

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

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ШАДИЕВА ШОДИЯ ШУХРАТОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНГАН ПАРОДОНТ ТЎҚИМАСИДА
ЦИТОКИН СТАТУС ВА ОҒИЗ БЎШЛИҒИНИНГ
НОСПЕЦИФИК ҲИМОЯ ТИЗИМИ**

14.00.21 – Стоматология

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

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

Шадиева Шодия Шухратовна

Яллиғланган пародонт тўқимасида цитокин статус
ва оғиз бўшлиғининг носпецифик ҳимоя тизими..... 5

Шадиева Шодия Шухратовна

Цитокиновый статус и система неспецифической защиты
ротовой полости и динамика развития воспалительных
заболеваний в тканях пародонта..... 23

Shadieva Shodiya Shukhratovna

The cytokine status and nonspecific defense system of the oral
cavity in the dynamics of the development of inflammatory
diseases in periodontal tissues 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 49

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

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ШАДИЕВА ШОДИЯ ШУХРАТОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНГАН ПАРОДОНТ ТЎҚИМАСИДА
ЦИТОКИН СТАТУС ВА ОҒИЗ БЎШЛИҒИНИНГ
НОСПЕЦИФИК ҲИМОЯ ТИЗИМИ**

14.00.21 – Стоматология

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

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вази Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2016.2.PhD/Tib375 рақам б рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ҳамда «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алимов Алишер Садикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Якубова Зульфия Хамидовна
тиббиёт фанлари номзоди (Тожикистон)

Шукурова Умида Абдурасуловна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Курск давлат тиббиёт университети (Россия)

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги PhD.31.10.2019.Tib.93.01. рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро ш., Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел/факс: (+99365) 223-0050; тел. (+99365)223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот - ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил:200118, Бухоро ш., Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй.) Тел/факс: (+99365)223-00-50.

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш.Иноятов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

Н.У.Нарзуллаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Н.А.Нуралиев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,

КИРИШ (фалсафа доктори(PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда дунёнинг турли минтақалари аҳолиси орасида пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларини даволаш ва олдини олиш долзарб тиббий-ижтимоий муаммолардан бири ҳисобланмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...дунёнинг 53мамлакатида стоматологик мониторинг натижасида аҳолининг 65-98%ҳолатларида пародонт касалликлари учрамоқда ва пародонт патологиясининг энг кўпучраши 35-45 ёшдаги шахсларда кузатилмоқда»¹. Касалликда тишнинг йўқолиши ва соғлом турмуш тарзининг бузилишига олиб келиши, ўз навбатида уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳонда оғиз бўшлиғидаги яллиғланиш жараёнларининг шаклланиши ва кечишининг клиник-иммунологик жиҳатлари, ташхислаш ва самарали даволашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада пародонт касаллигида хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш;оғиз бўшлиғи ва қоннинг носпецифик ҳимоя тизими кўрсаткичларини аниқлаш;бактериал инфекцияга қарши даволашнинг самарадорлигини таъминлаш; касаллик ривожланиши ва сурункали кўринишгаўтиши омилларини аниқлаш, беморлар ҳаёти сифатини яхшиловчи турли профилактика чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш, янги патогенетик асосланган даволаш ва ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш илмийтадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан стоматологик касалликларга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва касалликларни олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасидаиختисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирларида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»² вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан холда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, ташхислаш ва даволашнинг замонавий юқори технологияли усулларини ишлаб чиқиш ва кенг қўллаш билан ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатиш орқали

¹ World Health Organizationwebsite, 2017..<http://www.who.inthealthinfostatistics>

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

стоматологик касалликларнинг олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2650-сон ва 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Оғиз бўшлиғидаги яллиғланиш жараёнлари патогенезида маҳаллий ва тизимли хусусиятга эга иммун реакциялари муҳим ўрин тутди. Умумий ва маҳаллий химоя омилларининг ёмон ҳолатида ва организмнинг қаршилиқ кўрсата олиш даражаси паст бўлганда шиллиқ ости ёки шиллиқ қаватдаги яллиғланиш сурункали тус олади ва дегенератив-дистрофик жараёнларга олиб келади. Ўз навбатида, барча тўқималарда (нуклеин кислоталари, нуклеопротеидлар, қон плазмаси ва бошқаларда) мавжуд бўлган кўплаб аутоантигенларга қарши иммун реакцияси умумий (тизимли) яллиғланишнинг ривожланишига олиб келади (Карпейко И.Н., 2009; Лебедев К.А. 2009).

Бундай вазиятда аутоиммун реакцияларнинг патогенетик ўрни шубҳа уйғотмайди (Ковач И.В., 2014; Макаренко М.В., 2014).

Умумий иммунопатологик жараённинг ривожланиши тизимли аутоиммун касалликларига хос бўлган жуда хилма-хил клиник кўринишлар ва лабораторияда аниқланган нуқсонларга сабаб бўлади. Бу керакли даво муолажаларини ўтказишни қийинлаштиради. Сурункали умумлашган пародонтитда иммун реакцияларининг ўзгариши маълум, аммо кўплаб тадқиқотларга кўра карама-қарши факт. Натижаларнинг ўзгарувчанлиги иммун мақомини баҳолаш усуллариининг хилма-хиллиги, яллиғланишнинг оғирлик даражаси, беморларнинг ёши, генетик мойиллиги, яллиғланиш реакцияларининг турлари ва бошқа бир қатор ҳолатлар билан боғлиқ. Яллиғланиш симбиозиди ва аутоиммун реакцияларда оғиз бўшлиғининг маҳаллий иммун тизими қандай кўринишга эга эканлиги номаълум. Химоя тизимининг тутган ўрни цитокинларнинг яллиғланишга қарши таъсириини кўзғатиш, хемоатрактантларни фаоллаштириш ва яллиғланишга мойил ҳужайраларни жалб қилиш, метаболизм, гемодинамика бузилиши,

иммунологик ва нейрорегулятор бузилишлар ва микробиоценознинг силжиши билан боғлиқ.

Пародонт касаллиги этиопатогенези, уни олдини олиш ва даволашни ўрганишга қаратилган тадқиқотлар мамлакатимизда ва чет элда фаол олиб борилган ва олиб борилмоқда (Комилов Х.П., 2017, Тахирова К.А., 2017). Пародонт касалликлари муаммолари бўйича мавжуд тадқиқотлар узук-юлуқ хусусиятга эга, касалликни ташхислашда ва прогнозлашда кенг қамровли ёндашув мавжуд эмас (Цепова Л.М., 2012) маълумотларига кўра, бактериал юктириш «ўтказиб юборилган пародонтит»нинг ўзига хос хусусияти ҳисобланади. Шу билан бирга, бактериал тошма мавжуд бўлганда пародонтга юқмаслиги мумкин. Яллиғланиш ривожланиши учун бу омилнинг ўзи етарли эмас. Кўринишдан, бир қатор патологик омилларнинг мажмуи бўлиши керак. Улар нафақат пародонт тўқималарида, балки бутун танада мустаҳкам ўрнашиб олишлари лозим ва ўтказилаётган стандарт муолажаларга нисбатан қаршилиқни таъминлаши лозим. Шунинг учун ушбу муаммони ўрганиш яллиғланишнинг сурункали шаклга ўтишига ёрдам берадиган пародонт тўқималарнинг яллиғланиш механизмларини ҳар томонлама ўрганишга ва даволашнинг кенг қамровли усулларини янада ривожлантиришга асосланиши керак.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий-тадқиқот ишлари режаси мувофиқ №011400199 «Оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ва пародонт касалликларининг олдини олиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш» (2015-2019 йй.) мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида оғиз бўшлиғининг цитокин статуси ва носпецифик ҳимоя тизими ҳолатини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўртача оғирликдаги сурункали умумлашган пародонтит билан касалланган беморлар стоматологик ва ижтимоий мақомини аниқлаш;

липополисахарид ва иммункомплекс типли пародонт яллиғланиши ривожланиши динамикасида иммунокомпетент хужайраларнинг субпопуляциясининг (СД3+, СД4+, СД8+, СД16+) мутлақ ва нисбий сонини аниқлаш;

пародонт тўқималарининг яллиғланиши фонида текширилаётган шахсларда қон плазмаси ва оғиз суюқлигининг цитокин профилини аниқлаш;

оғиз суюқлигидаги лактоферрин миқдори ва қон зардобиди ЭТ-1 даражасини назорат гуруҳи билан солиштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро давлат тиббиёт институти стоматология марказида назоратда бўлган 100 нафар сурункали умумлашган пародонтитли беморлар ҳамда 20 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар вена қони, зардоби ҳамда сўлаги микробиологик, биёкимиёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биёкимиёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

микроорганизмлар липополисахаридларини қондаги миқдор кўрсаткичининг ортиши оғиз суюқлигидаги макрофаглар спонтан ва индуцирланган фаоллиги кучайишига мутаносиб равишда боғлиқлиги аниқланган;

илк бор липополисахарид ва иммункомплекс типли пародонт тўқимаси яллиғланишида сўлак ва қондаги цитокинлар (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- γ) миқдорининг ортиши яллиғланиш жараёни кучайиши билан ўзаро пропорционал боғлиқлиги асосланган;

илк бор иммункомплекс типли пародонт тўқимаси яллиғланишида сўлакдаги эндотелин-1 (ЭТ-1) миқдорининг қон зардобидаги миқдоридан юқори бўлиши оғиз бўшлиғидаги яллиғланиш жараёнининг тарқалганлик даражасига мос бўлиши исботланган;

илк бор аутоиммун ҳолат билан кечадиган яллиғланишда қон ва сўлакда айланиб юрувчи иммун комплекслар (АЮИК) ва комплемент компонентлари (С3, С5а) миқдорининг ортиши пародонт тўқимаси ва қон-томир эндотелийси хужайралари емирилишига сабаб бўлиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

пародонт тўқимаси ва организмнинг тизимли яллиғланиш жараёни ҳолати ноинвазив усуллар орқали баҳоланган;

пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида оғиз бўшлиғининг цитокин статуси ва носпецифик ҳимоя тизим ихолати кўрсаткичлари ўзгаришининг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида сўлак ва қондаги айланиб юрувчи иммун комплекслар ва комплемент компонентлари (С3, С5а) миқдори кўпайишининг прогностик аҳамияти асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида оғиз бўшлиғининг цитокин статуси ва носпецифик ҳимоя тизими ҳолатини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратишидан иборат. Пародонтитда сўлак ва қонда

липополисахаридларга нисбатан макрофагларнинг спонтан ва индуцирланган фаоллиги кучайиши, цитокинлар (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- γ) миқдорининг ортиши, сўлакдаги ЭТ-1 миқдорининг қон зардобдаги миқдоридан юқорилиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида яллиғланиш жараёнини ноинвазив усуллар орқали баҳолаш, оғиз бўшлиғининг цитокин статуси ва носпецифик ҳимоятизими ҳолати кўрсаткичлари ўзгаришининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, прогностик аҳамиятли айланиб юрувчи иммун комплекслар ва комплемент компонентлари (С3, С5а) миқдори кўпайишини аниқлаш касаллик ривожланишини олдини олиши ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида оғиз бўшлиғининг цитокин статуси ва носпецифик ҳимоя тизими ҳолатини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Пародонт патологиясида иммун тизими маркерларини аниқлаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 январдаги 8н-р/18-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғинидаги бузилишларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволашнинг оптимал усулларини танлашга, касалликнинг олдини олишга хизмат қилган;

«Пародонт яллиғланишида шиллиқли тўсиқнинг ҳолатини аниқлаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 июндаги 8н-р/229-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати носпецифик ҳимоя тизими ҳолати кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чоратadbирларини қўллашга хизмат қилган;

пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликларида оғиз бўшлиғининг цитокин статуси ва носпецифик ҳимоя тизими ҳолатини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига жумладан, Бухоро вилояти стоматология клиникаси, Бухоро вилояти болалар стоматология клиникаси ва Тошкент шаҳар 1-сонли стоматология поликлиникаси амалиётларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 июндаги 8н-д/157-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар пародонт тўқимаси яллиғланиш касалликлари билан хасталанган беморларда ташҳислаш ва ўз вақтида даволаш услубини қўллаш орқали касалликни қайталаниш даражасини камайтиришга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва тиббий ёрдамга мурожаатларини камайтиришга имконият яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 94 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ишнинг аҳамияти ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади вавазифалари асосланган, тадқиқот объекти ва предметининг тавсифи берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиясини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги тавсифланган ва ишнинг амалий натижалари ажратиб кўрсатилган, иш натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш тўғрисидаги маълумотлар, мавзу бўйича эълон қилинган мақолалар ва диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Пародонт касалликлари этиопатогенезининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича адабиёт манбаларини таҳлил қилишнинг батафсил таърифи берилган. Пародонт тўқималари касалликларининг кечиши ва уни даволаш соҳасидаги маҳаллий ва хорижий олимларнинг замонавий илмий ютуқлари таҳлил қилинган. Пародонт тўқималари касалликлари ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватини (ОБШҚ) даволаш ва олдини олишнинг янги усуллари бўйича адабиётлардан олинган маълумотлар ёритилган, ҳал қилиниши зарур бўлган муаммолар кўрсатилган.

Диссертациянинг «**Материал ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида асосий материал ва тадқиқот усуллари, хронологик рамкалар, уларнинг асосида иш олиб борилган объектлар баён қилинган. Ўртача оғирликдаги сурункали умумлашган пародонтит билан касалланган беморлар тадқиқот объекти бўлганлар. 37 ёшдан 55 ёшгача бўлган 100 нафар бемор ва 33 ёшдан 52 ёшгача бўлган 20 нафар кўнгиллилар ўрганиб чиқилди. Бухоро давлат тиббиёт институти стоматология марказига ёрдам сўраб мурожаат қилган, сурункали умумий пародонтитдан азият чеккан беморлар кўрикдан ўтказилган. Илмий ва лаборатория ишлари Тошкент давлат стоматология институти лабораториялари, ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториясида олиб борилди.

