан ўзаро боғлиқ ҳолда таъсир ўтказадилар. Биргаликда ушбу омилларнинг барчаси лаб ва танглай туғма ёриғи носиндромал шакллари генетик таҳлилини мураккаблаштиради.

Биринчи босқичда лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган 86 нафар бола ва улар ота-онаси MTHFR A1298C ва MTHFR C677T генлар генотипи ва аллелли тақсимланишини аниқлаш учун текширилган ва натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвалдан кўриниб турибдики, MTHFR A1298C аллелли ва генотипик тақсимланиши учратиш даражаси қиёсий таҳлил қилинганда жиддий фарқлар аниқланмаган.

Шунингдек, MTHFR C677T аллелли ва генотипик тақсимланиши учраш даражаси қиёсий таҳлили 4-жадвалда баён қилган.

C аллел тақсимланишида сезиларли фарқлар аниқланган (мос равишда 59,88% ва 77,91%; OR = 0,42; Wald 95% CI: 0.285>0.423>0.63; $\chi^2=18,436$) ва T аллел (мос равишда 40,12% и 22,09%; OR = 2,363; Wald 95% CI: 1.588>2.362>3.515; $\chi^2=18,436$), CC генотипи беморлар ва назорат гуруҳи орасида (мос равишда 41,86% ва 72,67%; OR = 0,27; Wald 95% CI: 0.157>0.271>0.466; $\chi^2=23,203$).

3-жадвал

МТНFR A1298C аллел ва генотипик тақсимланиш даражасининг қиёсий таҳлили

A1298C	Беморлар, n=86	Беморлар, %	Соғлом шахслар, n=172	Соғлом шахслар, %	QR	χ^2	95% CI
A	114	66,28	237	68,90	0,8873 85	0,361	Wald 95% CI: 0.601 >0.887> 1.311
C	58	33,72	107	31,10	1,127		Wald 95% CI: 0.763 >1.127> 1.664
AA	44	51,16	98	56,98	0,7910 59	0,783	Wald 95% CI: 0.471 >0.791> 1.33
AC	26	30,23	41	23,84	1,3845 53	1,22	Wald 95% CI: 0.776 >1.385> 2.469
CC	16	18,60	33	19,19	0,9627 71	0,013	Wald 95% CI: 0.496 >0.963> 1.868

4-жадвал

МТНFR C677T аллел ва генотипик тақсимланиши частотасининг қиёсий таҳлили

C677T	Беморлар, n=86	Беморлар, %	Соғлом шахслар, n=172	Соғлом шахслар, %	OR	χ^2	95% CI
C	103	59,88	268	77,91	0,4233 18	18, 436	Wald 95% CI: 0.285 >0.423> 0.63
T	69	40,12	76	22,09	2,363		Wald 95% CI: 1.588 >2.362> 3.515
CC	36	41,86	125	72,67	0,2707 2	23, 203	Wald 95% CI: 0.157 >0.271> 0.466
CT	31	36,05	18	10,47	4,8222 22	24, 387	Wald 95% CI: 2.499 >4.822> 9.305
TT	19	22,09	29	16,86	1,3983 53	7,405	Wald 95% CI: 1.28 >2.532> 5.009

CT гетерозигота генотиби таҳлил қилинганда беморлар ва назорат гуруҳи орасида учраш даражаси орасида тафовут аниқланган (36,05% ва 10,47% мос равишда; OR = 4,822; Wald 95% CI: 2.499>4.822>9.305; $\chi^2=24,387$).

Бундан ташқари, беморлар гуруҳига нисбатан назорат гуруҳида кам тарқалган ТТ генотиби, ўрганилган полиморфизм учраши даражасида сезиларли фарқ аниқланган (22,09% ва 16,86% мос равишда; OR = 1,398; Wald 95% CI: 1.28 >2.532> 5.009; $\chi^2=7,405$).

Олинган маълумотлар МТНFR С677Т полиморфизми касалликка бўлган мойилликка муҳим ҳисса қўшиб, ушбу патологиянинг ривожланиши учун асосий башоратлаш омилларидан бири ҳисобланади.

Бинобарин, ўзбек популяциясида мос равишда МТНFR 1298 А>С, МТНFR 677 С>Т, МTR 2756 А>G, МTRR 66 А>G генларининг А/А, С/С, А/Г, А/Г генотиплари лаб ва танглай туғма ёриқли болалар туғилишига олиб келадиган потенциал хавfli генлар ҳисобланади. Кейин МТНFR С677Т аллел ва генотипик тақсимланиши учраши даражаси она ва оталарга нисбатан якка тартибда таҳлил қилинган.

Оналар билан таққослаганда СС генотипининг бемор ва оналар назорат гуруҳи орасида тақсимланишида сезиларли фарқлар аниқланган (мос равишда 41,86% ва 60,47%; OR = 0,47; Wald 95% CI: 0.256 >0.471> 0.865; $\chi^2=5,957$). СТ гетерозигот генотиби бемор ва оналар назорат гуруҳида учраш даражаси орасида фарқлар аниқланган (мос равишда 36,05% ва 17,44%; OR = 2,667; Wald 95% CI: 1.312 >2.668> 5.426; $\chi^2=7,592$). Бундан ташқари ТТ генотиби учраш даражаси таҳлил қилинганда, ушбу генотипнинг оналарда учраши болаларга нисбатан фарқли бўлмаган.

Бундан ташқари, бемор ва оталар назорат гуруҳи аллеллари, генотиплари учраши бўйича СТ гетерозигот генотиби тақсимланишида сезиларли фарқлар аниқланган (мос равишда 40,70% ва 18,60%; OR = 3,002; Wald 95% CI:1.502 >3.002> 6.003; $\chi^2=10,062$). Шунингдек, бемор ва оталар назорат гуруҳида ТТ генотиби тақсимланишида учраш даражаси орасида фарқлар аниқланган (мос равишда 2,33% ва 13,95%; OR = 0,146; Wald 95% CI:0.032 >0.147> 0.678; $\chi^2=7,776$).

Шундай қилиб, МТНFR С677Т СС генотиби генининг лаб ва танглай ёриғи бўлган болаларда муҳим ҳимоя генотиби деб хулоса қилинади. СТ генотиби ота-оналар гуруҳи билан таққослаганда муҳим мойиллик генотипидир. Ўз навбатида ТТ генотиби бир хил даражада ҳам болалар, ҳам оналар гуруҳларида учраган, бунда оталар гуруҳи билан таққослаганда ушбу генотип ҳимоя генотиби сифатида баҳоланган.

Диссертациянинг «**Хейлопластика ва уранопластика ўтказилиш динамикасида клиник-иммунологик кўрсаткичлар таҳлили**» деб номланган бешинчи бобида лаб туғма нуқсонини жарроҳлик йўли билан даволаш (хейлопластика) ва танглай туғма ёриғи нуқсонини жарроҳлик усулида даволашдан (уранопластика) сўнг бемор болаларда касаллик кечиши ва уларда цитокинлар миқдорий динамикаси акс эттирилган.

Бир томонлама ёриқда юқори лаб пластикасининг натижалари. Лабнинг тўғри анатомик шакли ва тўлиқ фаолиятини тиклаш учун ёриқ баргараф этилган; юқори лаб узайтирилган; бурун шакли тузатилган. Лаб

пластикасини бажариш учун D.R.Millard усули қўлланилган. Ушбу усул лабнинг тўлиқ ёриқларида бурун олдини шакллантириш йўли билан фарқланган. Чизиқли усулнинг афзаллиги филтрум чегараси билан мос тушадиган чандиқ чизигининг эстетикаси ҳисобланади. Лабнинг тўлиқ ёриғи ва бурун тери-кемирчак бўлими деформацияси ҳамроҳлик қилувчи тўлиқ бўлмаган ёриғида Лимберг ва Обухова усулларининг комбинацияси яхши анатомик ва функционал натижа берган. Хейлопластика усуллари юқори лабни шакллантириш, унинг анатомик параметрларини яратиш, мушакларни миодинамик мувозанат ҳолатида солиштириш, оғиз очиладиган жой юқори аркасини шакллантиришга имкон берган. Бурун тери-кемирчак бўлимини тузатиш 12 - 16 ёшгача қолдирилган.

Икки томонлама туғма ёриқда юқори лаб пластикаси. Икки босқичли даволаш учун ҳар томондан кенг ёриқнинг мавжуд бўлиши, лаб ўрта фрагментининг ривожланмаганлиги (filtrum) ва жағ ораси суягининг олдинга ва пастга қараб силжиши асос бўлган. Босқичма-босқич усул, оралик ва қанот жойлашуви, фрагментларни тўғрилаш, лаб мушагининг миодинамик жойлашган ҳолатда тикланиши таъминланган.

Туғма тўлиқ икки томонлама юқори лаб ёриғи жарроҳлик амалиёти техникаси. Бунинг учун юқори лаб пластикасининг икки босқичли усули қўлланилган, унинг асосида бир нечта усулларнинг элементлари бирлаштирилган. Лаб терисидаги кесмалар Лимберг-Теннисон усули билан бажарилган. Тўлиқ ёриқларда лабнинг ён фрагментида Лимберг ва Обухова усули билан учбурчакли ямоқлар кесиб олинган. Операциянинг биринчи босқичида ёриқ фақат бир томондан ёпилган. Ёриқнинг иккинчи томони 2-2,5 ойдан сўнг ёпилган. Бу усул барча беморларда (100%) яхши эстетик ва функционал натижа олишга имкон берган. Чоклар операциядан кейинги 6-7 кунларда олиб ташланган. Шундан сўнг бола она кўкрагидан эмган.

Натижада 13,1% (n=8) операция қилинган болаларда операциядан кейинги жароҳатларда яллиғланиш жараёнининг ривожланиш аломатлари кузатилган. Чокларнинг қисман очилиши 11,5% (n=7) беморларда, 85,2% болаларда (n=52) 7-8 кунда чоклар олиб ташланган, 95,1% (n=58) беморларда 4-куни грануляция бошланиши кузатилган. Фибрин қатлами 14,7% (n=9) ҳолатларда кузатилган, шиллиқ қават гематомаси 11,5% (n=7) беморларда кузатилган. Муваффақиятли ўтказилган операциядан кейинги парваришдан сўнг 8-10 кунларда жароҳат тери қоплами билан қопланиб, 3 та текширувда бўлган беморларнинг чоклари олиб ташланган, маҳаллий яллиғланиш асоратлари ривожланиши натижасида чокларнинг қисман чиқиб кетиши кузатилган, 16,4% болаларда (n=10) харорат реакцияси 2 кун давомида кузатилган.

Танглай туғма ёриғини жарроҳлик йўли билан даволаш (уранопластика). Жарроҳлик йўли танглай бўйлаб чўзилган бутун ёриқни ёпиб, биринчи босқичда фақат юмшоқ танглай пластикаси ўтказилган, иккинчи босқичда танглайнинг қолган нуксони пластика қилинган; юмшоқ танглай

узайтирилган; томоқ ўрта бўлими торайтирилган. Танглай пластикаси маҳаллий тўқималар билан амалга оширилган, бунда танглай пластиналаридан шиллиқ-суяк усти кўчирилган парчалари ва юмшоқ танглай тўқималаридан фойдаланилган. Танглай пластикаси амалга оширилган (Лимберг усули бўйича). Пластиканинг асрайдиган вариантларида қанотсимон-танглай каналдан нерв-томир тўпламларидан бўшатиш ва чўзиш амалга оширилган. Танглайда суяк кесилмалари қилинмаган. Томоқнинг ўрта бўлими торайтирилган, сўнг қанотсимон-жағ бурмалар бўйлаб шиллиқ қобик тикилган. Пластина орасидаги остеотомия ўтказилмаган. Кичик ёшдаги болаларда (2-3 ёш) суякда ўтказилмасдан бажарилган асрайдиган жарроҳлик усуллари орқали яхши анатомик ва функционал натижаларга эришилган. Операциядан кейин юқори жағга илгари тиш-техник лабораторияда ясалган ҳимоя пластинкаси кийдирилган. Операциядан сўнг яранинг дам олиши учун 10 кунлик сукунат режими тавсия этилган. Ҳар куни 1:5000 нисбатда фурацилиннинг илиқ эритмаси билан оғиз чайилган, овқатланишдан кейин такрорланган. Операциядан кейинги 3-4 кунларда биринчи боғлам амалга оширилган, кейинги боғламлар ҳар 2-3 кунда ўтказилган, тампонлар эса аста-секин олиб ташланган.

Операциядан кейинги 13-15 кунларда ҳимоя пластинкасининг ички юзасига термопластик масса қаватма-қават ётқизилган, у қаттиқ ва юмшоқ танглайнинг орқа бўлимлари тўқималарини юқорига сиқиб чиқарган, чандиқлар силлиқлашиб борган сари ушбу масса қатлами қалинлиги оширилган. Операциядан сўнг бола пластинкани 1,5 ойгача олиб юрган. Уранопластика операциясидан сўнг болаларда баъзи ҳолатларда кузатилган юмшоқ танглай тўқималари гематомаси, шиш, юмшоқ танглай тўқималари оқариши операциядан кейинги 3-4 кунда ўтиб кетган. 6-7 кундан сўнг чокларнинг қисман очилиши, ён томон яра грануляцияси бошланиши, юмшоқ танглай тўқимаси соҳасида фибрин қатламининг пайдо бўлиши, юмшоқ танглай тўқималари гиперемияси тўлиқ ўтган. Кузатилган ҳолатлар 1-3 нафар беморларда, яъни жуда кам ҳолларда кузатилган.

Цитокин статусини баҳолаш учун хейлопластикадан сўнг операциядан кейинги асоратлари бўлмаган 47 нафар бола танланган. Цитокин статусини баҳолаш операциядан олдин ва 10 кундан кейин ўтказилган (5-жадвал).

Танглай туғма ёриғи бор болаларда цитокинлар таркибини ўрганиш натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, 5 та цитокиндан 4 тасида ишонарли тафовут аниқланган, бу эса операциянинг муваффақиятидан ва иммун тизимнинг патологик ҳолатга ижобий таъсиридан далолат.

Уранопластикадан кейин ҳам цитокинлар концентрацияларида юқоридагига ўхшаш ўзгаришлар тенденцияси сақланиб қолган.

**Хейлопластикагача ва ундан кейин болаларда цитокинлар
даражасининг динамикаси, n=47**

Цитокинлар, пг/мл	Операциягача	Операциядан сўнг
IL-2	2,9±0,1	3,7±0,25*
IL-4	17,6±1,2	22,4±1,2*
IL-6	15,2±1,1	16,5±1,1
IL-18	369,2±29,6	482,3±31,7*
MCP-1	432,8±31,2	548,9±36,4*

Изоҳ: * - операциядан кейинги кўрсаткичлар унганча бўлган параметрлардан ишонарли фарқ белгиси.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар бола организмида ўтказилган жарроҳлик муолажалари иммун тизимига амалий жиҳатдан бир хилда ижобий таъсир кўрсатган, 77,9% ҳолатда иммун тизими параметрлари дастлабки маълумотларга нисбатан ишонарли ўзгарганлиги исботланган.

ХУЛОСАЛАР

«Юқори лаб ва танглай туғма ёриқларининг шаклланишида иммунологик ва молекуляр генетик омиллар» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Юз-жағ соҳасидаги туғма нуқсонлар тузилишида лаб ва танглай туғма ёриқлари 19,2% ни ташкил этади. Бухоро вилоятида 618 нафар янги туғилган чақалоқларларга лаб туғма ёриғи бир болага тўғри келди ($\lambda=1,62$). Лаб ва танглай туғма ёриғи бўлган болаларда нуқсон ривожланишининг клиник таркиби: жумладан, 26,19% ни юқори лаб туғма ёриғи, 36,19% ни танглай туғма ёриғи, 38,09% ни лаб ва танглай туғма ёриғи ташкил қилди. Лаб ва танглай туғма ёриғи ва лаб туғма ёриғи ўғил болаларда қиз болаларга нисбатан 2 марта кўп учраганлиги аниқланди.

2. Лаб туғма ёриғи IL-2 (1,5 марта), IL-4 (5,7 марта) ва IL-6 (2,6 марта) миқдори 4 ойликдан 1 ёшгача бўлган даврда максимал бўлган, бу ҳолат IL-18 (2 марта) бўйича 1 ёшдан 3 ёшгача, MCP-1 (1,8 марта) 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда кузатилган. Танглай туғма ёриғида IL-4 (7,6 марта), IL-6 (3 марта) максимал даражаси 4 ойдан 1 ёшгача бўлган болаларда аниқланган. IL-18 (2,3 марта) ва MCP-1 (2,1 марта) миқдори 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болалар гуруҳларида юқори даражада бўлиб, лаб ва танглай туғма ёриғи учун 4 ойдан 1 ёшгача бўлган болалар гуруҳида IL-2 (1,63 марта), IL-4 (10,2 марта), IL-6 (3,6 марта) юқори даражаси хос бўлган. IL-18 (3,6 марта)

максимал даражаси эса 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда кузатилган. МСР-1 даражаси 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда юқори бўлган (3,2 марта).

3. Ўтказилган хейло- ва уранопластикадан сўнг цитокин статуси кўрсаткичларининг ижобий динамикаси қайд этилган, бу эса лаб ва танглай туғма ёриқларининг цитокинлар параметрларига салбий таъсир кўрсатишини исботланган. Жарроҳлик даволаш туғма нуқсонни бартараф қилиб, умумий психологик иқлимни яхшилаган, цитокин статусини меъёрлаштирган. IL-18 лаб ва танглай туғма ёриқли болалар иммун тизимида бузилишлар ривожланишининг прогностик мезони сифатида тавсия этилган.

4. Ўзбек популяциясида МТНFR A1298C гени полиморфизми аллел ва генотипик тақсимланиши учраш даражаси қиёсий таҳлили улар орасида ишонарли тафовутлар йўқлигини кўрсатди. Лаб ва танглай туғма ёриқлари билан туғилиш хавфини келтириб чиқарувчи генотип МТНFR C677T полиморфизмдаги С/Т ҳисобланади.

5. А аллели ва МТНFR A1298C геннинг АА генотиби болалари касал бўлган аёлларда ишончли равишда тез-тез аниқланган. А аллель учун QR кўрсаткичи $P=0.001$ бўлган равишда 2,76 ни ташкил қилди. Юқори лаб ва танглайнинг кесиб ўтувчи туғма кемтигларнинг ривожланишида АА АА - QR=2.64 при $P=0.04$. гомозигот генотипини ташиш ўрни кўрсатилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.31.10.2019.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ШАРОПОВ САНЖАР ГАЙРАТОВИЧ

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНЫ
ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология
14.00.21 - Стоматология**

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

БУХАРА - 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.1.PhD/Tib802

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet”(www.ziynet.uz).

Научные руководители:	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна Профессор, доктор биологических наук
	Иноятв Амрилло Шодиевич доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Суяров Акрам Амиркулович доктор медицинских наук
	Мамедов Адиль Аскерович Профессор, доктор медицинских наук (Российская Федерация)
Ведущая организация:	Кубанский государственный медицинский университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» часов на заседании Научного совета PhD.31.10.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес:200118, г.Бухара, ул. А.Наваи, 1. Тел./факс (99865) 233-00-50, e-mail: bsmi@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___), (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. А.Наваи, 1. Тел./факс (99865) 233-00-50, e-mail: bsmi@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2019 года).