Текширувдан ўтказилган 120 нафар бемор 3 гуруҳга бўлинган:

1 гуруҳ - пародонт патологияси бўлмаган 20 нафар бемор;

2 гуруҳ - пародонт тўқималарида липополисахарид типигаги патология бўлган 60 нафар бемор;

3 гуруҳ - пародонт тўқималарида иммунокомплекс типигаги патология бўлган 40 нафар бемор.

Беморларни тадқиқотга киритиш мезонлари: тадқиқотда ихтиёрий (ёзма) ва онгли равишда қатнашиш, яққол намоён бўлган ҳамроҳ патологиянинг йўқлиги, «ўртача оғирликдаги пародонтит» ташҳиси, ортогнатик тишлам, олинмайдиган ортопедик конструкцияларнинг мавжудлиги, жағнинг ҳар икки томонида йўқотилган тишлар сони иккитадан кўп эмаслиги, битталиқ қопламаларнинг борлиги, аёлларда ҳомиладорликнинг, климактерик синдромнинг йўқлиги, чекиш, ичкиликбозлик, семириш каби одатларнинг йўқлиги.

Ўрганилганларнинг ёш-жинс бўйича тақсимланиши (1-жадвал), ижтимоий мақоми (2-жадвал) қуйида рақамларда келтирилган.

1-жадвал

Ўрганилган контингентнинг ёш ва жинс бўйича тақсимланиши (мутлоқ сонларда)

Ёши	1-гуруҳ, n=20			2 гуруҳ, n=60			3-гуруҳ, n=40		
	эркак	аёл	жами	эркак	аёл	жами	эркак	аёл	жами
25-30	-	2	2	1	4	5	1	3	4
31-40	3	6	9	11	18	29	7	10	17
41-50	3	4	7	7	12	19	5	10	15
51-60	1	1	2	2	5	7	1	3	4
жами	7	13	20	21	39	60	14	26	40

2-жадвал

Ўрганилган контингентнинг ижтимоий мақоми бўйича тақсимланиши (мутлоқ сонларда)

Ёши	1-гуруҳ, n=20			2 гуруҳ, n=60			3-гуруҳ, n=40		
	Эркак	Аёл	Жами	Эркак	Аёл	Жами	Эркак	Аёл	Жами
Вақтинча ишламайди	1	3	4	2	11	13	2	7	9
Ишчилар	5	7	12	18	19	37	10	13	23
Хизматчилар	1	3	4	2	8	10	2	6	8
Жами	7	13	20	21	39	60	14	26	40

Таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 40%ида ҳамроҳ соматик патология мавжуд; липополисахарид компонентида эга сурункали умумий пародонтит касаллиги ривожланганда ҳамроҳ патологиянинг учраш даражаси 68,33% ни ташкил этди ва иммункомплекс фонга эга беморларда касаллик 100% ҳолатларда аниқланган.

Тасодифий таққослаш гуруҳи бизга тадқиқот натижаларини таққослаш ва асосланган хулосалар чиқариш имконини берган.

Тадқиқотдан четлаштириш мезонлари: енгил ва оғир даражадаги пародонтит, оғиз бўшлиғи касалликлари, тишловнинг патологик турлари, тизимли касалликлар, сўровномаларни ўқиш ва тўлдириш билан боғлиқ қийинчиликлар, касбга оид хавф-хатарлар, тадқиқот шартларига рози бўлмаслик.

Тадқиқотга қўшмаслик мезонлари: алкоғолга қарамлик, гиёҳвандлик, ўткир соматик яллиғланиш касалликларининг мавжудлиги, 28 ёшдан кичик ва 50 ёшдан катталар.

Текширувда клиник ва инструментал тадқиқ этиш (PI индекси (Russel бўйича аниқланди, (1956), РМА индекси (Муллеман-Саксер бўйича аниқланди (1975), ОНІ-S индекси Грин-Вермиллион бўйича аниқланди (1964), ПЧ (чуқурлиги градуирланган зонд билан ўлчанди), тишларнинг қимирлаши (Fleszar T.J. классификацияси бўйича аниқланди (1980)). Қўйидаги параметрлар булар: биокимёвий тадқиқотлар Cobas Micros 18 ОТ (АВХ Франция) ўрта класс сўтчиғи билан аниқланди, иммунофермент тадқиқотлар (ЎНОа, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10 цитокинлари, М, G иммуноглобулинлари; С5, С3 комплементларининг таркибий қисмлари (хамма наборлар «Human IL-12+p70» бўйича аниқланди, Invitrogen, США.) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар MicrosoftOffice Excel-2016 дастурий таъминот тўпламидан, шу жумладан ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланган ҳолда Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг **«Микробли липополисахаридлар келтириб чиқарган пародонт яллиғланишида қон плазмаси кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида сурункали умумлашган пародонтит ўртача даражаси (СУПЎД) билан касалланган беморларнинг клиник, инструментал текширув усуллари натижалари келтирилган.

Асосий (2- ва 3-гуруҳ) гуруҳларда объектив текширувда пародонт тўқималарида сурункали яллиғланиш жараёнининг аломатлари аниқланган.

Барча беморлар СУПЎДга хос бўлган милкларнинг оғриши, парестезия, оғиздан ҳид келиши, милкларнинг қонаши, тишларни ювишда милкларнинг оғриши ва қонаши, пародонт тешикчаларининг борлиги ва пародонтал чуқурчалардан йиринг оқиши, тишларнинг қимирлаши, тишларда тош йиғилиши каби шикоятлар билан муружаат қилдилар (3-жадвал).

Шуни таъкидлаш керакки, сурункали умумлашган пародонтитнинг ўрта даражасига эга 3-гуруҳдаги беморларда пародонтит билан боғлиқ барча шикоятлар статистик жиҳатдан ишонарли бўлди ($P < 0.05$), 2-гуруҳ кўрсаткичларидан ҳам ишонарли фарқ қилди, бу пародонтит патогенезида иммунокомплекс яллиғланишининг юқори патогенетик аҳамиятини кўрсатган.

Оғиз бўшлиғи гигиенаси кўрсаткичлари, яллиғланиш, пародонт емирилиши кўрсаткичлари 4-жадвалда келтирилган. Шунини таъкидлаш керакки, 2-гурух беморларида гигиена, яллиғланиш ва пародонт емирилиши кўрсаткичлари статистик жиҳатдан аҳамиятли ($P<0.05$), 3-гурух кўрсаткичларидан юқори бўлган.

3-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларидаги беморларнинг шикоятлари (%)

Шикоятлар	Назорат гуруҳи, n=20	СУПЎД билан оғриган беморлар	
		2 гуруҳ, n=60	3 гуруҳ, n=40
Милклар оғриши	1/5,0±4,87	15/25,0±5,59*	38/95,0±3,44* **
Парестезия	1/5,0±4,87	30/50,0±6,15*	37/92,5±4,16* **
Оғиздан ҳид келиши	4/20,0±8,94	23/38,33±6,14*	37/92,5±4,16* **
Тишлар қимирлаши	0	26/43,33±6,39	34/85,0±5,65**
Пародонт чўнтақдан йиринг оқиши	0	25/75,0±5,59	35/87,5±5,23
Тишларда тош йиғилиши	3/15,06±7,98	40/66,67±6,08*	39/97,5±3,40**
ПЧ мавжудлиги	0	55/91,67±3,57	40/10,0±2,0**
Тишларни ювишда милклар оғриши ва қонаши	0	95/75,0±5,59	39/97,5±3,40**
Овқатни чайнашдаги қийинчиликлар	0	37/61,67±6,11	36/90,0±4,74**

Изоҳ: суратда мутлоқ, махражда нисбий (%) сонлар; * - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси ($P<0.05$); ** - 2 гуруҳга нисбатан ишончлилик даражаси ($P<0.05$).

4-жадвал

Оғиз бўшлиғи гигиенаси кўрсаткичлари, яллиғланиш, пародонт емирилиши кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=20	СУПЎД билан оғриган беморлар	
		2-гурух, n=60	3-гурух, n=40
ПИ, балл	0,25±0,01	2,31±0,10*	3,61±0,15* **
РМАиндекси, %	0	41,25±2,00	62,33±3,01
ОНИ-S индекс, балл	1,25±0,05	2,65±0,12*	4,03±0,17* **
ПЧ чуқурлиги, мм	0	3,62±0,18	4,92±0,17
Тишларнинг қимирлаши, балл	0	3,2±0,14	4,65±0,21
Қонаш, балл	1,25±0,06	3,61±0,13*	4,52±0,20* **

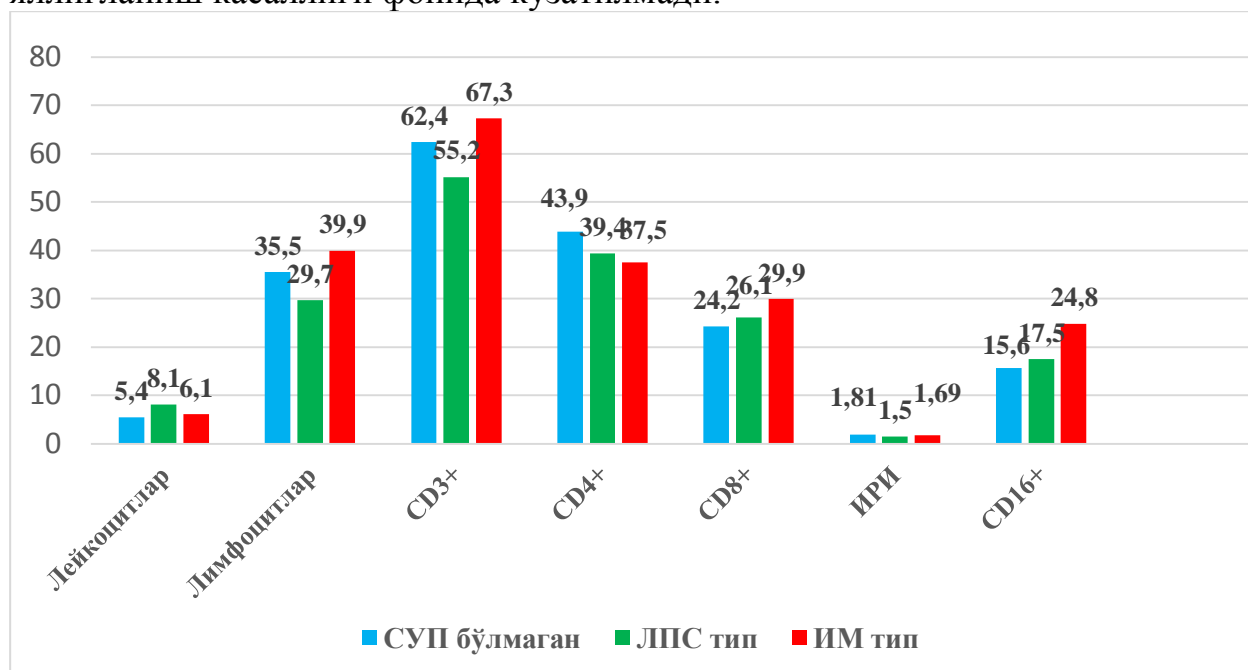
Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси ($P<0.05$); ** - 2 гуруҳга нисбатан ишончлилик даражаси ($P<0.05$).

Шундай қилиб, 2-гурухда пародонт емирилиш кўрсаткичи - ПИ нинг қиймати 2,31±0,10 баллни, 3-гурухда эса 3,61±0,15 баллни ($P<0.05$) ташкил

этган. Пародонт яллиғланиши индексининг тегишли қийматлари –РМА индекси 2-гурухда $41,25 \pm 2,0\%$ ва 3-гурухда $2,33 \pm 3,01\%$ га ($P < 0,01$) тенг бўлган; оғиз бўшлиғи гигиенасининг ОНІ-S индекси тегишли қийматлари $4,03 \pm 0,17\%$ га нисбатан $2,65 \pm 0,12\%$ тенг эди; ПЧ чуқурлиғи - $4,92 \pm 0,21$ мм га нисбатан $3,62 \pm 0,18$ мм; тишларнинг қимирлаши $4,65 \pm 0,21$ баллга нисбатан $3,20 \pm 0,14$ баллга тенг ва қон кетиши $4,52 \pm 0,20$ баллга нисбатан $3,61 \pm 0,13$ балл ($P < 0,01$).

Шундай қилиб, иммунокомплекс типдаги патология билан касалланган 3-гурух беморларида СУПЎД статистик жиҳатдан сезиларли даражада ўсиши кузатилди, бу пародонт яллиғланиши ва емирилиши ривожланишида патогенетик механизмлар зарурлигини белгилайди.

Пародонт тўқималарнинг липополисахарид типдаги яллиғланиш бўлган беморларда лейкоцитлар сони кўпайиши кузатилган, бир вақтнинг ўзида пародонт патологияси бўлмаган шахслар гуруҳига нисбатан лимфоцитлар миқдори пасайган (1-расм). Бу СД3+, СД4+-хужайралар нисбий миқдори пасайиши билан бирга юз берган. Текширилаётган шахсларда иммунокомпетент хужайралар субпопуляциялари сони қолган нисбий кўрсаткичларда пародонтнинг липополисахарид типдаги яллиғланиш касаллиғи фонида кузатилмади.



1-расм. Пародонт яллиғланиши касаллиғи фонида текширилганларда иммунокомпетент хужайралар субпопуляциялари кўрсаткичлари, %

Шундай қилиб, липополисахарид типдаги пародонт тўқималарининг яллиғланиш касаллиқлари бўлган шахсларда иммунитетнинг хужайравий бўғинида бузилиш мавжуд: нисбий лимфопения, Т-лимфоцитлар нисбий қийматлари пасайиши ва СД 16+-хужайралар сонининг кўпайиши билан Т-лимфоцитлар субпопуляцияларининг номутаносиблиғи кузатилган. Иммунокомплекс типдаги пародонт тўқималарининг яллиғланиши иммун

тизим фаолияти бузилиши; Т-лимфоцитлар, уларнинг субпопуляциясининг кўпайиши (СД3+, СД8+, СД16+) билан боғлиқ.