Н.А.Нуралиев

Заместитель председателя Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.У.Нарзуллаев

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

К.Э.Шомуродов

Заместитель председателя Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Частота врожденных пороков развития в популяции является важной характеристикой состояния здоровья населения, «...одним из частых являются поражения челюстно-лицевой области, из них врожденная расщелина верхней губы и неба занимает одно из первых мест по частоте встречаемости, в различных регионах их частота у новорожденных составляет от 1:1000 до 1:700 в год...»¹. Сохраняющиеся анатомические нарушения вызывают нарушение функций, пораженных и сопряженных с ними органов. «...нарушается гармония развития нескольких частей тела, возникают так называемые сочетанные вторичные деформации»². Особенности нервно-психического состояния детей резко отличаются от нормы, т.к. изменения органического характера ведут к непредсказуемым невротическим реакциям, связанным с астеническим синдромом и вегето-сосудистой дистонией организма в целом. Данное состояние ухудшает качество жизни детей. Во всем мире, согласно данным научных исследований, проводятся изучение распространенности, патогенетических аспектов, методов диагностики, оперативного лечения детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба. Часть исследований посвящены генетическим аспектам данной патологии, определение факторов риска формирования и развития данной патологии. Иммунологические аспекты этого заболевания являются одним из дискуссионных, так как изменение параметров иммунной системы отрицательно сказывается на итоги оперативного лечения, развитию осложнений, присоединению вторичной инфекции и как следствие продолжению снижения качества жизни детей и экономического благополучия семьи, где воспитывается ребенок.

В настоящее время в мире проводятся ряд научных работ, направленных на повышение эффективности иммунологических и молекулярно-генетических исследований факторов в формировании врожденных расщелин верхней губы и неба. В связи с этим обоснованно изучение распространенности клинико-анатомических форм врожденных расщелин¹ верхней губы и неба, сравнительная оценка уровня медиаторов иммунного ответа у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба. Особое значение имеют сравнение у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба состояния цитокинов до и после хейлопластики у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба, где оцениваются генотипы генов фолатного цикла и особенности пролиферации аллелей полиморфного локуса у их родителей и детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба.

¹ Ершова О.Ю., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Долгополова Г.В. Опыт использования биodeградируемой мембраны при альвеолопластике у детей с врожденной расщелиной верхней губы, неба и альвеолярного отростка. Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2016; С. 273.

²Персин Л.С. Ортодонтия. Современные методы диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий. Москва. 2007; С.29-34.

В нашей стране в целях коренного совершенствования системы здравоохранения республики для соответствия требованиям мировых стандартов обозначены ряд задач, направленных на снижение уровня различных заболеваний среди детей, «...реализацию комплексных мер, направленных на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения посредством создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»². Решение поставленных задач позволит снизить заболеваемость челюстно-лицевых аномалий в результате осложнений стоматологических заболеваний, повысит качество современных медицинских услуг на новый уровень при диагностике и лечении врожденной расщелины верхней губы и неба у детей, а также совершенствует применение современных технологий в оказании качественных медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №УП-3440 « О государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на период 2018-2022 годы» и в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. По статистике в мире рождение ребенка с расщелиной губы и неба составляет: в Европе - 1 случай на 500-1000 новорожденных; в США - 1:600; в Японии - 1:588, в Африке - 1:2440 (ВОЗ, 2017). По сведениям ученых Казахстана данные по частоте врожденных расщелин верхней губы и неба противоречивые (Таалайбеков Н.Т., Ешиев А.М., 2016). Установлено, что частота врожденных расщелин верхней губы и неба по региону 1,1 на 1000, а в г. Байконур 2,1 на 1000 новорожденных.

В некоторых областях России сохранялось преобладание расщелины неба над другими видами расщелин, при этом в 1,5 раза уменьшилось количество пациентов, рожденных с расщелиной губы, неба и альвеолярного

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

отростка (Шакирова Р.Р, 2011; Серебряков Е.Н, Тупикова Л.Н., 2012; Игнатъева О.В. и соавт., 2015; Ершова О.Ю. и соавт., 2016).

Принимая во внимание то, что неблагоприятные внешне средовые факторы могут провоцировать развитие врожденных пороков развития, нельзя исключить, что рост частоты расщелины верхней губы и неба связаны с увеличением факторов, влияющих на экологическую ситуацию.

По данным ряда авторов, цитокины играют важную роль при развитии воспалительных процессов, в том числе слизистой оболочки полости рта у детей с врожденной расщелиной губы и неба, а их системное содержание весьма зависимо от клинических проявлений данной врожденной патологии лица (Симбирцев В.А. и соавт., 2015). Исходя из того, что некоторые цитокины оказывает опосредованный эффект на резорбцию костной ткани, непосредственно стимулируют этапы созревания остеокластов, интерес представляет изучение уровней их содержания в периферической крови у здоровых детей разного возраста и у детей с врожденной расщелиной губы и неба (ВНГН) соответствующих возрастных групп, находящихся на различных этапах хирургической реабилитации.

В последние годы в Узбекистане отмечается увеличение соматической, стоматологической заболеваемости и рост числа рождения детей с ВРГН (Аммануллаев Р.А., 2014; Иноятлов А.Ш., 2016; Пулатова Б.Ж., 2019). Однако влияние иммунологических и молекулярно-генетических факторов на формирование врожденных расщелин верхней губы и неба не изучено. Между тем, взаимосвязь между генетическими факторами, частотой возникновения данной патологии, уровнем содержания цитокинов как пептидных молекул, регулирующих индивидуальное развитие, физиологические функции и защитные реакции организма, не изучены. Участие генов фолатного цикла в процессах метаболизма в организме указывает на целесообразность поиска возможных генетических маркеров среди полиморфных вариантов данных генетических систем.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, при котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках грантового проекта научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института АДСС 33 «Раннее выявление врожденных дефектов челюстно-лицевой области и их лечение в неонатальном и постнатальном периодах» (2012-2014 гг.).

Цель исследования. Совершенствование оценки роли иммунологических и молекулярно-генетических факторов в формировании врожденной расщелины верхней губы и неба.

Задачи исследования:

оценка распространенности клинико-анатомических форм врожденной расщелины губы и неба;

сравнительное изучение уровня медиаторов иммунного ответа у детей с

врожденной расщелиной губы, неба и их сочетание в сравнительном аспекте;
оценка цитокинового статуса у детей с врожденной расщелиной губы и неба до и после хейлопластики и уронопластики;

изучить особенности распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов генов фолатного цикла у детей с врожденной расщелиной губы и неба и у их родителей.

Объект исследования. 210 больных детей в возрасте от 0 до 6 лет с врожденной расщелиной губы и неба и их родителей на 2016-2019 гг., находившихся на лечении в детском многопрофильном медицинском центре Бухарской области. Контрольную группу составляли 60 практически здоровых детей того же возраста.

Предмет исследования. Венозная кровь, сыворотка крови для количественного определения показателей цитокинового статуса и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследований. Использованы клинические, инструментальные, хирургические, иммунологические, молекулярно-генетические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Оценена степень variability аллельного полиморфизма наиболее значимых гаплотипов и особенность экспрессии мРНК генов фолатного цикла у женщин имевших детей с врожденной расщелиной губы и неба.

В исследовании по распределению генов фолатного цикла установлены характерные особенности частот встречаемости аллелей и гаплотипических ассоциаций при врожденной расщелине губы и неба.

Определена прогностическая значимость медиаторов иммунного ответа (IL-18) при врожденной расщелине губы и неба у детей.

На основе выявленных наиболее значимых факторов формирования врожденной расщелины губы и неба разработаны стратегии прогноза течения, профилактики и лечения врожденной расщелины губы и неба.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

прогнозирование риска развития врожденной расщелины губы и неба с применением иммуно - генетического анализа на этапе планирования и в первом триместре беременности позволил своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

на основе полученных результатов в контрольной группе установлена возрастная зависимость синтеза сывороточных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-18 и MCP-1);

определена прогностическая значимость уровня сывороточных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-18 и MCP-1) при врожденной расщелине губы и неба;

установлено, что полиморфизм гена MTHFR C677T вносит значительный вклад в предрасположенность к развитию врожденной расщелины верхней губы и неба и является одним из существенных факторов

прогноза для развития данной патологии;

на основе выявленных наиболее значимых факторов формирования врожденной расщелины губы и неба разработан алгоритм прогноза течения, профилактики и лечения врожденной расщелины губы и неба.

Достоверность полученных результатов подтверждена соответствием использованных в работе подходов и методов, теоретических сведений полученным результатам методически правильным проведением современных взаимодополняющих клинических, инструментальных, иммунологических методов, молекулярно-генетических исследований достаточным количеством обследованных больных с врожденной расщелиной губы и неба, статистической обработкой полученных данных, подтверждением полученных результатов уполномоченными органами, сопоставлением результатов исследования с результатами зарубежных и отечественных исследователей.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость исследования обусловлена расширением знаний о причинах формирования врожденной расщелины губы и неба, формированием системы теоретических оценок изменений медиаторов иммунного ответа в организме детей с врожденной расщелиной губы и неба впервые, степенью вариабельности аллельного полиморфизма этих генов.

Практическая значимость исследования объясняется методикой распределения мутаций гена фолатного цикла у детей в зависимости от формы патологии и гендерной особенности, у их родителей, а также влиянием иммунологических факторов на диагностику уровня цитокинов, уровня иммунного ответа после оперативного вмешательства и др.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов иммунологических и молекулярно-генетических факторов формирования врожденных расщелин верхней губы и неба:

утверждены методические рекомендации «Диагностическое значение определения уровня цитокинов при развитии врожденных расщелин верхней губы и неба» (Заключение Министерства здравоохранения РУз. № 8н / 129 от 1.06.2019 года). Данная методическая рекомендация дала возможность оценить уровень цитокинов при развитии врожденных расщелин верхней губы и неба, оценить диагностическую ценность воздействия иммунологических факторов, уровень иммунного ответа после операции, а также спрогнозировать осложнения заболевания и разработать профилактику вторичных осложнений;

утверждены методические рекомендации: «Комплексный метод оценки врожденных расщелин верхней губы и неба с точки зрения различных факторов» (Заключение Министерства здравоохранения РУз. № 8н / 129 от 1.06.2019 года). Данные методические рекомендации позволили снизить ВРГН и осложнения, влияющие на ведение хирургической практики у больных с помощью комплексного метода оценки прогноза врожденных

расщелин верхней губы и неба в условиях различных факторов;

Научные результаты, полученные при разработке иммунологических и молекулярно-генетических факторов в формировании врожденных расщелин верхней губы и неба, были внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность Бухарского областного многопрофильного центра, Бухарского перинатального центра, Бухарского скрининг центра, Бухарского многопрофильного детского медицинского центра (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/220 от 6 декабря 2019г.). Внедренные результаты в практическую медицину способствовали раннему предупреждению инвалидизации, повышению эффективности лечения, уменьшению частоты рождаемости детей с ВРГН и сокращению койко-дней при проведении уранопластики на 22%, при проведении хейлопластики на 29%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, 6 журнальных статей, в том числе 4 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели, задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние иммунобиологических и молекулярно-генетических проблем расщелины верхней губы и неба»** изложен обзор литературы, в котором отражены данные опубликованные в научных источниках последних лет о степени встречаемости врожденных расщелин верхней губы и неба, современном состоянии проведения оперативного лечения данной патологии, иммунного статуса у больных и молекулярно-генетических аспектов врожденных расщелин верхней губы и неба у детей.

Во второй главе диссертации «**Объем выполненных работ, дизайн исследования. Материалы и методы**» подробно приведены результаты исследований обследования 456 детей с ВРГН и проанализированы карты этих детей за 2016-2019 гг. на базе отделения детской челюстно-лицевой хирургии Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра.

Всего нами проведено клинико-иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование 210 детей в возрасте от 0 до 6 лет, из них 55 детей с врожденной расщелиной верхней губы - ВРГ (26,19%), 76 детей с врожденной расщелиной неба - ВРН (36,19%) и 79 детей с ВРГН (37,6%). Проведен анализ полиморфизма гена фолатного цикла у 60 детей без врожденных пороков и их родители составили контрольную группу. Для постановки диагноза у детей с ВРГН, а также для определения сроков и объемов реабилитационных мероприятий в зависимости от тяжести патологии использовалась клинико-анатомическая классификация Фроловой Л.Е. (1973г.). Возрастной анамнез показал, что всего детей до 1 года было 74, а детей до 3 лет 71 и до 6 лет 65 детей.

Тактика хирургического лечения пациентов с ВРГН заключалась в выполнении функциональной хейлопластики - в возрасте до 1 года (60 детей) и уранопластики - дети от 3 до 6 лет (68 детей).

При обследовании детей использовались следующие методы исследования: оценка общего клинического статуса, лабораторные методы исследования, изучение диагностических моделей челюсти, рентгенологическое исследование черепа, зубочелюстной системы. Исследовались также функциональное состояние слуха и речи пациентов. Обследование начиналось с совместного осмотра ребенка педиатром и невропатологом во время первичного обращения в отделение детской челюстно-лицевой хирургии или при оказании консультативной помощи в роддомах с целью оценки соматического статуса, определения показаний и противопоказаний к хирургическому лечению и тактике коррекции сопутствующей патологии. Обращалось особое внимание на сбор акушерско-гинекологического анамнеза матери, семейный анамнез, особенности течения данной беременности и родов, перенесенных ребенком заболеваний.

Оценку иммунного статуса проводили изучением сывороточного содержания про- (IL-2, IL-6, IL-18, MCP-1) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов методом ИФА. Тест-система использована производителем ЗАО «Вектор Бест» (СПб). Определение уровня цитокинов проводили согласно прилагаемой инструкции.

Молекулярно-генетические методы исследования. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь из локтевой вены, объемом 3-5 мл с антикоагулянтом/консервантом 15% трикалиевым EDTA (Ethilendianin-tetraaceticacid). Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови. Для проведения полимеразной цепной реакции

(ПЦР) брали ДНК с концентрацией 0,1 мкг/мл, разбавленную деионизованной водой, и соответствующие праймеры с концентрацией 10 пмоль/мкл. Реакционная смесь и условия ПЦР следующие: деионизованная вода - 4,6 мкл; смесь dNTPs 10x: 2 мМdATP, 2 мМdTTP, 2 мМdGTP, 2 мМdCTP - 4 мкл; 10-кратный буфер для ПЦР (16,6 мкМ (NH₄)₂SO₄, 67 мМТрис-НСl (рН=8,8)) - 4 мкл; MgCl₂: 25мМ - 4 мкл (при необходимой концентрации 2,5 мМ) или 2,4 мкл (при необходимой концентрации 1.5 мМ); Taq-полимераза - 1,33 мкл; матричная ДНК - 4 мкл; праймер F(+) - 2,7 мкл; праймер R(-) - 2,7 мкл. Реакцию проводили в 35-40 мкл реакционной смеси. Технология ПЦР с анализом кривых плавления (Q-PCR HRM) дает возможность идентифицировать фрагменты ДНК путем детекции изменений в уровне флуоресценции комплекса фрагмент-проба на этапе его денатурации и последующего построения графика кривой плавления. Технология включает этапы: амплификация искомой последовательности ДНК; гибридизация ампликонов с олигонуклеотидами (пробами); меченными флуорофорами; образование комплементарных и частично комплементарных дуплексов; плавление (денатурация) дуплексов; детекция флуоресценции с последующим построением и анализом кривых плавления. Преимуществом данного подхода является использование специфических флуорофоров, снижающих риск детектирования неспецифических продуктов амплификации, как при использовании интеркалирующих красителей.

Тактика хирургического лечения пациентов с ВРГН заключалась в выполнении функциональной хейлопластики и уранопластики. Разметка и планирование хейлопластики по методу Millard D.R. и Обуховой-Тенисон (1976) проводили 60 детям в возрасте до 1 года, которая направлена на устранение расщелины и восстановление анатомии и функций верхней губы. Уранопластика позволяет достигнуть оптимальные косметические и функциональные результаты, обеспечивает анатомическую целостность и функциональную достаточность небно-глоточного кольца, создает условия для формирования нормального развития речи. Уранопластику проводили 68 детям в возрасте от 3 до 6 лет.

Статистическая обработка клинического материала проводилась по стандартным методам вариационной статистики с вычислением средней величины, среднеквадратической ошибки при помощи пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003, «STATISTICA'99 Edition». В качестве основного статистического критерия использовался *t*-критерий Стьюдента с общепринятой достоверностью $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации «Клинико-иммунологическая характеристика детей с врожденной расщелиной губы и неба» приведены результаты исследований по оценке цитокинового статуса у обследованных 210 детей с различными видами ВРГН, проживающие в Бухарской области.

У детей с ВРГН встречались аллергические заболевания у 25 детей (11,9%), анемии у 40 детей (19,0%), заболевания желудочно-кишечного

тракта у 25 детей (11,9%), заболевания ЛОР-органов у 23 больных (10,9%), частые простудные заболевания у 30 детей (14,3%), рахитическое состояние наблюдалось у 24 пациентов (11,4%), гипертрофия у 19 детей (9,0%) и сочетанная патология встречалась в 11,4 % случаев.

Кроме соматических заболеваний, у больных с ВРГН вследствие отсутствия перегородки между ротовой и носовой полостью и укорочения нёба отмечали расстройства речи, выражающиеся в появлении открытой гнусавости с неясным и неправильным произношением звуков. Недостаточность речевого аппарата сопровождался также запаздыванием развития голосообразовательной координационной работы в центральной нервной системе, поэтому такие дети начинали говорить на 1-2 года позже детей, не имеющих такого дефекта.

Было выявлено, что матери обследованных детей в основном были женщины в возрасте от 25 до 35 лет. У матерей, обследованных детей, наблюдались разные соматические заболевания. Наследственная отягощенность встречалась у 23 женщин (10,9%). Из анамнеза большинства матерей (54,8%), у которых родились дети с ВРГН, были выявлены антитела к герпес инфекции и цитомегаловирусам.

Опрос среди родителей показал, что недоумение, желание отказаться от своего ребенка возникали на первых порах у 95,24 % (n=200) мам. Глубокий стресс усугублялся растерянностью и незнанием, как развивать и воспитывать ребенка у 91,91% (n=193). Многолетнее лечение усугубляли психологические проблемы родителей (40,0% n=84). Многие из них (46,67%, n=98) ощущали чувство вины, тревоги, болезненно реагировали на внимание к внешности малыша со стороны окружающих. Неизбежное выяснение причины дефекта приводило к само- и взаимообвинениям и, в конечном итоге, почти привели к развалу семьи (2,86%, n=6). Благодаря нашей консультации и оперативного лечения удалось сохранить семьи. Долговременные материальные тяготы, вызванные не только затратами на лечение, но и вынужденным отказом одного из супругов от рабочей деятельности были выяснены в 7 случаях (3,33%).

Уровень медиаторов иммунного ответа при ВРГН. Группы детей были разделены на 3 подгруппы в зависимости от возраста. В группе с ВРГ - 1 группа (n=55): 1-я подгруппа - до 1 года, n=18; 2-я подгруппа - от 1 до 3 лет, n=22; 3-я подгруппа - от 3 до 6 лет, n=15. В группе с ВРН - 2 группа (n=75): 1-я подгруппа - до 1 года, n=14; 2-я подгруппа - от 1 до 3 лет, n=24; 3-я подгруппа - от 3 до 6 лет, n=37. В группе с ВРГН - 3 группа (n=80): 1-я подгруппа - до 1 года, n=43; 2-я подгруппа - от 1 до 3 лет, n=25; 3-я подгруппа - от 3 до 6 лет, n=12. Практически здоровые 60 детей составили 3 подгруппы, в зависимости от возраста: до 1 года 16 детей, от 1 до 3 лет 20 детей и от 3 до 6 лет 24 ребенка.