Текширилган шахсларда сурункали пародонтитнинг ривожланиши оғиз бўшлиғини ҳимоя қилувчи иммун механизмларининг жиддий бузилишлари билан кечди, бу цитокин профилидаги маҳаллий ўзгаришлар билан намоён бўлган.

Пародонтда патологик жараён умумлашишининг муҳим бўғинларидан бири бу яллиғланиш воситачиси ИЛ-1 ҳисобланади. ИЛ-1 адгезив молекулаларни эндотелиал хужайралар томонидан ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, бу полиморф - ўзакли гранулоцитлар ва моноцитларнинг бирикишига, шунингдек ушбу хужайраларнинг яллиғланиш ўчоғига сафарбар қилинишига ҳисса қўшади (5-жадвал).

5-жадвал

Пародонт тўқималарининг яллиғланиши фонида текширилаётган шахсларда қон плазмаси ва оғиз суюқлигининг цитокин профили

Кўрсаткич	1 гуруҳ, n=20	2 гуруҳ, n=60	3 гуруҳ, n=40
Қон плазмаси			
ИЛ-1, пг/мл	1,72±0,05	1,98±0,08**	9,9±1,2***
ИЛ-4, пг/мл	0,39±0,2	1,25±0,3*	2,03±0,8
ИЛ-6, пг/мл	1,69±0,09	2,59±0,76	17,3±2,3***
ЎНО-α, пг/мл	0,57±0,01	1,17±0,2**	36,5±3,1***
ИФН-γ, пг/мл	2,1±0,4	2,8±0,5	4,5±0,7**
Оғиз суюқлиги			
ИЛ-1, пг/мл	3,6±0,23	21,9±1,5***	44,5±4,2***
ИЛ-4, пг/мл	26,5±1,7	32,6±1,9*	54,4±2,7***
ИЛ-6, пг/мл	3,05±0,08	10,4±1,1***	25±1,6***
ЎНО-α, пг/мл	15,4±1,1	36,4±3,8***	112±4,2***
ИФН-γ, пг/мл	39,4±2,3	97,5±5,3***	231±4,9***

Изоҳ: * - 1-гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар сезиларли (*-P<0.05, **-P<0.01, ***-P<0.001), ^ - 2-гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар катта (^-P<0,05, ^^P<0.001).

Кучли яллиғлантирувчи цитокинлардан бири бу ИФН-γ, бўлиб, у яллиғлантирувчи цитокинларнинг автостимуляциясини макрофаглар томонидан блоклайди. Аммо ИЛ-4 даражаси каби унинг даражасини ошиб кетиши яллиғлантирувчи цитокинемияни чеклаш учун етарли эмас. Яъни пародонт яллиғланиши касалликларида яллиғланишга қарши реакция издан чиқиб кетган бўлиб, бу пародонтнинг патоген микроорганизмларга номутаносиб иммун реакцияларига ва пародонт тўқималарда яллиғланиш жараёнининг узоқ давом этишига олиб келган.

Пародонт касалликларининг патогенезида нафақат микроб омиллар, балки иммунопатологик механизмлар - иммунокомплекс ва хужайравий омиллар муҳим ўрин тутди. Анча кеч босқичларда пародонт касаллиги патогенезининг аутоиммун компоненти кўшилади. Бундай ҳолда, жавоб тариқасида ўзига хос иммун реакцияси - иммун яллиғланиши пайдо бўлади.

Грамманфий бактериялар сони кўпайганда ва улар йўқ қилинганда эндотоксин ажралади, унинг таъсири IgM шаклланишини кучайтиради ва IgGни пасайтиради. IgG билан боғлиқ антителолар антитело реакциясига киришиб, комплемент тизимини фаоллаштиради. Комплемент тизими туғма ва орттирилган иммунитетнинг фаолияти учун асосий эффектор механизмларидан бири бўлиб, барча фаоллаштириш ва тартибга солиш механизмлари хали аниқланмаган бўлишига қарамай, ушбу соҳадаги тадқиқотлар турли касалликларда комплемент тизимининг муҳимлигини кўрсатмоқда. Комплемент каскади оқсилларнинг бошқариладиган, чекланган протеолизи ва конформацион ўзгаришлари орқали кечади. Юқорида баён этилганларнинг барчаси комплемент тизими таркибий қисмларининг яллиғланиш патогенезига кўшган шубҳасиз ҳиссасини кўрсатади.

Бироқ, пародонт тўқималарининг яллиғланиш касалликларида комплемент тизими фаоллашуви ва ишлаш механизмлари етарлича ўрганилмаганлиги тўғрисида далиллар мавжуд. Комплемент каскадини фаоллаштиришнинг анаънавий йўли IgG комплементининг субкомпонентидан бошланади, у бириктирувчи IgG ва IgM комплекс ҳосил қилади ва унинг конформацион ўзгариши комплементга боғлиқ бўлган цитоллиз каскадининг кўзғалишини таъминлайди ва кўпинча тўқима шикастланиши билан мураккаблашади. Бироқ, пародонт тўқималарининг яллиғланиши касалликлари патогенезида анаънавий йўл бўйича комплемент фаоллашувининг аҳамияти етарлича ўрганилмаган.

6-жадвалда барча беморларда анаънавий комплемент йўллариининг фаоллиги даражасида сезиларли фарқлар кузатилгани кўрсатилган.

6-жадвал

Текширилаётган шахсларда комплемент компонентлари, IgM ва IgG ларнинг миқдорий таркиби динамикаси

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи, n=20	1-гуруҳ, n=60	2-гуруҳ, n=40
Комплементнинг C3 компоненти, пг/мл	65,4±4,81	78,1±6,32	176,1±10,24***
Комплементнинг C5a компоненти, пг/мл	2,33±0,11	3,28±0,13***	5,86±0,44***
IgM, г/л	155,5±11,02	9,7±4,96***	239,9±17,12***
IgG, г/л	1062,4±23,07	1255,2±31,62***	1667,3±43,54***

Изоҳ: * - 1-гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар сезиларли (*-P<0.05, **-P<0.01, ***-P<0.001), ^-2-гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар катта (^-P<0,05, ^^P<0.001).

Иммунокомплекс типидagi беморлар гуруҳида анаънавий комплемент йўллариининг юқори фаоллиги тўқималарнинг шикастланишига қаршилиқ кўрсатиш зарурати билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тадқиқотдан олинган маълумотлар мажмуига асосланиб, беморларда анаънавий комплемент йўли фаоллашувининг қайд этилган давомийлиги эндоген ва микроб табиатига эга IgM ва IgGнинг қон зардобида кўпайиши билан боғлиқ. Микроорганизмли

инвазия эндотелиал дисфункция туфайли яллиғланиш ўчоғидан микрофлорани бошқа биотопга ўтиши ҳисобига амалга оширилиши мумкин. Туғма иммунитет тизимининг етарли реакцияси туфайли бактериал инвазия ҳалокатли аҳамиятга эга бўлмайди ва антитела мослашув иммун реакциясининг ҳужайраларда мавжуд бўлиши, антителоларнинг ўзига хос синтези билан иммун ҳимоясини кейинги босқичга ўтказишга имкон берди. Айланиб юрувчи IgMнинг кўпайиши анънавий йўл бўйича комплемент каскадини фаоллаштиришга олиб келган.

Шундай қилиб, пародонт тўқимасининг липополисахарид ва иммунокомплекс яллиғланишининг клиник ва лаборатор кўрсаткичларига дифференциал ёндашув, қон ва оғиз суюқлигининг ўрганилган параметрларида сезиларли ўзгаришларни кўрсатди, бу пародонт тўқималарига зарар етказиш даражаси, касаллик давомийлиги ва нотўғри муолажалар билан боғлиқ.

Диссертациянинг «**Микробли липополисахаридлар келтириб чиқарган пародонт яллиғланишида оғиз суюқлиги кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида беморларнинг оғиз суюқлигини нитро кўк тетразолий (НКТ) синови ва оғиз бўшлиғининг эркин нейтрофиллари фагоцитар фаоллиги, шу билан бирга оғиз суюқлигида IgA секрецияси, оғиз суюқлигидаги лактоферрин миқдорини ўрганишни ўз ичига олган.

Шиллиқ пардаларни инфекцияга қарши ҳимоя қилиш эпителиал тўсиқ билан бир қаторда, инфекцияга қаршиҳимоянинг ҳужайра бўғинини, иммунитетнинг гуморал омилларини ва эпителий юзасида биопарда кўринишида ёки эркин оғиз суюқлигида планктон шаклида мавжуд бўлган оғиз бўшлиғининг нормал микрофлорасини ўз ичига олади.

Эркин оғиз суюқлиги нейтрофилларининг функционал фаоллигини баҳолаш учун НКТ диформазанда спонтан ва латекс билан индукцияланган тикланиши ўрганилди ва нейтрофилларнинг латекс заррачалари фагоцитозга киришиш қобилияти аниқланди (7-жадвал).

7-жадвал

Липополисахарид типига пародонт яллиғланиши билан касалланган беморларда оғиз суюқлиги НКТ синови кўрсаткичлари

Кўрсаткич		ЛПС типига пародонт яллиғланиши билан касалланган беморлар	Таққослаш гуруҳи
НКТ спонтан	Фаоллик, %	9,02±0,403***	20,0±0,46
	Жадаллик, шартли бирлик	0,12±0,008***	0,26±0,008
НКТ индукцияланган	Фаоллик, %	8,0±0,402***	25,7±0,78
	Жадаллик, шартли бирлик	0,075±0,003***	0,23±0,004

Изоҳ: * - таққослаш гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар катта (***-P<0.001).

Тақдим этилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, липополисахарид типига пародонт яллиғланиши касаллиги бўлган беморларда оғиз суюқлиги НКТ синови ўзига хос хусусиятга эга бўлган.

Шундай қилиб, спонтан ўтказилган синовда нейтрофиллар фаоллиги 2,25 мартага ошди, НКТ кўзғалиб, кучайиши ҳолатларида нейтрофиллар фаоллиги 3,21 мартага ошган, бу нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги юқори эканлигини кўрсатган.

Эркин оғиз суюқлиги нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги полистирол латекси зарраларини сингдириш моделида ўрганилган. Фагоцитозни таҳлил қилишда фаоллик, жадаллик ва фагоцитар қиймат ҳисобга олинган. Натижалар жадвалда келтирилган. Таққосланган гуруҳларда фагоцитар функцияларнинг сезиларли ўзгариши аниқланмаган (8-жадвал).

8-жадвал

Оғиз бўшлиғи суюқлигидаги эркин нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги

Кўрсаткич		СУПЎД билан касалланган беморлар	Таққослаш гуруҳи
Фагоцитоз	Фаоллик, %	48,4±2,0	46,7±1,48
	Жадаллик, шартли бирлик	1,03±0,05***	1,29±0,023
	Фагоцитар қиймат	2,46±0,191	2,68±0,057

Изоҳ: * - таққослаш гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар катта (***)-P<0.001).

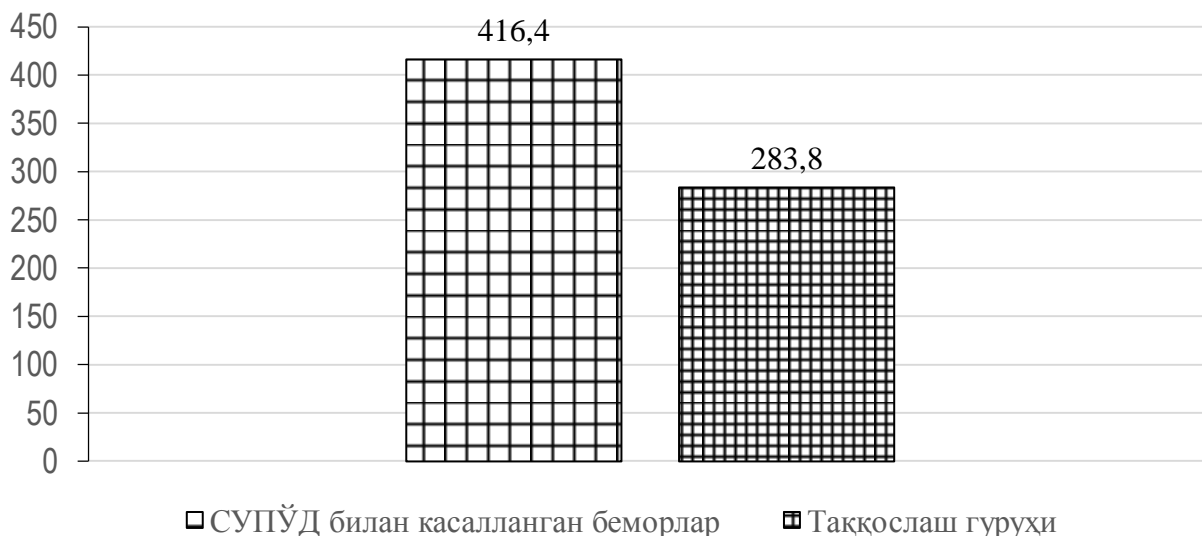
Шундай қилиб, яшовчан нейтрофилларнинг функционал ҳолати барқарор бўлиб, эркин оғиз суюқлигидаги нейтрофиллар ҳолатидан фарқ қилмайди.