Исследование содержания цитокинов у здоровых детей различного возраста продемонстрировало в целом сходную динамику в постнатальный

период. В частности, относительно здоровых детей самого раннего возраста (0-1 год), у детей в возрасте от 1 года до 3 лет наблюдалось достоверное увеличение содержания IL-2 в 3 раза ($P<0,01$), IL-4 - в 4,2 раза ($P<0,001$), IL-6 - в 1,37 раза ($P<0,05$), IL-18 - в 1,52 раза ($P<0,5$), тогда как сывороточное содержание MCP-1 было достоверно ниже, чем у детей до 1 года ($P<0,05$). К 3-6 годам у здоровых детей было отмечено снижение содержания в периферической крови всех определяемых цитокинов, относительно группы детей в возрасте от 1 до 3 лет. Так, уровень IL-2, который составил в среднем у детей от 0 до 1 года $1,9\pm 0,18$ пг/мл, у детей в возрасте от 1 до 3 лет его уровень повысился в 3 раза, составляя в среднем $5,78\pm 0,45$ пг/мл ($P<0,01$), а у детей в возрасте от 3 до 6 лет, уровень IL-2 снизился до $2,7\pm 0,18$ пг/мл в среднем, что в 2 раза ниже, чем у детей от 1 до 3 лет ($P<0,05$). Но это значение достоверно выше, чем у детей от 0 до 1 года ($P<0,05$).

Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 у детей постнатального периода составил в среднем $2,18\pm 0,31$ пг/мл. Уровень этого цитокина резко повысился в группе детей до 3-х лет, составляя в среднем $9,26\pm 0,82$ пг/мл, что в 4 раза выше значений детей до 1 года ($P<0,001$). Но к 6 годам уровень IL-4 снизился до $6,58\pm 0,61$ пг/мл, однако оставаясь достоверно повышенным относительно 1-й группы ($P<0,01$).

Содержание IL-6 у детей раннего возраста составил в среднем $4,8\pm 0,43$ пг/мл. Достоверное изменение его уровня наблюдалось у детей 2-й группы - $6,59\pm 0,63$ пг/мл ($P<0,05$). У детей в возрастной группе от 3 до 6 лет наблюдалась тенденция к снижению - $5,15\pm 0,5$ пг/мл.

Синтез IL-18 у детей в возрасте от 0 до 1 года составляет в среднем $193,5\pm 13,6$ пг/мл. У детей до 3 лет его уровень повышен в 1,5 раза и составляет в среднем $294,7\pm 16,7$ пг/мл ($P<0,01$), а у детей до 6 лет уровень IL-18 достоверно ниже, чем у детей 2-й группы ($P<0,01$), но почти на уровне значений детей 1-й группы.

Наиболее повышенный уровень моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) наблюдался у детей до 1 года и составил в среднем $223,4\pm 17,1$ пг/мл. У детей 2-й группы уровень данного цитокина был несколько ниже - $178,4\pm 15,6$ пг/мл. У детей до 6 лет уровень MCP-1 был несколько ниже, чем у детей 2-й группы - $148,5\pm 8,78$ пг/мл и достоверно ниже, чем у детей 1-й группы ($P<0,05$).

Следующим этапом исследований было изучение уровня цитокинов у больных детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба.

Уровень IL-2 у детей с ВРГН, а также у детей с сочетанной патологией в возрасте до года был достоверно повышенным, составляя в среднем $2,8\pm 0,4$ пг/мл, что в 1,47 раза выше значений контрольной группы, ($P<0,05$) и $3,1\pm 0,53$ пг/мл ($P<0,05$) соответственно, а у детей с ВРН уровень данного цитокина был в пределах контрольных значений. Анализ данных по содержанию IL-2 у детей в возрасте от 1 года до 3 лет показал, что достоверных изменений данного цитокина в зависимости от вида расщелины

не наблюдалось. Так, если в контрольной группе значение IL-2 составило в среднем $5,78 \pm 0,45$ пг/мл, то у детей с расщелиной верхней губы это значение в среднем было $6,4 \pm 0,6$ пг/мл, а при врожденной расщелине неба - $4,8 \pm 0,74$ пг/мл. При ВРГН уровень IL-2 был в пределах контрольных значений - $5,7 \pm 1,14$ пг/мл. Анализ значений IL-2 у детей в возрасте от 3 до 6 лет, также не выявил особых колебаний относительно контрольных значений. При ВРГ наблюдалась тенденция к повышению - $3,52 \pm 0,43$ пг/мл, а при ВРН и при сочетанной расщелине, значение данного цитокина было в пределах контрольных значений - $2,5 \pm 0,42$ пг/мл и $2,4 \pm 0,25$ пг/мл (соответственно).

В наших исследованиях в группе детей до 1 года при ВРГ наблюдалось достоверное повышение уровня IL-4 - $12,7 \pm 1,57$ пг/мл. У детей с ВРН этот параметр был повышен в 7,7 раза по сравнению с показателем контрольной группы ($16,8 \pm 1,59$ пг/мл) ($P < 0,001$). Но максимальное значения было выявлено у детей с сочетанной формой расщелины - $22,6 \pm 2,13$ пг/мл, что было выше более чем в 10 раза ($P < 0,001$). У детей с ВРГ в возрастной группе от 1 года до 3 лет наблюдалась только тенденция к повышению уровень IL-4 при - $11,3 \pm 1,56$ пг/мл, а у детей с ВРН наблюдалась достоверное повышение - $13,8 \pm 1,39$ пг/мл ($P < 0,05$), у детей с сочетанной патологией уровень IL-4 был еще выше - $16,7 \pm 1,96$ пг/мл ($P < 0,01$). У детей в возрасте от 3 до 6 лет уровень IL-4 был достоверно повышен при всех формах расщелины. Так, у детей с врожденной расщелиной верхней губы уровень IL-4 составил в среднем $9,5 \pm 0,98$ пг/мл ($P < 0,05$), у детей с врожденной расщелиной неба в среднем уровень данного цитокина составил $8,9 \pm 0,9$ пг/мл, ($P < 0,05$). Максимальное значение IL-4 в группе детей в возрасте от 3 до 6 лет наблюдалось при ВРГН - $14,3 \pm 1,25$ пг/мл, ($P < 0,05$).

Уровень IL-6 у детей в возрасте до 1 года при ВРГ достоверно повышен и составил в среднем $12,8 \pm 1,43$ пг/мл. У детей с ВРН уровень этого цитокина в 3 раза был выше контрольных значений - $14,3 \pm 1,58$ пг/мл, ($P < 0,01$). А при ВРГН этот показатель был в 3,7 раза выше значений контрольной группы - $17,6 \pm 1,9$ пг/мл ($P < 0,01$). Необходимо отметить, что достоверное различие наблюдалось в отношении значений группы с ВРГН и группы детей с ВРГ губы ($P < 0,05$). Анализ результатов у детей в возрасте от 1 года до 3 лет показал, что при всех видах врожденной расщелины уровень IL-6 был в пределах значений контрольной группы. Так, у детей с ВРГ в среднем уровень был - $5,84 \pm 0,66$ пг/мл, у детей с ВРН - $6,97 \pm 0,73$ пг/мл и у детей с сочетанной патологией - $5,4 \pm 0,57$ пг/мл. В возрасте от 3 до 6 лет достоверная разница в содержании IL-6 была у детей с ВРГ - $8,5 \pm 1,03$ пг/мл, ($P < 0,05$) и у детей с ВРГН - $7,8 \pm 1,28$ пг/мл, ($P < 0,05$).

В наших исследованиях было выявлено, что в группе детей до 1 года уровень IL-18 достоверно повышено при всех видах врожденной расщелины. Так, у детей с ВРГ уровень IL-18 был в 1,4 раза выше значений контрольной группы ($P < 0,05$), а у детей с ВРН этот цитокин был выше значений контрольной группы в 1,75 раза ($P < 0,05$). Максимальное значение IL-18 было

зафиксировано при ВРГН ($P < 0,01$). Анализ результатов исследования уровня IL-18 у детей в возрастной группе 1-3 года показал, что максимальное значение его наблюдалось при ВРГН (табл. 1).

У детей с ВРН уровень IL-18 был в 2,3 раза выше значений контрольной группы - $689,7 \pm 65,2$ пг/мл, ($P < 0,01$). А у детей с ВРГ содержание IL-18 превышало в 2 раза значение контрольной группы - $586,3 \pm 52,7$ пг/мл, ($P < 0,01$). Анализ данных у детей в возрасте от 3 до 6 лет показал повышенный уровень IL-18 при всех видах врожденной расщелины. Так, у детей с ВРГ уровень IL-18 составил в среднем - $398,2 \pm 30,5$ пг/мл, ($P < 0,05$).

Таблица 1

Уровень IL-18 у обследованных детей (пг/мл)

Группы	Возрастные группы		
	до 1 года	от 1 до 3 лет	от 3 до 6 лет
Контрольная группа	$193,5 \pm 13,6$	$294,7 \pm 16,7$	$217,4 \pm 12,04$
ВРВГ	$263,2 \pm 25,8^*$	$586,3 \pm 52,7^*$	$398,2 \pm 30,5^*$
ВРН	$338,4 \pm 37,18^*$	$689,7 \pm 65,2^*$	$421,5 \pm 49,6^*$
ВРВГиН	$515,3 \pm 50,7^* **$	$1045,3 \pm 86,2^* **$	$799,1 \pm 62,5^* **$

Примечание: * - значения достоверны по отношению к контрольной группе; ** - значения достоверны по отношению к группе ВРГ и ВРН ($P < 0,05-0,001$)

У детей с ВРН он был повышен в 2 раза - $421,5 \pm 49,6$ пг/мл, ($P < 0,05$). А у детей с сочетанной патологией челюстно-лицевой области уровень данного цитокина был повышен в 3,7 раза - $799,1 \pm 62,5$ пг/мл, ($P < 0,001$). Таким образом, уровень IL-18 у детей с ВРГН был достоверно повышенным при всех возрастных группах.

Следовательно, уровень IL-18 рекомендуется прогностическим критерием развития нарушений в системе иммунитета у детей с ВРГН.

Нами было проведено исследование по изучению уровня МСР-1 у детей с ВРГН в возрастном аспекте (табл. 2).