Нейтрофил гранулаларида жуда кўп миқдорда эрувчан молекулалар, комплемент ва иммуноглобулин фрагментлари учун рецепторлар, хужайра ташқарисидаги матрикснинг таркибий қисмлари мавжуд. Нейтрофиллар цитокинлар, лимфоцитлар ва фагоцитозни рағбатлантирувчи омиллар, тўқима тромбопластинаси, плазминоген фаоллаштирувчиси, паст молекуляр (шу жумладан, опиоид) пептидлар, липид метаболитлари ва бошқа бирикмалар ҳосил қилади. Ушбу маҳсулотлар туфайли нейтрофиллар турли кўриниш ва йўналишдаги тартибга солиш таъсири орқали тарқалади. Оғиз бўшлиғидаги эркин суюқликнинг микробларга қарши салоҳиятини ҳар томонлама баҳолаш учун биз иммунофермент таҳлил ёрдамида микробларга қарши пептидлар (sIgA, лактоферрин) таркибини ўргандик.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида тадқиқ этилаётган гуруҳда IgA миқдорининг сезиларли ўсиши аниқланди (2-расм).

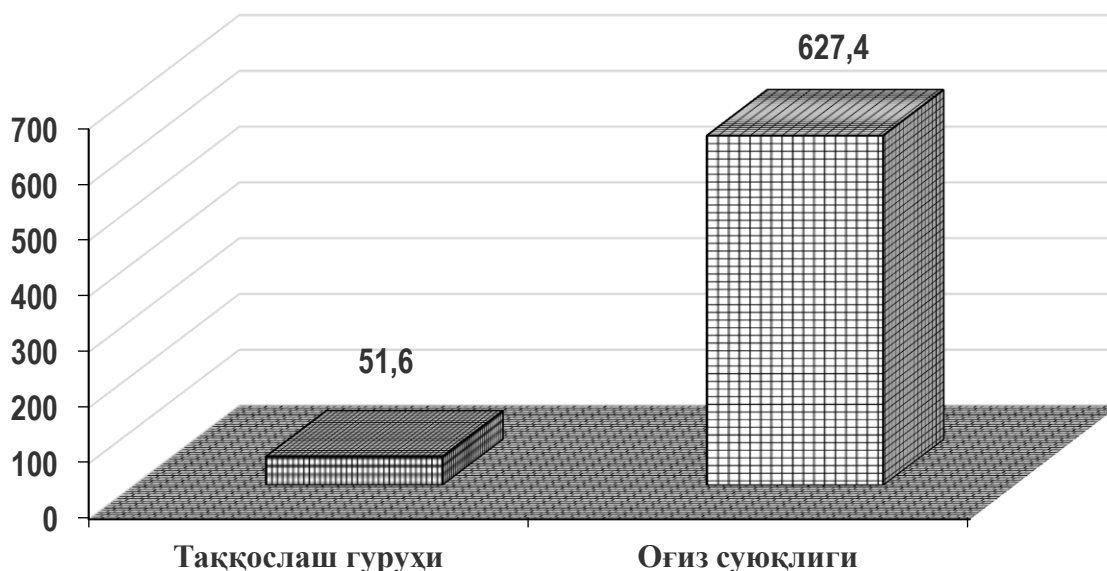
Маълумки, IgA иммун тизимининг турли рецепторлари билан ўзаро таъсир қилиш орқали турли хил ҳимоя функцияларини бажаради, бу тананинг шиллиқ юзаларини микроорганизмларнинг тўқималарга киришидан ҳимоя қилади. IgA токсинларни бириктиради, лизоцим билан биргаликда бактерицид ва вирусга қарши таъсир кўрсатади. У микроорганизмларнинг

агглютинатори ва токсинларни зарарсизлантирувчи сифатида таъсир қилади, вируслар ва бактерияларни шиллиқ пардалар юзасида кўпайишни чеклаб, уларнинг қайта кўпайишига йўл қўймайди.



2-расм. Липополисахарид типдаги пародонт яллиғланиши билан касалланган шахсларнинг оғиз суюқлигида IgA секретцияси миқдори, г/л

Лактоферин миқдори ўрганилганда ҳам сезиларли ўзгаришлар бўлганига гувоҳ бўлинган. Липополисахарид типдаги пародонт яллиғланиши билан касалланган беморларда лактоферин миқдори таққослаш гуруҳига нисбатан 12,2 мартага ишонарли кўпайган - $P < 0,001$ (3-расм). Лактоферин миқдорининг ишонарли даражада кўпайиши ушбу беморларда маҳаллий иммунитет даражасининг пасайиши билан изоҳланади.



3-расм. Липополисахарид типдаги пародонт яллиғланиши билан касалланган шахсларнинг оғиз суюқлигида лактоферин даражаси

Яллиғланиш реакциясининг тескари ривожланиш механизмлари макрофаг фагоцитозининг жадал ўсиб, зўрайишни таъминлайди.

Яллиғланиш жараёни кечаётганига доир муҳим кўрсаткичлардан бири бу фагоцитларнинг жадал ҳаракатчанлиги (хемотаксис) ҳисобланади. Айнан макрофагларнинг ҳаракатчанлиги яллиғланиш ўчоғидаги хужайралар - фагоцитлар сонини белгилаб берадиган ва натижада фагоцитар жараёнининг самарадорлигини таъминлайдиган механизмлардан биридир.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, яллиғланиш жараёни ривожланиши билан пародонт тўқимасига сингадиган фагоцит хужайралар сони ортган (9-жадвал). Пародонт тўқималарида микробли яллиғланиш ривожланиши билан, фагоцитар хужайралардаги хемотаксис жадаллиги сезиларли даражада ошиши кузатилган.

9-жадвал

Микробли липополисахаридлар келтириб чиқарадиган пародонт яллиғланиш динамикасида фагоцитоз, макрофаг хемотаксисжадаллиги

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи	Беморлар гуруҳи
Фагоцитоз жадаллиги (имп/мин/мг оқсил)	9424±156	13892±231***
Макрофаглар хемотаксис жадаллиги (мг оқсил/мл)	0.05±0.001	0.08±0.001***

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар катта (***)-P<0.001).

Аммо, хемотаксис ривожланиш тезлиги нуқтаи-назаридан ўзгариши макрофагнинг фагоцитар реакциясини кучайтиришдан биров орқада қолмоқда. Пародонтнинг липополисахарид яллиғланиши ривожланганда яллиғланган хужайраларнинг умумий функциясини тавсифловчи маълумотларни яллиғланиш ўчоғида лейкоцитларнинг ортиқча тўпланишини чеклаш деб ҳисоблаш мумкин.

Шундай қилиб, пародонтит билан касалланган беморларнинг пародонт тўқималарида яққол, мутлоқ лейкоцитоз учрайди, бу маҳаллий яллиғланиш сақланиб қолганлигини кўрсатади ва қон хужайраларининг нисбий сони лимфоцитлар 40,73% ва моноцитлар 17,87% фойдасига тақсимланган, бу сурункали яллиғланиш учун мантқан тўғри келади.

Диссертациянинг «Иммунокомплекс типидagi пародонт яллиғланишида қон кўрсаткичларининг динамикаси» деб номланган бешинчи бобида пародонт яллиғланиши касаллиги бўлган беморларнинг оғиз суюқлиги ва қон зардобида ЭТ-1 даражаси лаборатор усулда кўриб чиқилди. Иммунокомплекс типидagi пародонт тўқималарида яллиғланиш жараёни пайдо бўлишининг муҳим патогенетик жиҳати бўлиб эндотелийга иммунокомплекснинг таъсири натижасида эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши бўлиши мумкин. Эндотелий дисфункцияси билан бирга келадиган касалликларнинг юқори даражада тарқалиши антиоксидант ҳимоя механизмлари ва эркин радикал оксидланиш тезлиги ўртасида номутаносиблик ривожланишига ёрдам бермоқда.

Иммунокомплекс типидagi пародонт тўқималарининг яллиғланиши бўлган беморларнинг текширилган гуруҳларида ЭТ-1 даражаси соғломларга

нисбатан ортиқ (10-жадвал). ЭТ-1 асосан маҳаллий таъсирга эга бўлганлиги сабабли, ушбу пептиднинг кўп миқдорда ҳосил бўлиши микроциркулятор оқимнинг ҳолатини тавсифлайди ва касалликнинг оғирлик даражаси мезони деб тахмин қилиш табиийдир.

10-жадвал

Пародонт яллиғланиши касаллиги бўлган беморларнинг оғиз суюқлиги ва қон зардобда ЭТ-1 (ммол / мл) даражаси (ммоль/мл)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи	Пародонт яллиғланиши касаллиги бўлган беморлар
Оғиз суюқлиги	0,49±0,02	2,38±0,01***
Зардоб	0,13±0,05	1,57±0,09***

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотида доир фарқлар катта (***-P<0.001).

Назорат гуруҳига нисбатан текширилаётган шахсларнинг оғиз суюқлигида ЭТ-1 анча юқори концентрацияси кузатилган (P<0.001). Зардобда ҳам шунингдек ЭТ-1 юқори қиймати аниқланган. Бу эндотелиннинг томир ичидаги эндотелиал секрецияси билан изоҳланади. Беморларда пептиднинг оғиз суюқлигидаги концентрацияси қон зардобига қараганда анча юқори бўлган, бу тиш-милк ариқчалари соҳасида ва милкнинг маргинал сатҳидаги муқобил жараённинг маҳаллийлашуви билан изоҳланади. Ушбу ҳолат пародонтал чўнтаклардан яққол чиқадиган экссудация билан яллиғланишнинг анча тарқоқ табиатини кўрсатади.

Пародонт касалликларида эндотелиннинг юқори концентрацияси турғун вазоконстрикцияни келтириб чиқаради, бу пародонт тўқималарида метабolik бузилишларга олиб келади ва ушбу патологиянинг ривожланиш механизмларида «аянчли доирани» ҳосил қилади.

Шундай қилиб, иммунокомплекс типдаги пародонт тўқималарида яллиғланишнинг асосий шarti - бу хужайралараро ўзаро таъсирларнинг, биринчи навбатда, микротомирлар ва посткапилляр венулалар даражасидаги дисфункция ҳисобланади. Микроциркуляция бузилиши воситасида намоён бўлган гемодинамика ва гемостазнинг издан чиқиши туташ тўқималарнинг дисфункциясига олиб келади ва у ёки бу даражада барча аъзолар ва тизимларга таъсир қилади. Шу билан бирга, беморларда келиб чиқиши юқумсиз бўлган иммунокомплекс яллиғланишининг патогенези келиб чиқиши юқумли/заҳарли бўлган гомеостазнинг илгари шаклланган бузилиши ва ҳамроҳ иммунокомпроментация билан зўраяди.

ХУЛОСА

1. Пародонт тўқималарида липополисахарид ҳамда иммунокомплексли яллиғланиш жараёнларининг ривожланиши эркак ва аёллар нисбатида бир хил бўлган, шу билан бирга таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 40%и ҳамроҳ соматик патологияга эга бўлган; липополисахарид компонентли умумлашган пародонтит ўрта оғтрликдаги ҳамроҳ патологияли касалликнинг

ривожланиш даражаси 68,33% ташкил қилди. Таққослаш гуруҳларининг ижтимоий хусусиятлари ҳам бир хил бўлди.

2. Липополисахарид типигаги пародонт тўқималарининг яллиғланиш касалликлари бўлган одамларда касаллик иммун тизимнинг хужайра бўғинидаги бузилишлар: нисбий лимфопения, Т-лимфоцитлар ва улар субпопуляциялари қийматларининг пасайиши ва СД 16+-хужайралар сони кўпайиши, улар орасидаги номунособлиги билан боғлиқ. Имунокомплекс типигаги яллиғланиш реакцияси ривожланганда иммунитетнинг ёмонлашуви, шунингдек, лимфоцитлар, лимфоцитлар популяциясининг кўпайиши (СД3+, СД8+, СД16+) билан тавсифланган яллиғланиш жараёни ривожланади. Имунокомплекс типигаги гуруҳидаги беморларда анъанавий комплемент йўлининг юқори даражадаги фаоллиги тўқималарнинг шикастланишига дош бериш зарурати билан боғлиқ.

3. Пародонтда патологик жараён умумлашишининг муҳим бўғинларидан бири бу яллиғланиш воситачиси ИЛ-1 ҳисобланади. ИЛ-1 адгезив молекулаларни эндотелиал хужайралар томонидан ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, бу полиморф - ўзакли гранулоцитлар ва моноцитларнинг бирикишига, шунингдек ушбу хужайраларнинг яллиғланиш ўчоғига сафарбар қилинишига ҳисса қўшади. Кучли яллиғлантирувчи цитокинлардан бири бу ИФН- γ , бўлиб, у яллиғлантирувчи цитокинларнинг автостимуляциясини макрофаглар томонидан блоклайди. Аммо ИЛ-4 даражаси каби унинг даражасини ошириб кетиши яллиғлантирувчи цитокинемияни чеклаш учун етарли эмас. Яъни пародонт яллиғланиши касалликларида яллиғланишга қарши реакция издан чиқиб кетган бўлиб, бу пародонтнинг патоген микроорганизмларга номунособ иммун реакцияларига ва пародонт тўқималарда яллиғланиш жараёнининг узоқ давом этишига олиб келган.

4. Лактоферин миқдори ўрганилганда ҳам сезиларли ўзгаришлар бўлганига гувоҳ бўлинган. Липополисахарид типигаги беморларда оғиз суюқлигида 627,4 мл, таққослаш гуруҳи 51,6 мл, миқдори аниқланган. Липополисахарид типигаги пародонт яллиғланиши билан касалланган беморларда лактоферин миқдори таққослаш гуруҳига нисбатан 12,2 мартага ишонарли кўпайган. Лактоферин миқдорининг ишонарли даражада кўпайиши ушбу беморларда маҳаллий иммунитет даражасининг пасайиши билан изоҳланади. Имунокомплекс типигаги пародонт тўқималарининг яллиғланиши бўлган беморларнинг текширилган гуруҳларида ЭТ-1 даражаси соғломларга нисбатан ортиқ. ЭТ-1 асосан маҳаллий таъсирга эга бўлганлиги сабабли, ушбу пептиднинг кўп миқдорда ҳосил бўлиши микроциркулятор оқимнинг ҳолатини тавсифлайди ва касалликнинг оғирлик даражаси мезони деб тахмин қилиш табиийдир.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ШАДИЕВА ШОДИЯ ШУХРАТОВНА

**ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И СИСТЕМА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ЗАЩИТЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА**

14.00.21 – Стоматология

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

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2016.2.PhD/Tib375.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трёх языках (на узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.buxmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель: Алимов Алишер Садилович,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Якубова Зулфия Хамидовна
кандидат медицинских наук (Таджикистан)
Шукурова Умида Абдурасуловна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Курский государственный
медицинский университет (Россия)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании Научного совета PhD.31.10.2019..Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои шох, 1. Тел/факс: (+99365)223-00-50, (+99365)223-17-53 e-mail: buhmi@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирован за № _____). Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои шох, 1. Тел/факс:(+99365)-223-00-50, (+99365)223-17-53 e-mail: buhmi@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 г.
(протокол реестра за № ____ от «__» _____ 2020 г.)

А.Ш.Иноятов
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Н.У.Нарзуллаев
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Н.А.Нуралиев
Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы лечение и профилактика воспалительных заболеваний пародонта стали одной из важнейших медико-социальных проблем среди населения разных регионов мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... благодаря стоматологическому мониторингу в 53 странах 65-98% людей страдают заболеваниями пародонта, а самая высокая частота возникновения пародонта в возрасте от 35 до 45 лет»¹. Потеря зубов и нарушения здорового образа жизни требуют разработки мер ранней диагностики и лечения.

Во всем мире проводятся исследования для улучшения клинических и иммунологических аспектов формирования и течения, диагностики и эффективного лечения воспалительных процессов в полости рта. Приоритетом научных исследований остаются выявление изменений в показателях клеточного и гуморального иммунитета в пародонте; определение показателей неспецифической защитной системы полости рта и его крови; обеспечение эффективного лечения бактериальной инфекции; выявление факторов развития и хроничности заболевания, повышение эффективности различных профилактических мер, улучшающих качество жизни пациентов, разработка новых патогенетически обоснованных методов лечения и диагностики.

В настоящее время особое внимание уделяется совершенствованию системы здравоохранения в стране, включая раннюю диагностику, лечение и профилактику стоматологических заболеваний среди населения. В списке мер по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи в Республике Узбекистан, поставлены следующие задачи «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения; пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний путём создания эффективных моделей патронажного обслуживания и диспансерного управления»². В связи с этим важно повысить качество медицинских услуг, предоставляемых населению, а также повысить качество жизни пациентов за счет специализированной медицинской помощи с разработкой и широким применением современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

Это диссертационное исследование будет способствовать реализации целей, установленных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП 2650 от 2 ноября 2016 года

¹ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.int/healthinfo/statistics>

² Указ Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» от 20 июня 2017 года.

«О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы» и №ПП 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и выполнению задач, изложенных в других правовых актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В патогенезе воспалительных процессов полости рта большую роль играют иммунные реакции местного и системного характера. При неблагоприятном состоянии общих и местных факторов защиты и низкой резистентности иммунное воспаление в подслизистом или слизистом слое становится хроническим и приводит дегенеративно-дистрофическим процессам. В свою очередь, иммунный ответ против множества аутоантигенов присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, белые плазмы крови и др.) приводит к развитию генерализованного (системного) воспаления. В данной ситуации патогенетическая роль аутоиммунных реакций не вызывает сомнений (Карпеико И.Н., 2009., Лебедев К.А. 2009).

В таких ситуациях патогенез аутоиммунных реакции не вызывает сомнений (Ковач И.В., 2014., Макаренко М.В., 2014).

Развитие генерализованного иммунопатологического процесса определяет характерное для системных аутоиммунных болезней чрезвычайно многообразие клинических проявлений и лабораторных нарушений. Это существенно затрудняет проведение адекватной терапии. Изменение иммунных реакций при хроническом генерализованном пародонтите факт хорошо известный, но согласно многочисленным исследованиям, противоречивый. Вариабельность результатов связано с разнородностью методов оценки иммунного статуса, степенью тяжести воспаления, возрастом больных, генетической предрасположенностью, типов воспалительных реакций и рядом других обстоятельств. Как выглядит система местного иммунитета полости рта при симбиозе воспаления и аутоиммунной реакции неизвестно. Роль системы защиты связана с индукцией провоспалительной экспрессии тканевых цитокинов, активацией хемоаттрактантов и привлечением провоспалительных клеток, с нарушением метаболизма, гемодинамики иммунологическими и нейрорегуляторными нарушениями и сдвигами микробиоценоза.

При рассмотрении патогенеза пародонтита ощущается существенный дефицит знаний о генезе и механизмах развития тканевых поражений. В связи с чем диагностика, лечение и реабилитация больных пародонтитом представляют значительную трудность. Исследования, направленные на изучение этиопатогенеза, профилактики и лечения заболеваний пародонта,

активно проводились и проводятся как в нашей стране, так и за рубежом (Камилов Х.П., 2017; Тахирова К.А., 2017). Имеющиеся исследования по проблеме заболеваний пародонта носят фрагментарный характер, отсутствует комплексный подход в диагностике и прогнозировании заболевания. По мнению Л. М. Цепова (2012), бактериальная инвазия является особенностью «запущенного пародонтита». В то же время пародонт может оставаться интактным при наличии бактериальной бляшки. Для развития воспаления одного этого фактора недостаточно. По-видимому, должна быть совокупность целого ряда патологических факторов. Они должны закрепиться не только в тканях пародонта, но и в организме в целом и обеспечивать резистентность проводимой стандартной терапии. Поэтому изучение данной проблемы должно основываться на комплексном исследовании механизмов воспаления тканей пародонта, способствующих переходу воспаления в хроническую форму, и дальнейшей разработке комплексных методов терапии.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, при котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры стоматологии Ташкентского института усовершенствования врачей по плану научно-исследовательской работы №011400199 на тему: «Совершенствование методов профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта» (2015-2019).

Цель работы определить цитокиновый статус и систему неспецифической защиты ротовой полости в развитии воспаления в тканях пародонта

Задачи исследования:

определить стоматологический и социальный статус больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести.

определить абсолютное и относительное количество субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) у обследуемых лиц на фоне воспалительных заболеваний пародонта липополисахаридного иммуннокомплексного типа;

дать сравнительный анализ цитокиновый профиль плазмы крови и ротовой жидкости у обследуемых лиц на фоне воспалительных заболеваний тканей пародонта;

изучить уровень лактоферрина в ротовой жидкости и ЭТ-1 в плазме крови у обследуемых лиц

Объектом исследования стали 100 хронических больных с генерализованным пародонтитом, которые находились под наблюдением стоматологическом центре Бухарского государственного медицинского института и 20 здоровых лиц.

Предметом исследования стали кровь из вены и сыворотка, а также слюна пациентов для микробиологических, биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, биохимические, иммунологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что повышение уровня пародонтопатогенных микроорганизмов (липополисахаридов) в крови обратно пропорционально спонтанной и индуцированной активности макрофагов в полости рта;

впервые обоснована корреляция увеличения слюны и цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, INF-u) при воспалении липополисахарида и пародентальной ткани типа иммунного комплекса с усилением воспалительного процесса;

впервые было доказано, что в воспалении пародентной ткани иммуннокомплексного типа уровень сывороточного эндотелина (ЭТ-1) превышает уровень сыворотки в крови, что согласуется с распространенностью воспалительных процессов в полости рта;

впервые обосновано чтоповышенные уровни иммунных комплексов крови и слюны и компонентов комплемента (C3, C5a) при воспалении, вызванном аутоиммунным статусом, могут вызвать разрушение пародентных тканей и эндотелиальных клеток сосудов.

Практические результаты исследования:

состояние системного воспаления тканей пародонта и организма оценен неинвазивными методами;

наблюдается корреляция изменений цитокинового статуса полости рта и состояния неспецифической защитной системы при воспалительных заболеваниях пародонта;

обоснована прогностическая значимость увеличения количества слюнных и циркулирующих иммунных комплексов и компонентов комплемента (C3, C5a) при воспалительных заболеваниях тканей пародонта.

Достоверность результатов исследования основана на подходах и методах, использованных в исследовании, теоретических данных, соответствующих полученным результатам, методологической точности исследований, достаточности пациентов, использовании статистических методов и сопоставимости результатов с международными и местными данными. Выводы и полученные результаты подтверждаются компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, чтобы определить статус цитокина в полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и состояния неспецифической защитной системы обеспечивает основу для будущих углубленных исследований в Республике. Увеличение спонтанной и индуцированной активности макрофагов в слюне и липополисахаридах крови при пародонтите, увеличение цитокинов (IL-1,

IL-4, IL-6, INF-u), повышение уровня эндотелина в сыворотке (ЭТ-1) в патогенезе сыворотки могут быть объяснены выявлением новых аспектов патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования состоит в неинвазивной оценке воспалительных процессов при воспалительных заболеваниях тканей пародонта, корреляции между изменениями цитокинового статуса полости рта и состояния неспецифических защитных систем, выявлении прогностической значимости циркулирующих иммунных комплексов и компонентов комплемента (С3, С5а) и способствовании этим к улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов по определению состояния цитокинов полости рта и неспецифической защитной системы при воспалительных заболеваниях пародонта:

утверждены методические рекомендации на тему: «Определение маркеров иммунной системы при патологии пародонта» (справка Министерства Здравоохранения № 8н-р/18 от 22 января 2019 года). Данная методическая рекомендация способствовала выбору оптимальных методов раннего выявления и своевременного лечения нарушений в клеточных и гуморальных суставах иммунной системы в ткани пародонта;

утверждены методические рекомендации «Определение состояния слизистого барьера при воспалении пародонта» (справка Министерства Здравоохранения № 8н-р/229 от 12 июня 2019 года). Данная методическая рекомендация использовалась для выявления изменений в состоянии неспецифической системы защиты слизистой оболочки полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта, для прогнозирования, прогрессирования заболевания и принятия своевременных мер;

Научные выводы о состоянии цитокинов в полости рта и о состоянии неспецифической защитной системы при воспалительных заболеваниях пародонта внедряются в практику здравоохранения, в том числе в практиках Бухарской областной стоматологической клиники, Бухарской областной детской стоматологической клиники и Ташкентской городской стоматологической поликлиники №1 (справка Министерства Здравоохранения №8н-д/157 от 8 июня 2019 года). Эти результаты помогли снизить частоту повторения заболевания, улучшить качество жизни пациентов и уменьшить их обращения к медицинской помощи путем своевременной диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Апробация результатов исследования. Результаты этого исследования обсуждались на 2 международных и 1 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. Опубликованы всего 10 научных работ по темам диссертаций, в том числе 4 статьи в научных журналах, рекомендованных к публикации Высшей аттестационной комиссией

Республики Узбекистан, из них 3 в отечественных и 1 в зарубежных журналах.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, хулрса, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 94 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, дана характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий РУз, определена научная новизна и выделены практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость результатов работы, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, данные об опубликованных по теме статьях и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные аспекты этиопатогенеза заболеваний пародонта»** дана развёрнутая картина анализа литературных источников по теме диссертации. Анализируются самые современные научные достижения отечественных и зарубежных ученых в области течения и лечения заболеваний тканей пародонта. Освещаются данные литературы по новым методам лечения и профилактики заболеваний тканей пародонта и СОПР, приводятся проблемы, требующие решения на государственном и местном уровне.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** изложены основной материал и методы исследования, хронологические рамки, объекты, на базе которых выполнялась работа. Объектом исследования явились больные с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Было исследовано 100 пациентов в возрасте от 37 до 55 лет и 20 добровольца в возрасте от 33 до 52 лет. Обследовались пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), обратившиеся за помощью в стоматологический центр Бухарского государственного медицинского института. Научные и лабораторные исследования были проведены с использованием оборудования и аппаратуры лабораторий Ташкентского государственного стоматологического института, иммунологической лаборатории Института иммунологии и геномики человека АНРУз.

Обследованные 120 пациентов, были разделены на 3 группы:

1-группа 20 пациентов без патологии пародонта;

2-группа 60 пациента, имеющие патологию в тканях пародонта липополисахаридного типа;

3-группа 40 пациентов, имеющие патологию в тканях пародонта иммуннокомплексного типа.

Критерии включения пациентов в исследование: добровольное (письменное) и сознательное участие в исследовании, отсутствие выраженной сопутствующей патологии, диагноз «пародонтит средней степени тяжести», прикус ортогнатический, наличие несъёмных ортопедических конструкций, отсутствие не более двух зубов с каждой стороны челюсти, присутствие одиночных коронок, у женщин отсутствие беременности, климактерического синдрома, отсутствие вредных привычек: курение, алкоголизм, ожирение.

Исучаемый контингент по возрасту и полу (табл. 1), по социальному статусу (табл. 2).

Таблица 1

**Исучаемый контингент по возрасту и полу
(абсолютное число)**

Возраст группа	1-группа , n=20			2-группа, n=60			3-группа, n=40		
	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего
25-30	-	2	2	1	4	5	1	3	4
31-40	3	6	9	11	18	29	7	10	17
41-50	3	4	7	7	12	19	5	10	15
51-60	1	1	2	2	5	7	1	3	4
Всего	7	13	20	21	39	60	14	26	40

Таблица 2

**Исучаемый контингент по социальному статусу
(абсолютное число)**

Возраст	1-группа, n=20			2-группа, n=60			3-группа, n=40		
	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего
Не работают	1	3	4	2	11	13	2	7	9
рабочие	5	7	12	18	19	37	10	13	23
служащие	1	3	4	2	8	10	2	6	8
Всего	7	13	20	21	39	60	14	26	40

Как видно из таблицы у пациентов группы сравнения лишь 40% имели фоновую соматическую патологию; при ГПСТ с липополисахаридным компонентом развития заболевания частота фоновой патологии составили 68,33%; а у пациентов с иммунокомплексным фоном заболевания обнаруживались в 100% случаев.