Таблица 2

Уровень МСР-1 у обследованных детей с ВРГН, пг/мл

Группы	Возрастные группы		
	до 1 года	от 1 до 3 лет	от 3 до 6 лет
Контрольная группа	$223,4 \pm 17,1$	$178,4 \pm 15,6$	$148,5 \pm 8,78$
ВРВГ	$305,4 \pm 29,8^*$	$213,7 \pm 21,3$	$273,6 \pm 25,5^*$
ВРН	$426,2 \pm 41,1^*$	$378,5 \pm 32,5^*$	$295,8 \pm 27,6^*$
ВРВГиН	$679,1 \pm 52,3^* **$	$566,4 \pm 49,2^* **$	$367,1 \pm 43,8^*$

Примечание: * - значения достоверны по отношению к контрольной группе; ** - значения достоверны по отношению к группе ВРГ и ВРН ($P < 0,05-0,001$)

У детей до 1 года уровень данного хемокина был повышенным при всех формах расщелины. Так, при ВРГ уровень МСР-1 был повышен в 1,36 раза ($P < 0,05$). При ВРН уровень МСР-1 был еще выше - $426,2 \pm 41,14$ пг/мл, ($P < 0,01$). Однако, при сочетанной патологии, уровень данного цитокина превышал данные контрольной группы в 3 раза, составляя в среднем - $679,1 \pm 52,3$ пг/мл, ($P < 0,001$).

Необходимо отметить, что значение МСР-1 у детей с сочетанной расщелиной было выше не только значений контрольной группы, но и значений детей с расщелиной губы ($P < 0,01$) и расщелиной неба ($P < 0,05$). У детей с различными видами расщелин в возрасте от 1 года до 3-х лет и от 3 до 6 лет наблюдалась та же тенденция.

Таким образом, исследование возрастной динамики содержания про- и противовоспалительных цитокинов у детей с ВРГН показало, что в возрастной группе до 1 года при расщелине верхней губы и неба резко повышены уровни IL-4 и IL-6, а у детей в возрасте 3-6 лет, повышены уровни IL-18 и МСР-1, а у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, уровень IL-18 резко повышен.

Исследование возрастной динамики содержания про- и противовоспалительных цитокинов у детей с ВРН показало несколько иной характер изменений, заключающийся прежде всего в резком увеличении содержания IL-18 у детей в возрастном диапазоне от 1 года до 3 лет. При этом содержание IL-2 соответствовало таковому детей в возрасте от 3 до 6 лет. Уровень IL-4 был максимально повышен у детей самой младшей группы, в то время как у детей в возрасте от 1 до 3 лет и у детей до 6 лет содержание данного цитокина было одинаковым. Уровень МСР-1 был примерно одинаковым у всех обследованных больных детей. Наряду с этим, уровень IL-6 был максимально повышенным у детей раннего возраста.

Различный характер возрастных изменений определяемых сывороточных цитокинов у здоровых детей и детей с ВРН свидетельствует о патогенетической значимости системного цитокинового профиля в развитии данной врожденной патологии челюстно-лицевой области и обуславливает целесообразность сравнительной оценки цитокинов при врожденной расщелине неба относительно возрастной нормы у детей.

Анализ уровня про- и противовоспалительных цитокинов у детей с ВРГН выявил особенности в зависимости от возрастного диапазона

Уровень всех изученных цитокинов значительно отличались от показателей контрольной группы. Из всех изученных цитокинов, наиболее резко было повышено содержание противовоспалительного цитокина IL-4 (в 10 раз). Уровень IL-6 наиболее высоким был у детей до 1 года, а наиболее высокий уровень IL-18 был у детей в возрасте от 3 до 6 лет. Содержание IL-2 было несколько снижено у детей до 6 лет и наиболее повышено у детей до 1 года. Содержание моноцитарного хемотаксического протеина 1 было повышено у всех детей с максимальным значением у детей до 3 лет.

Следует учесть также, что IL-18 играет центральную роль среди многих факторов, стимулирующих чрезмерную остеокластную активность, в связи с чем его более низкий уровень, чем MСP-1, может быть свидетельством существенных нарушений ремоделирования костной ткани при ВРГН у детей различных возрастных групп.

Наряду с этим, установленный нами характерный для ВРГН высокий уровень продукции противовоспалительного IL-4, отмечаемого в различных возрастных группах обследуемых детей, также следует считать прогностически неблагоприятным фактором, поскольку известно, что IL-4 подавляет образование остеокластов и является потенциальным ингибитором костной резорбции.

В четвертой главе диссертации **«Молекулярно-генетические особенности фолатного цикла при врожденной расщелине губы и неба»** приведены результаты исследований по распределению генотипов и аллелей полиморфных локусов генов фолатного цикла у детей с ВРГН и у их родителей.

Было проведено исследование распределения аллелей и генотипов гена фолатного цикла в контингенте детей, рожденных с патологией расщепления верхней губы и неба, и детей рожденных здоровыми в семьях узбекской популяции.

Результаты исследований ВРГН у близнецов и семейных случаев показали, что в основе появления несиндромальных форм лицевой расщелины лежит генетический компонент. В некоторых родословных прослеживается менделеевский тип наследования, но в большинстве случаев ВРГН появляется спорадически. Кроме того, формирование лицевой расщелины, как известно, зависит от факторов внешней среды, следовательно, мультифакториальная этиология порока развития более уместна, так как генетические факторы взаимодействуют с внешнесредовыми. В совокупности все эти факторы усложняют генетический анализ несиндромальных форм ВРГН.

На первом этапе обследовали 86 детей с ВРГН и их родителей на определение генотипов и аллельного распределения генов MTHFR A1298C и MTHFR C677T (табл. 3).

Как видно из таблицы, при сравнительном анализе частоты встречаемости аллельного и генотипического распределения MTHFR A1298C достоверных различий выявлено не было.

В тоже время при сравнительном анализе частоты встречаемости аллельного и генотипического распределения MTHFR C677T выявлены значимые различия в распределении аллеля С (59,88% и 77,91% соответственно; OR = 0,42; Wald 95% CI: 0.285 >0.423> 0.63; $\chi^2=18,436$) и Т аллеля (40,12% и 22,09% соответственно; OR = 2,363; Wald 95% CI: 1.588 >2.362> 3.515; $\chi^2=18,436$), генотипа СС между больными и контрольной группой (41,86% и 72,67% соответственно; OR = 0,27; Wald 95% CI: 0.157

$>0.271 > 0.466$; $\chi^2=23,203$) (табл. 4).

При анализе гетерозиготного генотипа СТ были выявлены различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (36,05% и 10,47% соответственно; OR = 4,822; Wald 95% CI: 2.499 $>4.822 >$ 9.305; $\chi^2=24,387$).

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллельного и генотипического распределения MTHFR A1298C

A1298C	Пациенты n=86	Пациенты, %	Здоровые лица, n=172	Здоровые лица, %	OR	χ^2	95% CI
A	114	66,28	237	68,90	0,8873 85	0,361	Wald 95% CI: 0.601 $>0.887 >$ 1.311
C	58	33,72	107	31,10	1,127		Wald 95% CI: 0.763 $>1.127 >$ 1.664
AA	44	51,16	98	56,98	0,7910 59	0,783	Wald 95% CI: 0.471 $>0.791 >$ 1.33
AC	26	30,23	41	23,84	1,3845 53	1,22	Wald 95% CI: 0.776 $>1.385 >$ 2.469
CC	16	18,60	33	19,19	0,9627 71	0,013	Wald 95% CI: 0.496 $>0.963 >$ 1.868

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллельного и генотипического распределения MTHFR C677T

C677T	Пациенты n=86	Пациенты, %	Здоровые лица, n=172	Здоровые лица, %	OR	χ^2	95% CI
C	103	59,88	268	77,91	0,4233 18	18, 436	Wald 95% CI: 0.285 $>0.423 >$ 0.63
T	69	40,12	76	22,09	2,363		Wald 95% CI: 1.588 $>2.362 >$ 3.515
CC	36	41,86	125	72,67	0,2707 2	23, 203	Wald 95% CI: 0.157 $>0.271 >$ 0.466
CT	31	36,05	18	10,47	4,8222 22	24, 387	Wald 95% CI: 2.499 $>4.822 >$ 9.305
TT	19	22,09	29	16,86	1,3983 53	7,405	Wald 95% CI: 1.28 $>2.532 >$ 5.009

Далее, была обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости генотипа ТТ, исследуемого полиморфизма, который встречался значительно реже в контрольной группе, по сравнению с группой больных (22,09% и 16,86% соответственно; OR = 1,398; Wald 95% CI: 1.28 >2.532> 5.009; $\chi^2=7,405$).

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм МТНFR С677Т вносит значительный вклад в предрасположенность к заболеванию и является одним из существенных факторов прогноза для развития данной патологии.

Следовательно, в узбекской популяции потенциально рисковыми генотипами вызывающие патологию рождения детей связанных с расщеплением губы и неба генов МТНFR 1298 А>С, МТНFR 677 С>Т, МTR 2756 А>G, МTRR 66 А>G являются А/А, С/С, А/Г, А/Г соответственно.

Далее были проанализированы частота встречаемости аллельного и генотипического распределения МТНFR С677Т в сравнении с матерями и с отцами по отдельности.

В сравнении с матерями были выявлены значимые различия в распределении генотипа СС между больными и контрольной группой матерей (41,86% и 60,47% соответственно; OR = 0,47; Wald 95% CI: 0.256 >0.471> 0.865; $\chi^2=5,957$). При анализе гетерозиготного генотипа СТ были выявлены различия между частотой встречаемости у больных детей и контрольной группой матерей (36,05% и 17,44% соответственно; OR = 2,667; Wald 95% CI: 1.312 >2.668> 5.426; $\chi^2=7,592$). Далее, при анализе частоты встречаемости генотипа ТТ разницы между встречаемостью данного генотипа у матерей по сравнению с детьми не выявлено.

Далее при анализе частоты встречаемости аллелей и генотипов между больными и контрольной группой отцов были выявлены значимые различия в распределении гетерозиготного генотипа СТ (40,70% и 18,60% соответственно; OR = 3,002; Wald 95% CI:1.502 >3.002> 6.003; $\chi^2=10,062$). Также были выявлены различия между частотой встречаемости у больных детей и контрольной группой отцов в распределении генотипа ТТ (2,33% и 13,95% соответственно; OR = 0,146; Wald 95% CI:0.032 >0.147> 0.678; $\chi^2=7,776$).

Таким образом, можно сделать вывод, что СС генотип гена МТНFR С677Т является значимым протекторным генотипом у детей с РГ и Н, тогда как генотип СТ значимый предрасполагающий генотип в сравнении с группами родителей. В свою очередь генотип ТТ встречается с равной частотой и в группе детей, и в группе матерей, тогда как по сравнению с группой отцов данный генотип оценивался как протективный.

В пятой главе диссертации «Клинико-иммунологические показатели в динамике проведенных хейло- и уранопластики» отражены материалы по клинической характеристике детей после хирургического лечение ВРГ

(хейлопластика) и ВРН (уранопластика), а также динамика уровня цитокинов у детей с ВРГН до и после проведенного оперативного лечения.

Пластика верхней губы при односторонней расщелине. Для восстановления правильной анатомической формы и полноценной функции губы устраняли расщелину; удлиняли верхнюю губу; исправляли форму носа. Для выполнения пластики губы нами использован метод Милларда. Этот метод различается способом формирования преддверия носа при полных расщелинах губы. Преимуществом линейного метода является эстетичность линии рубца, совпадающей с границей филтрума.

При полной расщелине губы и неполной, сопровождающейся деформацией кожно-хрящевого отдела носа, хороший анатомический и функциональный эффект достигается сочетанием метода Лимберга и Обуховой. Все проведенные методы хейлопластики позволили: сформировать верхнюю губу, создать все ее анатомические параметры, сопоставить мышцы в положении мио-динамического равновесия, сформировать верхний свод преддверия рта. Исправления кожно-хрящевого отдела носа откладывается до 12 - 16 лет.

Пластика верхней губы при врожденной двусторонней расщелине. Выбор метода хейлопластики, проведение ее в один или два этапа зависят от глубины анатомических изменений. Основанием для двухэтапного лечения являются наличие широкой расщелины с каждой стороны, недоразвитие среднего фрагмента губы (*filtrum*) и значительное смещение кпереди и книзу межчелюстной кости. Поэтапный метод обеспечивает постановку перегородки и крыла, сопоставление фрагментов, ушивание в положении миодинамического расположения мышцы губы.

Врожденная полная двусторонняя расщелина верхней губы. Нами был проведен двухэтапный метод пластики верхней губы, в основу которого положены элементы нескольких методов. Разрезы на коже губы был сделан по методу Лимберга-Теннисона, преддверие рта формировали по способу, предложенному группой американских хирургов. При полных расщелинах на боковом фрагменте губы выкраивали треугольные лоскуты по описанной методике Лимберга и Обуховой. На первом этапе операции закрывали расщелину только, с одной стороны. Другую сторону расщелины закрывали через 2-2,5 мес. Эта методика позволила получить хороший эстетический и функциональный результат. Швы снимали на 6-7-е сутки после операции. После снятия швов ребенка можно прикладывать к груди матери и кормить.

Анализ результатов исследования показал, что у 13,1% (n=8) оперированных детей наблюдались признаки развития воспалительного процесса в послеоперационной ране. Частичное расхождение швов наблюдалось у 11,5% (n=7), снятие швов на 7-8 сутки провели у 85,2% детей (n=52), начало грануляции на 4-й день наблюдалось у 95,1% (n=58). Фибриновый налет встречался в 14,7% случаев (n=9), гематома слизистой была у 11,5% (n=7). После рационально проведенного послеоперационного

ухода на 8-10 сутки рана эпителизовалась и были сняты швы у 3 обследованных, в результате развития местных воспалительных осложнений произошло частичное расхождение швов. После прослеживания динамики клинических симптомов, наблюдаемых после операции хейлопластики у больных, было выявлено следующее: температурная реакция у больных была у 16,4% детей (n=10) на протяжении двух дней.

Хирургическое лечение ВРН (уранопластика). Хирургическим путем устраняли основные анатомические нарушения, имеющиеся при расщелине неба: на всем протяжении закрыть расщелину неба, при двухэтапном лечении на первом этапе проводили только пластику мягкого неба, на втором пластику оставшегося дефекта неба; удлинить мягкое небо; сузить средний отдел глотки. Пластику неба осуществляли местными тканями, используя при этом перемещенные слизисто-надкостничные лоскуты с небных пластинок и ткани мягкого неба.

При щадящих вариантах пластики проводили высвобождение и вытягивание сосудисто-нервных пучков из крыловидно-небного канала. Костные рассечения на небе не проводили. Сужение среднего отдела глотки сочетали с последующим ушиванием слизистой оболочки по крыловидно-челюстным складкам. Межпластинчатую остеотомию не проводили. У детей младшего возраста (2-3 лет) лучшие анатомические и функциональные результаты получены щадящими оперативными методами, не сопровождающимися костными вмешательствами. На верхнюю челюсть после операции надевали защитную пластинку, изготовленную заранее в зуботехнической лаборатории. После операции для создания в ране покоя на 10 дней назначали режим молчания. Ежедневно проводили орошение полости рта теплым раствором фурацилина в разведении 1:5000 и повторяли его после каждого приема пищи. На 3-4-й день после операции делали первую перевязку. Следующие перевязки проводили каждые 2-3 дня. Тампоны удаляли постепенно.

На 13-15-й день после операции на внутреннюю поверхность защитной пластинки наслаивали термопластическую массу с таким расчетом, чтобы она отдавливала вверх ткани задних отделов твердого и мягкого неба. По мере разглаживания рубцов толщину слоя этой массы увеличивали. После операции ребенок носил пластинку до 1,5 мес.

У детей после операции уранопластики в некоторых случаях имело место расхождение швов, появлялся фибриновый налет в области тканей мягкого неба, гематома тканей мягкого неба, начало грануляций боковой раны приходилась на 6-7-е сутки после уранопластики.

На 3-4-е сутки после операции отек спадал, проходила гиперемия и бледность тканей мягкого неба.

Для оценки цитокинового статуса, выбраны 47 детей без послеоперационных осложнений после хейлопластики. Оценку цитокинового статуса проводили до операции и через 10 дней после операции (табл. 5).

Сравнительная оценка результатов исследования цитокинов в динамике хирургической операции показал, что оперативное вмешательство являясь стрессом для организма отвечает повышенным синтезом ряда цитокинов, способствуя прогрессированию воспаления.

Таблица 5

Динамика уровня цитокинов у детей до и после хейлопластики, n=47

Цитокины, пг/мл	До операции	После операции
IL-2	2,9±0,1	3,7±0,25*
IL-4	17,6±1,2	22,4±1,2*
IL-6	15,2±1,1	16,5±1,1
IL-18	369,2±29,6	482,3±31,7*
MCP-1	432,8±31,2	548,9±36,4*

Примечание: * - значения достоверны по отношению к показателям до операции (P<0,05-0,001)

Проведенное оперативное вмешательство в виде уранопластики у детей с ВРН оказала влияние и на содержание изученных цитокинов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что организм ребенка не однозначно реагирует на проводимые оперативные мероприятия, у 77,9% детей, изученные параметры иммунной системы несколько изменились относительно исходных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований в диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Иммунологические и молекулярно - генетические факторы в формировании врожденной расщелины верхней губы и неба» могут быть сделаны следующие выводы:

1. В структуре врожденных пороков челюстно-лицевой области ВРГН регистрируется в 19,2% случаев. В Бухарской области на 618 новорождённых приходится 1 случай рождения ребенка с ВРГ ($\lambda=1,62$). У детей с ВРГН установлена клиническая структура порока развития: 26,19% составила врожденная расщелина верхней губы, 36,19% - врожденная расщелина неба, 38,09% врожденная расщелина верхней губы и неба. Врожденная расщелина губы и неба и врожденная расщелина губы встречалась в 2 раза чаще у мальчиков, чем у девочек.

2. У детей с врожденной расщелиной губы уровень IL-2 (1,5 раза), IL-4 (в 5,7 раза) и IL-6 (в 2,6 раза) был максимальным в возрасте от 4 мес до 1 года, а содержание IL-18 (в 2 раза) у детей 1-3 лет, MCP-1 (в 1,8 раза) - у детей 3-6 лет. При врожденной расщелине неба максимальное значение IL-4 (в 7,6 раза), IL-6 (в 3 раза) наблюдалось у детей от 4 мес до 1 года. Уровень IL-18 (в 2,3 раза) и MCP-1 (в 2,1 раза) был максимальным в группе детей 1-3года. Для ВРГН характерно повышенное содержание IL-2 (в 1,63 раза), IL-4

(в 10,2 раза), IL-6 (в 3,6 раза) в группе детей в возрасте от 4 мес до 1 года. Максимальное значение IL-18 (в 3,6 раза) было у детей 3-6 лет. Уровень МСР-1 был повышенным (в 3,2 раза) у детей в 1-3 года.

3. После проведенной хейлопластики и уранопластики отмечали положительную динамику показателей цитокинового статуса, что доказывает факт отрицательного влияния ВРГН на параметры цитокинового ряда. Оперативное лечение устраняет врожденный дефект, улучшая общий психологический климат, а также нормализует параметры цитокинового статуса. IL-18 рекомендуется как прогностический критерий развития нарушений в иммунной системе у детей с ВРГН.

4. В узбекской популяции при сравнительном анализе частоты встречаемости аллельного и генотипического распределения полиморфизма гена MTHFR A1298C достоверных различий выявлено не было. Генотипом, вызывающим риск рождения детей с расщелиной верхней губы и неба в полиморфизме MTHFR C677T, является С/Т.

5. Аллель А и генотип АА гена MTHFR A1298C достоверно чаще выявлялись среди матерей больных детей. Показатель OR для аллели А составил 2,76 при $P=0.001$, генотип АА - $OR=2.64$ при $P=0.04$. Показана роль носителя гомозиготного генотипа.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES PhD. 31.10.2019.Tib.93.01
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

SHAROPOV SANJAR GAYRATOVICH

**IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC FACTORS IN THE
FORMATION OF CONGENITAL CLEFT LIP AND PALATE**

**14.00.36 - Allergology and immunology
14.00.21 - Dentistry**

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

BUKHARA - 2019

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2019.1.PhD/Tib802.