Группа случайного сравнения позволила нам сравнить результаты исследования и сделать обоснованные выводы.

Критерии исключения из исследования: пародонтит лёгкой и тяжёлой степени тяжести, заболевания ротовой полости, патологические виды прикуса, системные заболевания, трудности с чтением и заполнением анкет, профессиональные вредности, несогласие с условиями исследования.

Критерии не включения в исследования: алкогольная зависимость, наркотическая зависимость, наличие острых соматических воспалительных заболеваний, возраст меньше 28 и старше 50 лет.

При обследовании использовали: Клинические и инструментальные исследование ротовой полости с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (индекс PI (определяли по Russel, 1956), индекс РМА по методу Муллемана-Саксера (РВІ), (1975), индекс ОНІ-S (по Грин-Вермиллион, 1964), глубина ПК (измеряли градуированным пуговчатым пародонтальным зондом), подвижность зубов (с помощью классификации по Fleszar T.J., 1980)). Изучена кровь и смешанная слюна, которые были изучены по следующим параметрам: а) биохимические исследования был использован проточный счётчик среднего класса Cobas Micros 18 OT (АВХ, Франция). Используя данный анализатор возможно получать до 18 параметров характеризующих показатели клеток периферической крови; б) Иммуноферментные исследования (цитокины ФНО α , ИЛ - β , ИЛ-4, ИЛ-10, иммуноглобулины М, G, компоненты комплемента C5, C3,). Количественное определение содержания в сыворотке биологически активных молекул таких как, фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α - TNF α), интерлейкина: 1, 4, 6, 10 (interleukin - IL), С-реактивный белок (СРБ) проводили с применением коммерческих наборов (с использованием сыворотки) производителя тест-систем для научных исследований Bender MedSystems, Австрия. Во всех набора «Human IL - 12+p70», Invitrogen, США. Концентрацию эндотелина (ЭТ) случаях использован твердофазный иммуноферментный метод анализ (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay). Исследование осуществлено в точном соответствии прилагаемой производителем к каждому набору инструкцией пользователя.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета MicrosoftOffice Excel-2016, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Особенности показателей крови при воспалении пародонта, вызванного микробными липосахаридами»** предоставлены жалобы пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, индексные показатели гигиены полости рта, воспаление и деструкции пародонта в сравнительных группах, абсолютное и относительное количество субпопуляций иммунокомпетентных клеток у обследуемых лиц на фоне воспалительных заболеваний пародонта.

В основных группах (2 и 3 группы) при объективном осмотре установлены признаки хронического воспалительного процесса в тканях пародонта.

Все больные предъявляли типичные для хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести (ХГПСТ) жалобы

на боли в деснах, парестезию, запах из рта, кровоточивость дёсен, боли и кровоточивость десен при их чистке зубов, наличие пародонтального кармана и гноетечение из пародонтального кармана, подвижность зубов, зубных отложение (табл.3).

Таблица 3.

Жалобы пациентов контрольных и основных группах сравнение (в %),

Жалобы	Контрольная группа, n=20	Пациенты с ХГПСТ	
		2 группа, n=60	3 группа, n=40
Боли в дёснах	1/5,0+4,87	15/25,0+5,59	38/95,0+3,44*
Парестезия	1/5,0+4,87	30/50,0+6,15	37/92,5+4,16*
Запах изо рта	4/20,0+8,94	23/38,33+6,14	37/92,5+4,16*
Расшатанность зубов	0	26/43,33+6,39	34/85,0+5,65*
Гноетечение ПК	0	25/75,0+5,59	35/87,5+5,23
Зубные отложение	3/15,06+7,98	40/66,67+6,08	39/97,5+3,40
Наличие ПК	0	55/91,67+3,57	40/10,0+0,0
Боли и кровоточивость при чистке зубов	0	95/75,0+5,59	39/97,5+3,40
Затруднение при пережевывании пищи	0	37/61,67+6,11	36/90,0+4,74

Примечание : в числителе мало пациентов в знаменатели в % от числа пациентов в группе; * по отношению контрольный группе; * по отношению по в 2-группе.

Необходимо отметить, что у пациентов 3-группы с ХГПСТ все жалобы с пародонтитом статистически значимы (* $P < 0,05$) превосходили показатели 2-группы, что свидетельствует о высокой патогенетической роли иммуннокомплексного воспаление в патогенезе пародонтита.

Индексные показатели гигиены полости рта, воспаление и деструкции пародонта в сравнительных группах представлено в таблице 4. Необходимо отметить, что индексные показатели гигиена, воспаление и деструкции пародонта у пациентов 2-группы статистически значимы ($P < 0,05$) превосходили показатели 3 –группы.

Так, величина показателей деструктивного поражения пародонта РІ индекс составил во 2-группе $2,31 \pm 0,10$ балла, а в 3-группе $3,61 \pm 0,15$ баллов ($R < 0,05$)

Соответствующие значения индекса воспаления пародонта РМА индекс были равны во 2-группе $41,25 \pm 2,0\%$, а в 3-группе в $2,33 \pm 3,01\%$ ($P < 0,01$); соответствующие значение индекса гигиены полости рта ОНІ-S индекса были равны $2,65 \pm 0,12$ против $4,03 \pm 0,17\%$; глубина ПК- $3,62 \pm 0,18$ мм против $4,92 \pm 0,21$ мм; подвижность зубов $3,20 \pm 0,14$ балла против $4,65 \pm 0,21$ балл и кровоточивости $3,61 \pm 0,13$ балла против $4,52 \pm 0,20$ баллов ($P < 0,01$).

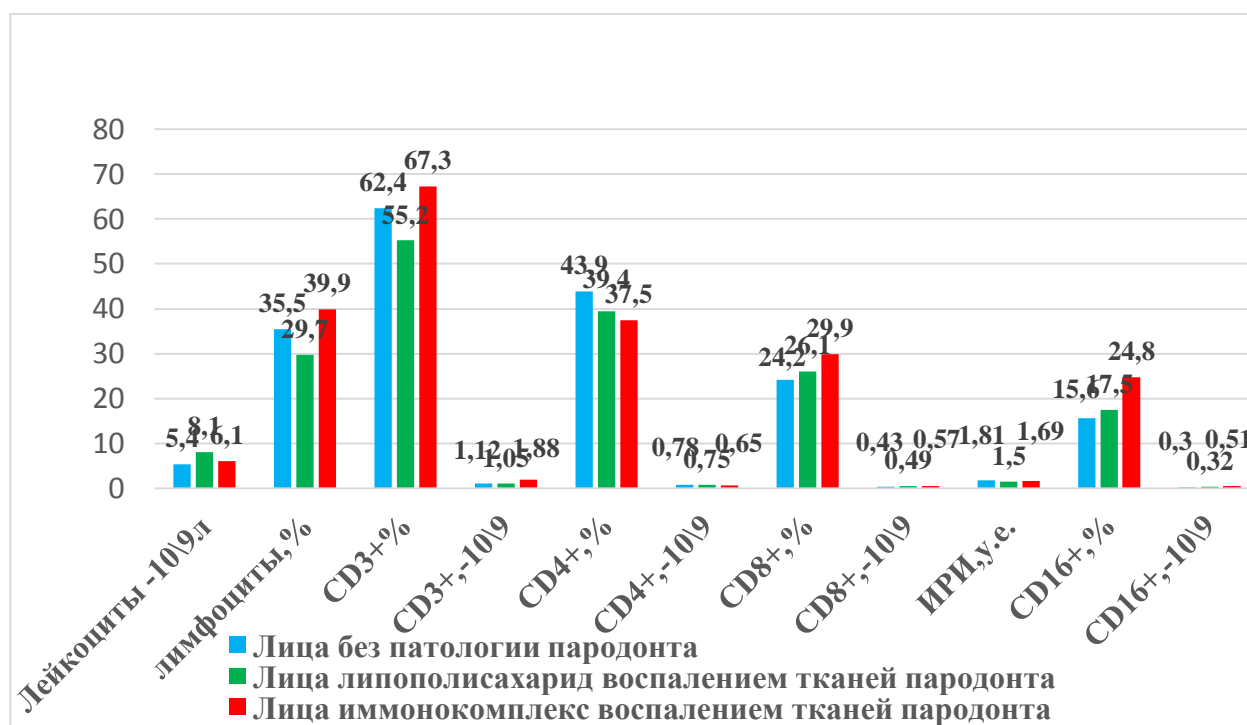
Таблица 4.

Индексные показатели гигиены полости рта, воспаление и деструкции пародонта в сравнительных группах

показатели	Контрольная группа, n=20	Патология с ХГПСТ	
		2-группа, n=60	3-группа, n=40
Индекс PI балла	0,25±0,01	2,31±0,10	3,61±0,15*
Индекс РМА, %	0	41,25±2,00	62,33±3,01*
ОНИ-S индекс баллы	1,25±0,05	2,65±0,12	4,03±0,17*
Глубина ПК в мм	0	3,62±0,18	4,92±0,17*
Подвижность зубов, балл	0	3,2±0,14	4,65±0,21*
Кровоточивость балл	1,25±0,06	3,61±0,13	4,52±0,20*

Примечание: *P<0.05 по отношению 2- ой группе.

Таким образом, у пациентов 3-группы с иммуннокомплексным типом патологии отмечается статистически более значимое увеличение тяжести ХГПСТ, что определяет необходимость патогенетических механизмов развития воспалительно -деструктивного поражения пародонта (рис. 1).



Абсолютное и относительное количество субпопуляций иммунокомпетентных клеток у обследуемых лиц на фоне воспалительных заболеваний пародонта, в %

У больных липолисахаридным типом воспаления тканей пародонта отмечено увеличение количества лейкоцитов, тогда как уровень пула лимфоцитов снижено по сравнению с группой лиц без патологии пародонта. Последнее сопровождается снижением процентного содержания CD3+, CD4+. В остальных показателях абсолютного и относительного количество субпопуляций иммунокомпетентных клеток у обследуемых лиц на фоне воспалительных заболеваний пародонта липолисахаридного типа не отмечено.

Таким образом, у лиц с воспалительными заболеваниями тканей пародонта липолисахаридного типа, ассоциированы с нарушениями в клеточном звене иммунитета: относительной лимфопенией, дисбалансом субпопуляций Т-клеток с уменьшением относительных значений содержания Т-хелперов и возрастанием относительного числа клеток, несущих маркер естественных киллеров (CD 16). У лиц воспалительным заболеванием тканей пародонта иммуннокомплексного типа, ассоциированы с нарушениями в иммунном статусе; увеличением процентного содержания лимфоцитов, а также популяций лимфоцитов (CD3, CD8, CD16).

Развитие хронического пародонтита у обследуемых лиц сопровождалось существенными нарушениями иммунных механизмов защиты ротовой полости, проявляющимися местными изменениями цитокинового профиля.

Одним из ключевых звеньев генерализации патологического процесса в пародонте является медиатор воспаления интерлейкин-1 (IL-1). IL-1 стимулирует выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, что способствует прикреплению полиморфно-ядерных гранулоцитов и моноцитов, а также мобилизации этих клеток в очаг воспаления (табл.5).

Таблица 5.

Цитокиновый профиль плазмы крови и ротовой жидкости у обследуемых лиц фоне воспалительных заболеваний тканей пародонта

Показатель	1 группа, (n=20)	2 группа, (n=60)	3 группа, (n=40)
Плазма крови			
ИЛ-1, пг/мл	1,72±0,05	1,98±0,08**	9,9±1,2***
ИЛ-4, пг/мл	0,39±0,2	1,25±0,3*	2,03±0,8
ИЛ-6, пг/мл	1,69±0,09	2,59±0,76	17,3±2,3***
ФНО-а, пг/мл	0,57±0,01	1,17±0,2**	36,5±3,1***
ИФ-у, пг/мл	2,1±0,4	2,8±0,5	4,5±0,7**
Ротовая жидкость			
ИЛ-1, пг/мл	3,6±0,23	21,9±1,5***	44,5±4,2***
ИЛ-4, пг/мл	26,5±1,7	32,6±1,9*	54,4±2,7***
ИЛ-6, пг/мл	3,05±0,08	10,4±1,1***	25±1,6***
ФНО-а, пг/мл	15,4±1,1	36,4±3,8***	112±4,2**
ИФ-у, пг/мл	39,4±2,3	97,5±5,3***	231±4,9***

Примечание: * - различия относительно данных 1 группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 2 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

Одним из мощных противовоспалительных цитокинов является ИФ- γ , который блокирует аутостимуляцию провоспалительных цитокинов макрофагами. Однако повышение его уровня, как и уровня ИЛ-4 было недостаточным для ограничения провоспалительной цитокинемии. То есть, при воспалительных заболеваниях пародонта противовоспалительный ответ разбалансирован, что ведет к неадекватной иммунной реакции на пародонтопатогенные микроорганизмы и к затяжному течению воспалительного процесса в тканях пародонта.

В патогенезе болезней пародонта существенная роль принадлежит не только микробным факторам, но и иммунопатологическим механизмам - иммунокомплексному и клеточному. На более поздних стадиях присоединяется аутоиммунный компонент патогенеза болезней пародонта. При этом возникает специфическая ответная иммунная реакция - иммунное воспаление. При увеличении количества грамотрицательных бактерий и их разрушении выделяется эндотоксин, действие которого повышает образование IgM и уменьшает IgG. Антитела, относящиеся к IgG вступая в реакции антиген - антитело, активируют систему комплемента. Система комплемента является одним из основных эффекторных механизмов реализации как врождённого, так и приобретённого иммунитета. И, несмотря на то, что все активационные и регуляторные механизмы до сих пор не определены, исследования в этой области демонстрируют важность системы комплемента при различных заболеваниях. Каскад комплемента протекает через управляемый, ограниченный протеолиз и конформационные изменения белков. Имеется возможность активации каскада комплемента по трём путям: классическому, лектиновому и альтернативному, которые сходятся в конечной точке реализации общих эффекторных функций. Все вышеизложенное свидетельствует о несомненном вкладе компонентов системы комплемента в патогенез иммунокомплексного воспаления.

Однако, есть указания на то, что до сих пор остаются недостаточно изучены механизмы активации и функционирования системы комплемента при воспалительных заболеваниях тканей пародонта. Классический путь активации каскада комплемента начинается с субкомпонента комплемента IgG, который образует комплекс с агрегированными IgG и IgM и его конформационные изменения обеспечивают запуск каскада комплементзависимого цитолиза, что часто осложняется повреждением тканей. Однако роль активации комплемента по классическому пути в патогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта изучена недостаточно.

В таблице 6 видно, что у всех пациентов наблюдались значимые различия в степени активности классического пути комплемента.

Таблица 6.

Динамика количественного содержания компонента комплемента, классического пути иммуноглобулина М и G у обследуемых лиц (мг /дл)

Показатель	Контрольная группа, n=20	1-группа, n=60	2-группа, n=40
Компонент комплемента C3, пг/мл	65,4±4,81	78,1±6,32	176,1±10,24***
Компонент комплемента C5a пг/мл	2,33±0,11	3,28±0,13***	5,86±0,44***
IgM, г/л	155,5±11,02	9,7±4,96***	239,9±17,12***
IgG, г/л	1062,4±23,07	1255,2±31,62***	1667,3±43,54***

Примечание: * - различия относительно данных 1 группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 2 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

Высокая активность классического пути комплемента у пациентов групп с иммунокомплексным типом, может быть связана с необходимостью противостоять повреждением тканей. Основываясь на совокупности полученных в исследовании данных, предположено, что регистрируемое продолжение активации классического пути комплемента у пациентов связывается с нарастанием в сыворотке крови титра антител класса М и G, как эндогенной, так и микробной природы. Микробная инвазия могла осуществиться за счет транслокации микрофлоры из очага воспаления, обусловленной эндотелиальной дисфункцией. Благодаря адекватному реагированию врождённой иммунной системы бактериальная инвазия не имела фатального значения, а презентация антигена клеткам адаптивного иммунного ответа позволило переключить иммунную защиту на следующий уровень, с синтезом специфических антител. Увеличение циркулирующего пула IgM влечёт за собой активацию каскада комплемента по классическому пути.

Таким образом, дифференцированный подход клинико-лабораторных показателей липополисахаридного и иммунокомплексного воспаления тканей пародонта показало на значительные изменения в изучаемых показателях крови и ротовой жидкости, что тесно связано степенью повреждения тканей пародонта, длительностью заболевания и неадекватной терапией.

В четвёртой главе диссертации **«Особенности показателей ротовой жидкости при воспалении пародонта, вызванного микробными липосахаридами»** даны сравнительные результаты показатели НСТ-теста нейтрофилов ротовой жидкости у больных воспалительным заболеванием пародонта липополисахаридного типа, фагоцитарная активность нейтрофилов свободной ротовой жидкости, уровень лактоферрина в ротовой

жидкости у обследуемых лиц, увеличение содержания IgA.

Противоинфекционная защита слизистых оболочек, наряду с эпителиальным барьером, включает клеточное звено противоинфекционной защиты, гуморальные факторы иммунитета и нормальную микрофлору ротовой полости, существующую в виде биопленок на поверхности эпителия или в планктонной форме в свободной ротовой жидкости.

Для оценки функциональной активности нейтрофилов свободной ротовой жидкости изучали спонтанное и индуцированное латексом восстановление НСТ в диформазан, определяли способность нейтрофилов к фагоцитозу частиц латекса (табл. 7).

Таблица 7.

Показатели НСТ-теста нейтрофилов ротовой жидкости у больных воспалительным заболеванием пародонта липополисахаридного типа

Показатель		Свободная ротовая жидкость пациентов ХВЗП	Группа сравнения
НСТ спонтанный	Активность, %	9,02±0,403***	20,0±0,46
	Интенсивность усл.ед	0,12±0,008***	0,26±0,008
НСТ индуцированный	Активность, %	8,0±0,402***	25,7±0,78
	Интенсивность, усл.ед	0,075±0,003***	0,23±0,004

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (***) - P<0,001)

Как видно из представленных результатов исследований, показатели НСТ-теста нейтрофилов ротовой жидкости у больных воспалительным заболеванием пародонта липополисахаридного типа имели своеобразный характер.

Так, при спонтанном тесте активность нейтрофилов повышалось в 2,25 раза, тогда как при индуцированной повышению НСТ активности нейтрофилов повысилось в 3,21 раза, указывая тем самым на высокую активность фагоцитарной активности нейтрофилов.

Фагоцитарная активность нейтрофилов свободной ротовой жидкости изучалась на модели поглощения частиц полистирольного латекса. При анализе фагоцитоза рассчитывали активность, интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число. Значительных изменений показателей фагоцитарной функции в сравниваемых группах выявлено не было. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8.

Фагоцитарная активность нейтрофилов свободной ротовой жидкости

Показатель		Свободная ротовая жидкость пациентов ХВЗП	Группа сравнения
Фагоцитоз	Активность, %	48,4±2,0	46,7±1,48
	Интенсивность, усл.ед	1,03±0,05***	1,29±0,023
	фагоцитарное число	2,46±0,191	2,68±0,057

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (***) - P<0,001)

Таким образом, нами установлено, что функциональный статус жизнеспособных нейтрофилов остаётся стабильным и не отличается от состояния нейтрофилов свободной ротовой жидкости.

В гранулах нейтрофилов содержится большое количество растворимых молекул, рецепторы к фрагментам комплемента, иммуноглобулинам, компонентам внеклеточного матрикса. Нейтрофилы образуют широкий спектр цитокинов, лимфоцит- и фагоцитоз стимулирующие факторы, тканевой тромбопластин, активатор плазминогена, низкомолекулярные (в том числе и опиоидные) пептиды, метаболиты липидов и другие соединения. Благодаря этим продуктам, нейтрофилы эмиграцию осуществляют разнообразными и разнонаправленными регуляторными эффектами. Для всесторонней оценки антимикробного потенциала свободной ротовой жидкости нами было изучено содержание антимикробных пептидов (IgA, лактоферрин) проводили с помощью иммуноферментного анализа.

В результате проведённых исследований было обнаружено значительное увеличение содержания IgA в исследуемой группе (рис 2.).

Как известно, IgA осуществляет различные защитные функции посредством взаимодействия с различными рецепторами иммунной системы, что предохраняет слизистые поверхности тела от проникновения микроорганизмов в ткани. SIgA может связывать токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и противовирусную активность. Он действует как агглютинатор микроорганизмов и нейтрализатор токсинов, ингибируя связывание вирусов и бактерий с поверхностью слизистых оболочек ингибируя репликацию.

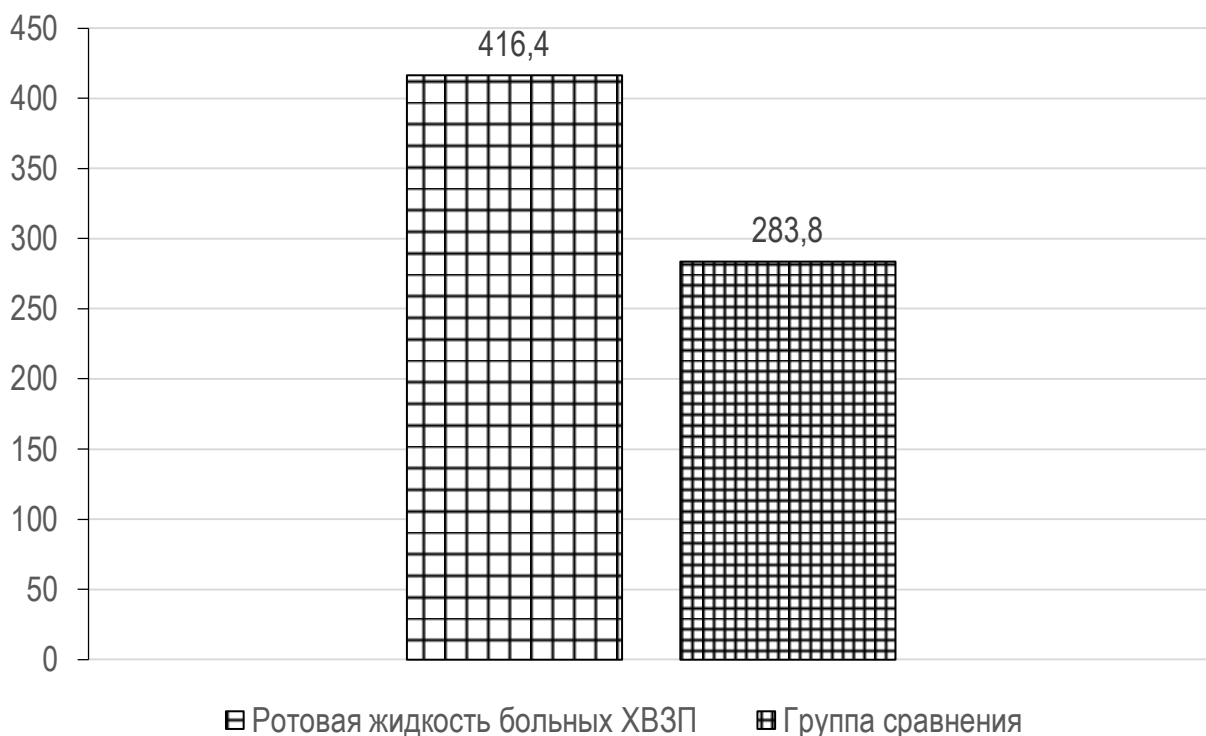


Рис. 2. Уровень секреторного IgA в ротовой жидкости лиц с воспалительным заболеванием пародонта липополисахаридного типа, г/л

В результате проведённых исследований также выявлено увеличение уровня лактоферрина в ротовой жидкости в среднем в 12 раз при сравнение с группой контроля – $P < 0,001$. (рис 3.)

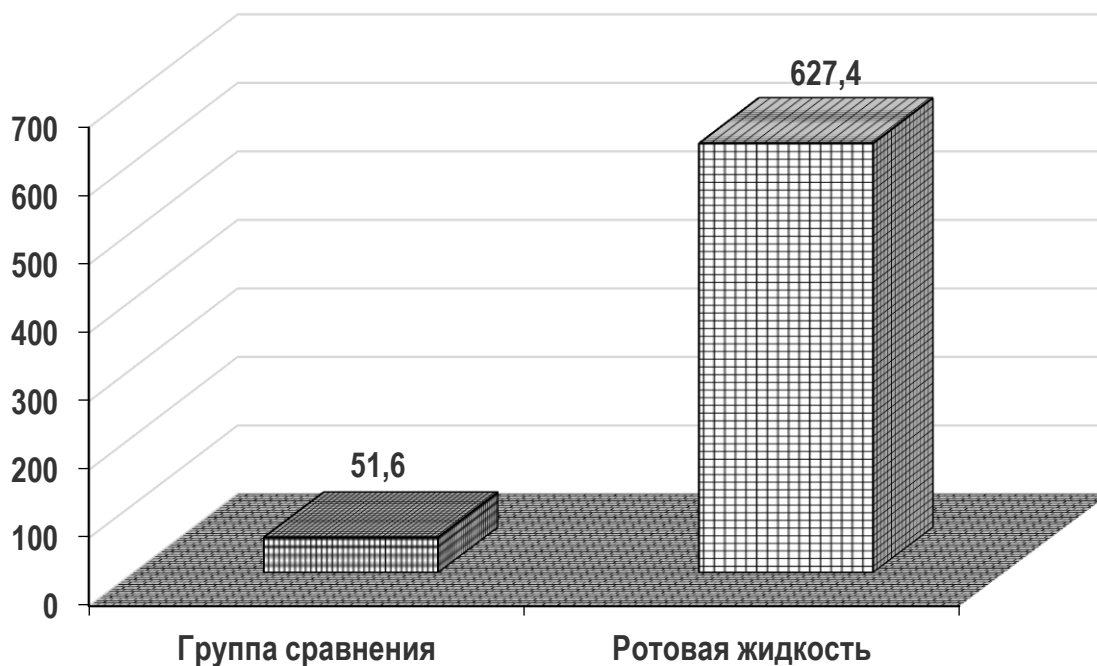


Рис. 3. Уровень лактоферрина в ротовой жидкости у обследуемых лиц

Прогрессирующее повышение интенсивности фагоцитоза макрофагов обеспечивает механизмы обратного развития (ограничения) воспалительной реакции. Одним из важных показателей течения воспалительного процесса является интенсивность подвижности фагоцитов (хемотаксис). Именно подвижность макрофагов является одним из механизмов, обуславливающих количество клеток - фагоцитов в очаге воспаления и определяющее в конечном итоге эффективность фагоцитарного процесса.

Исследованиями показано, что число фагоцитирующих клеток, поступающих в ткани пародонта, увеличивается при развитии воспалительного процесса (табл. 9). Механизмы этого явления представляют для нас существенный интерес, поскольку, как показали наши исследования, при развитии микробного воспаления в тканях пародонта наблюдается значительное усиление интенсивности хемотаксиса фагоцитирующих клеток.

Таблица 9

Интенсивность фагоцитоза, хемотаксиса макрофагов в динамике воспаления пародонта, вызванного микробными липополисахаридами

Показатели	Контроль группа	Группа больных
Интенсивность фагоцитоза (имп/мин/ мг белка)	9424±156	13892±231***
Интенсивность хемотаксиса макрофагов (мг белка/мл)	0.05±0.001	0.08±0.001***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - P<0,001)

Однако изменения хемотаксиса по скорости развития несколько отстают от усиления фагоцитарного ответа макрофагов. Полученные данные, характеризуя объединенную функцию воспалительных клеток при развитии липополисахаридного воспаления пародонта, можно рассматривать как ограничение избыточного скопления лейкоцитов в очаге воспаления.