The dissertation has been prepared in the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council www.bsmi.uz and informative-educational portal «ZiyoNet» www.ziyo.net.

Scientific leader: **Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna**
Doctor of biological sciences, professor

Inoyatov Amrillo Shodievich
Doctor of medical sciences

Official opponents: **Suyarov Akram Amirkulovich**
Doctor of medical sciences

Mamedov Adil Askerovich
Doctor of medical sciences, professor
(Russian Federation)

Lead organization: **Kuban state medical university**
(Russian Federation)

Defense will take place on «___» _____ 2019 at _____ at the meeting of Scientific Council PhD.31.10.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number №___). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Navoiy str. 1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2019 year
(mailing report № ___ on «___» _____ 2019 year)

N.A.Nuraliyev

Deputy chairman of the Scientific council for award degrees, doctor of medical sciences, professor

N.U.Narzullaev

Scientific secretary of the Scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences

K.E.Shomurodov

Deputy chairman of the Scientific seminar at the Scientific council for the award of academic degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to evaluate the role of immunological and molecular genetic factors in the formation of congenital cleft lip and palate.

The objects of the research work 210 sick children aged 0 to 6 years with congenital cleft lip and palate and their parents. The control group consisted of 60 practically healthy children of the same age.

Scientific novelty of the research work is based on the following:

The degree of variability of allelic polymorphism of the most significant haplotypes and the peculiarity of mRNA expression of folate cycle genes in women who had children with congenital cleft lip and palate were evaluated.

The study on the distribution of folate cycle genes established the characteristic features of the frequency of alleles and haplotype associations in congenital cleft lip and palate.

The prognostic value of mediators of the immune response (IL-18) was determined for congenital cleft lip and palate in children.

Based on the identified most significant factors in the formation of congenital cleft lip and palate, strategies have been developed for predicting the course, prevention and treatment of congenital cleft lip and palate.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results of immunological and molecular genetic factors in the formation of congenital clefts of the upper lip and palate:

methodological recommendations were approved: "The diagnostic value of determining the level of cytokines in the development of congenital clefts of the upper lip and palate" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/129 of June 1, 2019). This methodical recommendation made it possible to assess the level of cytokines in the development of congenital clefts of the upper lip and palate, to evaluate the diagnostic value of the impact of immunological factors, the level of the immune response after surgery, as well as to predict complications of the disease and to develop prophylaxis of secondary complications;

Methodological recommendations were approved: "A comprehensive method for assessing congenital clefts of the upper lip and palate from the point of view of various factors" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/129 of June 1, 2019). These guidelines made it possible to reduce HRV and complications that affect the management of surgical practice in patients using a comprehensive method for assessing the prognosis of congenital clefts of the upper lip and palate under various factors;

The scientific results obtained in the development of immunological and molecular genetic factors in the formation of congenital clefts of the upper lip and palate were introduced into the practical healthcare of the republic, including the practical activities of the Bukhara regional multidisciplinary center, Bukhara perinatal center, Bukhara screening center, Bukhara multidisciplinary children medical center (conclusion of the Ministry of Health 8H-3/220 of December 6, 2019). The implemented results in practical medicine contributed to the early

prevention of disability, increasing the effectiveness of treatment, reducing the birth rate of children with ADH and reducing bed days when conducting uranoplasty by 22%, while conducting cheiloplasty by 29%.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, practical advice, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙҲАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Якубов Ш.Н., Исмаилов А.Х., Халматова Г.И. Эпидемиологический анализ частоты врожденных пороков развития челюстно-лицевой области в условиях Бухарской и Навоийской регионах. // Стоматология. - Тошкент, 2011(45-46). - № 1-2. - 7-9 б. (14.00.00; №12)

2. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А. Полиморфизм с677г гена метилентетрагидрофолатредуктазы при врожденной ращелине губы и неба. // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Тошкент, 2018. - №4. - 13-15 б. (14.00.00; №3)

3. Шаропов С.Г., Мусаходжаева Д.А., Иноятлов А.Ш. Анализ современных взглядов на факторы риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области // Тиббиетда янги кун. - Бухоро, 2019. - №2(26). - 325-329 б. (14.00.00; №22)

4. Sharopov S.G., Inoyatov A.Sh. Integral characteristics of the forecast of development of a congenital cleft lip and palate in the context of the risk factors of different nature // European journal of pharmaceutical and medical research, EJPMR. 2019. - № 6(12). -P.76-78. Impact Factor: 6.222.

5. Musakhodjaeva D.A., Sharopov S.G. Cytokine profile in children with congenital cleft lip and palate // European journal of pharmaceutical and medical research, EJPMR, 2019. - №6(12). - P.335-339. Impact Factor: 6.222.

6. Шаропов С.Г., Мусаходжаева Д.А. Цитокиновый профиль в возрастном аспекте у практически здоровых детей // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Тошкент, 2019. - №6. - 100-103 б. (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; II part)

7. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А., Пулатова Б.Ж., Кодиров Р. Ҳомиладор аёлларнинг ҳар хил табиатдаги хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда лаб ва танглай кемтиги ривожланиши ҳақида башоратлаш // Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома Ўз.Р. 11.09.2019 й., DGU 07076

8. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А. Туғма юқори лаб ва танглай ёриқлари ривожланишида цитокинлар даражасини аниқлашнинг диагностик қиймати // Услубий тавсиянома. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги хулосаси., 20.05.2019 й., №8н-р/194.

9. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А. Турли хил омиллар нуқтаи назаридан туғма лаб ва танглай ёриқлари башоратлашни интеграл

баҳолаш усули // Услубий тавсиянома. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги хулосаси., 20.05.2019 й., №8н-р/195.

10. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Якубов Ш.Н., Исмаилов А.Х., Халматова Г.И. Эпидемиологическая характеристика распространения врожденных пороков развития в Бухарской области // Стоматология. - Тошкент, 2011(47-48). -№ 3-4. -7-9 б.

11. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Замонова Г.Ш. Выявление причин рождения детей с расщелиной губы и неба у женщин, проживающих в Бухарской и Наваинской областях // Российская стоматология. – Москва, 2016. – Т.9. - №2. – С.82-83.

12. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Мукумов И.И., Захидова Г.Ш. Изменения в иммунной системе женщин, родивших детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области, и их профилактика // Российская стоматология. – Москва, 2016. – Т.9. - №2. – С.83-84.

13. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Камбарова Ш.А., Эркинова Н.Э. Клинико-иммунологическая оценка эффективности местного применения деринат при хейлопластике // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - Челябинск, 2016. - №4(15) - С.130-135.

14. Шаропов С.Г., Мукумов И.И. Разработка схемы профилактики врожденных пороков челюстно-лицевой области в зависимости от вида воздействия тератогенных факторов //“Молодежный инновационный вестник” материалы XII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. – Москва, 2016. - С.219-220.

15. Шаропов С.Г., Юсупов Ш.А., Мукумов И.И. Анализ причин рождения детей с расщелиной губы и неба у женщин, проживающих в Бухарской и Наваинской областях // “Молодежный инновационный вестник” материалы XII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. – Москва, 2016. – С.219-220.

16. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Рахимов З.К., Камбарова Ш.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности местного применения деринат при хейлопластике // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2017. -№4.1(98). – С.56-57.

17. Шаропов С.Г., Хамитова Ф.А., Камбарова Ш.А. Профилактика в целях снижения частоты развития врожденных пороков челюстно-лицевой области // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2017. - №4.1(98). - 145 б.

18. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Рахимов З.К., Чориев Д.У. Факторы риска рождения детей с пороками челюстно-лицевой области // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2017. - №4.1(98). - С.55-56.

19. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Сулейманов С.Ф., Ражабов А.А. Роль иммунологических маркеров у детей с врожденной расщелиной губы и неба // “Стоматологиянинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуман. –

Бухоро, 2017. - 34-35 б.

20. Шаропов С.Г., Ражабов А.А. Анализ лечения первичной хейлопластики у детей с врожденной патологией губы и неба // “Стоматологиянинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуман. – Бухоро, 2017. - 89-90 б.

21. Sharopov S.G., Inoyatov A.Sh., Musaxodjaeva D.A. The analysis of the genetic reasons for the development of congenital cleft lip and palate // «Crosstalk between Innate and Adaptive Immunity in Health and Disease» International Congress of Immunology 1-13 november 2018, Bangkok. - P.123.

22. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш. Содержание ИЛ-18 и МСР-1 у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба // Международная конференция по первичным иммунодефицитам. - Новосибирск, 2019. - Российский иммунологический журнал. - Москва., 2019. – Т.13(22). - №2. - С.647-649.

23. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Амануллаев Р.А., Пулатова Б.Ж., Кадиров Р.Х., Тожиев Ф.И. Модели прогноза развития врожденной расщелины губы и неба в разрезе факторов риска различной природы // Сборник материалов III-го научно-практического международного конгресса «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Ташкент, 2019. – С.129-131.

24. Шаропов С.Г., Мусаходжаева Д.А., Иноятлов А.Ш. Оценка полиморфизма генов фолатного цикла прогнозе развития врожденной расщелины верхней губы // Сборник материалов III-го научно-практического международного конгресса «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Ташкент, 2019. - С.131-132.

25. Шаропов С.Г., Мусаходжаева Д.А., Иноятлов А.Ш. Цитокиновый профиль у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба, проживающих в Бухарской области // Сборник материалов III-го научно-практического международного конгресса «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Ташкент, 2019. – С.132-133.

26. Мусаходжаева Д.А., Шаропов С.Г. Цитокиновый профиль у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба // Евразийский союз ученых (ЕСУ). – 2019. - №8 (65). – С.50-54.

27. Musakhodjaeva D., Sharopov S., Inoyatov A. Proinflammatory cytokines in children with congenital cleft lip and palate // European Joernal of Immunology IUIS 2019 Beijing 17th International Congress of Immunology. October 19-23, 2019. - Beijing, China. – P.131.

Автореферат «Жамият ва бошқарув» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 68.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.