Таким образом, у больных с пародонтитом в тканях пародонта обнаруживается выраженный абсолютный лейкоцитоз, что свидетельствует о сохранении признаков локального воспаления, а относительное количество клеток крови распределялось в пользу лимфоцитов 40,73% и моноцитов 17,87%, что логично для хронического воспаления.

В пятой главе диссертации «Динамика показателей крови в воспалении пародонта иммунокомплексного типа» изучена уровень ЭТ-1 у обследуемых групп больных с воспалением тканей пародонта. Важным патогенетическим аспектом возникновения воспалительного процесса в тканях пародонта иммунокомплексного типа может быть развитие эндотелиальной дисфункции, как результат иммунокомплексного воздействия на эндотелий. Высокая распространённость заболеваний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия способствует развитию дисба-

ланса между механизмами антиоксидантной защиты и скоростью свободно радикального окисления.

Уровень ЭТ-1 у обследуемых групп больных с воспалением тканей пародонта иммуннокомплексного типа возрастает по сравнению с показателями здоровых (табл. 10). Поскольку ЭТ-1 действует преимущественно местно, естественно предположить, что повышенное образование данного пептида характеризует состояние микроциркуляторного русла и является критерием тяжести заболевания.

Таблица 10

Уровень ЭТ-1 (ммоль/мл) в ротовой жидкости и сыворотке крови больных с воспалительным заболеванием пародонта

	Контрольная группа	Больные с воспалительным заболеванием пародонта
Ротовая жидкость	0,49±0,02	2,38±0,01***
Сыворотка	0,13±0,05	1,57±0,09***

Примечание: * - различия относительно данных здоровых лиц значимы (***) - P<0,001)

В ротовой жидкости обследуемых лиц наблюдается более высокая концентрация ЭТ-1 по сравнению со здоровыми (P<0,001). В сыворотке также выявлены высокие значения уровня ЭТ-1. Это объясняется внутрисосудистой эндотелиальной секрецией эндотелина. У больных концентрация пептида в ротовой жидкости была значимо выше, чем в сыворотке, что объясняется локализацией альтеративного процесса в области зубодесневой бороздки и маргинального уровня десны. Данное обстоятельство указывает на более разлитой характер воспаления, с выраженной экссудацией из пародонтальных карманов.

Высокая концентрация эндотелина при заболеваниях пародонта вызывает стойкую вазоконстрикцию, что ведет к метаболическими нарушениями в тканях пародонта и формирует «порочный круг» в механизмах развития этой патологии.

Таким образом, обязательным условием воспаления в тканях пародонта иммуннокомплексного типа является дисфункция межклеточный взаимодействий, прежде всего на уровне микрососудов и посткапиллярных венул. Опосредуемое через нарушение микроциркуляции расстройства гемодинамики и гемостаза, приводит к дисфункциям прилежащих тканей и в той или иной степени затрагивает все органы и системы. При этом патогенез иммуннокомплексного воспаления неинфекционного генеза у пациентов усугубляется ранее сформированными нарушениями гомеостаза инфекционно-токсического генеза и сопутствующее иммунокомпроментации.

ВЫВОДЫ

1. Развитие воспалительных процессов в тканях пародонта в сравниваемых группах, как липополисахаридной, так и иммунокомплексной природы были однородны по соотношению мужчин и женщин, при этом у пациентов группы сравнения лишь 40% имели фоновую соматическую патологию; при ГПСТ с липополисахаридным компонентом развитие заболевания частоты фоновой патологии составила 68,33%; а у пациентов с иммунокомплексным фоном заболевания обнаруживались в 100% случаев. Социальная характеристика групп сравнения также были однородными.

2. При развитии воспаления в тканях пародонта как липополисахаридной, так и иммунокомплексной природы изменения метаболических процессов и показатели крови носят разнонаправленный характер. У лиц воспалительными заболеваниями тканей пародонта липополисахаридного типа, ассоциированы с нарушениями в клеточном звене иммунитета: относительной лимфопенией, дисбалансом субпопуляций Т-клеток с уменьшением относительных значений содержания Т-хелперов и возрастанием относительного числа клеток, несущих маркер естественных киллеров (CD 16+). При иммунокомплексном типе воспалительной реакции развивается воспалительный процесс, характеризующийся нарушениями в иммунном статусе; увеличением процентного содержания лимфоцитов, а также популяций лимфоцитов (CD3+, CD8+, CD16+). Высокая активность классического пути комплемента у пациентов групп с иммунокомплексным типом, обусловлено с необходимостью противостоять повреждением тканей.

3. Развитие хронического пародонтита у обследуемых лиц сопровождалось существенными нарушениями иммунных механизмов защиты ротовой полости, проявляющимися местными изменениями цитокинового профиля.

Одним из ключевых звеньев генерализации патологического процесса в пародонте является медиатор воспаления интерлейкин-1 (IL-1). IL-1 стимулирует выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, что способствует прикреплению полиморфно-ядерных гранулоцитов и моноцитов, а также мобилизации этих клеток в очаг воспаления. Одним из мощных противовоспалительных цитокинов является ИФ-γ, который блокирует аутоstimуляцию провоспалительных цитокинов макрофагами. Однако повышение его уровня, как и уровня ИЛ-4 было недостаточным для ограничения провоспалительной цитокинемии. То есть, при воспалительных заболеваниях пародонта противовоспалительный ответ разбалансирован, что ведет к неадекватной иммунной реакции на пародонтопатогенные микроорганизмы и к затяжному течению воспалительного процесса в тканях пародонта.

4. В результате проведенных исследований также выявлено увеличение уровня лактоферрина в ротовой жидкости липополисахаридного типа у больных 627,4 мг/мл, у контрольной группы 51,6 мг/мл, что показывает

увелечение лактоферина в ротовой жидкости в среднем в 12 раз при сравнении с группой контроля. При Уровне ET-1 у обследуемых групп больных с воспалением тканей пародонта иммуннокомплексного типа возрастает по сравнению с показателями здоровых. В ротовой жидкости обследуемых лиц наблюдается более высокая концентрация ET-1 по сравнению со здоровыми ($P < 0,001$). В сыворотке также выявлены высокие значения уровня ET-1. Это объясняется внутрисосудистой эндотелиальной секрецией эндотелина. У больных концентрация пептида в ротовой жидкости была значимо выше, чем в сыворотке, что объясняется локализацией альтеративного процесса в области зубодесневой бороздки и маргинального уровня десны. Данное обстоятельство указывает на более разлитой характер воспаления, с выраженной экссудацией из пародонтальных карманов.

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

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

SHADIYEVA SHODIYA SHUKHRATOVNA

**CYTOKINE STATUS IN THE INFLAMED PARODONTIUM TISSUE AND
NON-SPECIFIC ORAL PROTECTION SYSTEM**

14.00.21 – Stomatology

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

BUKHARA – 2020

The theme of doctor of philosophy dissertation(PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2016.2.PhD/Tib375

The dissertation is conducted at Tashkent Institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English) languages on the the web-site of Scientific Council (www.bsmi.uz) and on website of «Ziyonet» information-educational portal in (www/ziyonet.uz)

Scientific leader : **Alimov Alisher Sadikovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Yakubova Zulfiya Khamidovna**
Candidate of medical sciences (Tajikistan)

Shukurova Umida Abdurasulovna
Doctor of medical sciences

Leading organization: **Kursk State Medical University (Russia)**

Defense will take place «___» _____ 2020 at _____ at the meeting of Scientific Council PhD.31.10.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute at adress (Address: 200118, Bukhara city, Alisher Navoi shoh Street, 1.

Telephone number/fax: (+99365)-223-0050, e-mail: buhmi@mail.ru)

Doctor of philosophy (PhD) dissertation is registred in Information-resource center of Bukhara State Medical Institute. (registerration number № _____) the text of the dissertation is available at the Information-resource center at the following address: (Address: 200118, Bukhara city, Alisher Navoi shoh Street, 1). Telephone number/fax: (+99365)-223-0050.

Abstract dissertation out on _____ 2020 years.
(mailing report № _____ on _____ 2020 years).

A.Sh.Inoyatov

The chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees ,doctor of medical sciences

N.U.Narzullayev

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

N.A.Nuraliyev

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

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The aim of research work in recent years, the treatment and prevention of inflammatory diseases of the periodontal tissues has been one of the most pressing medical and social problems among the population of different regions of the world.

The object of the research study were 100 patients with chronic generalized periodontitis and 20 healthy individuals under the supervision of a therapeutic dental clinic of the Bukhara State Medical Institute.

The scientific novelty of the research work is as follows:

periodontal pathogen has been found to correlate with the increase in the amount of microbial bark (lipopolysaccharides) in blood with increased spontaneous and induced activity of macrophages;

it was first proved that an increase in the inflammatory process is associated with increased inflammation of saliva and cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, INF-u) in inflammation of the lipopolysaccharide and periodontal tissue of the immune-complex;

it was first proved that in periodontal inflammation of the immune-complex type, an excess of the amount of endothelium (ET-1) in the blood serum corresponds to the prevalence of inflammation in the oral cavity;

it was first based on the fact that in inflammation with autoimmune condition, the increase in the blood and saliva circulating immune complexes and complement components (C3, C5a) leads to increased absorption of periodontal tissues and vascular endothelial cells.

Implementation of research results based on the basis of the scientific results on the determination of the status of the oral cavity cytokine and non-specific protective system in inflammatory diseases of the periodontal tissues:

methodological recommendation "Determination of immune system markers in periodontal pathology" (certificate No. 8n-r / 18 of the Ministry of Health January 22, 2019). This methodological recommendation has contributed to the selection of the optimal methods for early detection and timely treatment of disorders in the cellular and humoral elements of the immune system in the periodontal tissues;

methodological recommendation «Determination of the condition of the mucous barrier in periodontal inflammation» (certificate No. 8n-r / 229 of the Ministry of Health June 12, 2019). This methodological recommendation was used to identify changes in the status of the non-specific system of protection of the oral mucosa in inflammatory diseases of the periodontal tissues, to predict disease progression and to take timely measures;

scientific findings on the detection of cytokines in the oral cavity and nonspecific protective system for inflammatory periodontal diseases are being introduced into healthcare practice, including the Bukhara Regional Dental Clinic, Bukhara Regional Children's Dental Clinic and Tashkent Dental Clinic No. 1 (certificate No. 8n-r/157of the Ministry of Health June 08, 2019). These

results helped to reduce the recurrence rate, improve the quality of life of patients and reduce their applying for medical care by timely diagnosis and treatment of patients with inflammatory periodontal diseases.

The size and structure of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a summary, practical advice and a list of references. The volume of the dissertation is 94 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С., Хаджиметов А.А. Характер изменений лактоферрина в слюне при пародонтите различной степени тяжести // Журнал теоретической и клинической медицины, -2015.-№4. -С.134-136. (14.00.00; №3).
2. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний пародонта(обзор литературы)// Стоматология. – Ташкент, 2016. -№2-3.- С.162-170. (14.00.00; №12).
3. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С. Значение ротовой жидкости в защитной системе слизистой оболочке полости рта при воспалении пародонта// Стоматология. – Ташкент, 2016. - С.108-115. (14.00.00; №12).
4. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С. The role of protective factors of blood and oral fluid in inflammatory periodontal diseases.// European science review. – 2018. - N5-6. - P.222-226 (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть, II part)

5. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С., Хаджиметов А.А. Характер изменений белка острой фазы-лактоферрина в слюне при пародонтите различной степени тяжести // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, № 8, 2015 г, 4-часть,-С.694-696.
6. Shadieva Sh.Sh.Role of immune mechanisms in patients with inflammatory periodontal pathology// European research: innovation in science, education and technology. - London, United Kingdom, 2019. - P.73-76.
7. Шадиева Ш.Ш. Сурункали умумлашган пародонтит билан каслланган беморларда иммунитет тизимини тавсифлаш // IX Халқаро амалий конференция "Замонавий инновациялар: замонавий илмий билимларни ривожлантириш назарияси ва амалиёти. - Москва, Россия, 2019. - №5 (33). - 38-39 б.
8. Шадиева С.Ш., Алимов А.С., Хаджиметов А.А. Establishment of character of changes of level lactoferrine in saliva at chronic parodontitis various severity levels //I Межрегиональной Стоматологической Конференции студентов и молодых ученых. - Новосибирск, 2015. - С.62-63.
9. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С., Хаджиметов А.А. Оғирлик даражаси турлича бўлган пародонтитда сўлакдаги лактоферрин ўзгаришларнинг табиати // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2015. - №4. - 134-136 б.
10. Шадиева Ш.Ш., Хаджиметов А.А. Клинико-иммунологические особенности состояния полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом // VI Российская (итоговая) научно-практическая конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2019. – II боб. - 396-398 б.

11. Шадиева Ш.Ш., Хабибова Н.Н. Изучение состояния местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите // VI Российская (итоговая) научно-практическая конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2019. – Пбоб. - 260-261б.

12. Шадиева Ш.Ш. Клинико-иммунологические особенности состояния полости рта и цитокинового статуса ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом// Совет молодых учёных и специалистов. – Тошкент, 2019. - 25-27 б.

13. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С., Хаджиметов А.А. Определение маркеров иммунной системы при патологии пародонта // Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. -26 с.

14. Шадиева Ш.Ш., Алимов А.С., Хаджиметов А.А. Оценка состояния мукозного барьера воспаление пародонта// Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. -27 с.

Автореферат «Дурдона» нашриёти тахририятида тахрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 08.01.2020 й. Бичими 61x84 ¹/₁₆.
Рақамли босма усули. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи 3.
Адади 100 нусха. Буюртма 4.

Гувоҳнома №13-3783
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй.

