

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ
АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИНОЯТОВ АМРИЛЛО ШОДИЕВИЧ

**ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ РИВОЖЛАНИШ
ХАВФИНИНГ ЭКОЛОГИК, КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ОМИЛЛАРИ
ВА УЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология,
14.00.21 - Стоматология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент шаҳри – 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Иноятлов Амрилло Шодиевич Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари ривожланиш хавфининг экологик, клиник-иммунологик омиллари ва уларнинг олдини олиш	3
Иноятлов Амрилло Шодиевич Экологические, клинико-иммунологические факторы риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области и их профилактика	27
Inoyatov Amrillo Shodievich Ecological, Clinical And Immunological Risk Factors Of Congenital Defects Of Maxillofacial Area And The Prevention Of Their Development.....	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	71

**ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ
АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИНОЯТОВ АМРИЛЛО ШОДИЕВИЧ

**ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ РИВОЖЛАНИШ
ХАВФИНИНГ ЭКОЛОГИК, КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ОМИЛЛАРИ
ВА УЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология,
14.00.21 - Стоматология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент шаҳри – 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб445 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчилар:**

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори

Азимов Муҳаммаджон Исмоилович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Мамедов Адиль Аскерович
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)

Исмаилова Гули Аминджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хасанов Адхам Ибрахимович
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи
ташкилот:**

Н.И. Пирогов номидаги Россия миллий тадқиқот
тиббиёт университети (Москва)

Диссертация ҳимояси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб16.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2016 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш, Я.Ғуломов кўчаси, 74 уй. Тел./факс +99871-233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Докторлик диссертацияси билан Иммунология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№03 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент ш, Я.Ғуломов кўчаси, 74 уй. Тел./факс +99871-233-08-55).

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У. Арипова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З.С. Камалов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

А.А. Батирбеков

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Экологик жиҳатдан зарарли омилларнинг инсон организмига таъсири натижасида иммун тизим фаолиятининг пасайиши, мутацион прессинг ва туғма аномалияларнинг шаклланиши ҳамда уларнинг кўпайишига олиб келди. Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларининг кўп учраши, анатомик ва функционал ўзгаришларининг оғир кечиши, беморларнинг ижтимоий мослашув ҳолатларининг қийинлашиши тиббиётнинг долзарб муаммосига айланиб бормокда. Юқори лаб ва танглай туғма нуқсонлари (ЛТТН) юз-жағ соҳасида энг кўп учрайдиган ва оғир кечадиган аномалиялар турига киради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда лаб ва танглай туғма нуқсони билан туғилиш частотаси 1000 та чақалоққа 0,6-1,6 ҳолат тўғри келади. Барча туғма аномалиялар орасида юз-жағ соҳасида учрайдиган туғма нуқсонлар 12-30% ни ташкил қилади.

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш жараёнида, айниқса, оналик ва болаликни муҳофаза қилишга давлат сиёсати даражасида ёндашилмоқда. Амалга оширилаётган дастурий чора-тадбирлар натижасида мустақиллик йилларида аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш борасида салмоқли натижалар олинди. Бу борада хомиладор аёллар саломатлигини мустаҳкамлаш ва туғма нуқсонли, жумладан, юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларни камайтиришда муайян ижобий натижаларга эришилди.

Таъкидлаш керакки, жаҳон миқёсида, лаб ва танглай туғма нуқсонлари - муҳим тиббий ва социал муаммодир, XX асрнинг охириги ўн йиллигида икки баробар кўпайиб, чақалоқлик даври, перинатал ва болалик даври патологияси ва ўлими структурасида салмоқли ўринни эгаллайди. Уларнинг ичида орофациал нуқсонлар эса туғма нуқсонлар бешлиги ичида энг кўп учрайди. Туғма нуқсонлар кўп омилли касаллик бўлиб, унинг пайдо бўлиши ва ривожланишида турли экзоген ва эндоген омиллар, шу жумладан, ирсий омиллар, ноқулай экологик омиллар, юқумли касалликлар, дори воситалари ва аралаш омиллар иштироки кузатилган. Ушбу омилларнинг таъсир даражаси ва ролининг етарлича ўрганилмаганлиги ЛТТН шаклланиш муаммосининг долзарблигини белгилайди.

Илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналишларига юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларининг шаклланишида бўлажак оналар иммун тизими танқислик ҳолати муаммолари ҳам киради. Бу муаммолар натижасида нафақат ҳомиланинг юз-жағ соҳасида шаклланишнинг бузилиши, балки бошқа кўплаб органлар эмбриогенези жараёнини ҳам ўзгартириб юборишига сабаб бўлади. Туғма нуқсонли касалликларни эрта ташхислаш, замонавий хирургик усулларни қўллаш, профилактика ва реабилитация чора-тадбирларини янада такомиллаштириш ва болаликдан эрта ногиронликни олдини олиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2010 йил 27 январдаги ПҚ-1271-сон қарори билан тасдиқланган «Баркамол авлод йили», 2013 йил 12

мартдаги ПҚ-1935-сон қарори билан тасдиқланган «2013-2017 йиллар даврида болаликдан ногиронлар туғилишининг олдини олиш учун туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш давлат дастури» ҳақида ва 2014 йил 19 февралдаги ПҚ-2133-сон «Соғлом бола йили» қарори билан тасдиқланган тегишли ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларининг №6 «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари ривожланиш хавфининг экологик, клиник-иммунологик омиллари ва уларнинг олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг йирик илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Faculty of Medicine and Dentistry (Норвегия), Women's Health Center (Швеция), Department of Pathology of Cambridge (Буюкбритания), Department of Human Genetics and Teratology (Германия), Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery (Франция) ва Institute of Maxillofacial (Испания), Medical University of Lodz (Польша), Biotehniški fakulteti v Ljubljana (Словения), Стоматология марказий илмий-тадқиқот институти (Россия) ва Иммунология институти (Ўзбекистон Республикаси) томонидан олиб борилмоқда.

Лаб ва танглай туғма нуқсонларини ташхислаш ва даволаш борасида иммунологик маркерларни аниқлаш ва хирургик даво усуллари юзасидан жаҳонда қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: Европа минтақасининг турли этник гуруҳ болаларида лаб ва танглай туғма нуқсони билан туғилиши турлича частотага эга эканлиги аниқланган (Department of Pathology of Cambridge, Буюкбритания ва Department of Human Genetics and Teratology, Германия); юз-жағ соҳаси нуқсонлари операциясининг янги усуллари ишлаб чиқилган ва Европа давлатларида туғма нуқсонлар тарқалишининг хусусиятлари, генетик ва иммунологик маркерлари бўйича янги маълумотлар олинган (Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Франция, Institute of Maxillofacial, Испания ва Biotehniški fakulteti v Ljubljana, Словения).

Бугунги кунда юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларини эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш ва даволашнинг мос усулини танлаш бўйича жаҳон миқёсида қатор, жумладан, қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: аёллар хомиласида туғма нуқсонларга олиб келувчи янги тератоген омилларни аниқлаш; ташхислашда ўзига хос янги иммуногенетик маркерларни аниқлаш; комплекс даволашда иммунокоррекция ва иммунореабилитация усуллари ишлаб чиқиш; хирургик даво усуллари хейлопластика ва уранопластикани

такомиллаштириш; юз-жағ соҳаси операциясидан кейинги асоратларни даволашни самарали хирургик усуллари ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. А.М. аль Хубейшининг (2012) кўрсаткичлари натижасига кўра, хейлопластика операциясини катта ёшли беморларда ўтказилиши тишлар минерализацияси ва оғиз бўшлиғи шиллик қавати гигиенаси ҳолатига салбий таъсир кўрсатади. Митропанова М.Н. (2006) ЛТТН бор болаларда фагоцитар тизимнинг ўзгаришини аниқлади.

Ўзбекистон бўйича сўнгги маълумотлар таҳлиliga кўра, болаларнинг ЛТТН билан туғилиш частотаси ва уларнинг тарқалганлиги ҳақидаги маълумотлар тарқоқ ва тўлиқ эмас. Насритдинов Х.К. (1995 й.) маълумотларига кўра, Тошкент шаҳрида 1230 та тирик туғилган чақалоқлар сонига ЛТТН билан туғилган 1 та бола тўғри келган бўлса, Амануллаев Р.А. (2005) маълумотларига кўра, Тошкент шаҳри бўйича частота кўрсаткичи 1:745, Қорақолпоғистонда эса 1:510 ташкил қилган. Азимов А.М. нинг (2007 й.) тадқиқотлари бўйича оғиз бўшлиғининг носпецифик иммун танқислиги бўлган болаларда уранопластикадан кейин яллиғланиш асоратлари кўпроқ намоён бўлади. Дўстмухаммедов М.З. (2006 й.) операциядан кейинги маҳаллий асоратларни эрта рўйхатга олиш схемасини ишлаб чиққан ва бу ЛТТН билан туғилган болаларнинг операциядан кейинги реабилитациясида тўғри тактика танлашга ёрдам беради. Рузыбакиев Р.М. ва ҳаммуаллифлари (2003 й.), Муртазаев С.М. (2010 й) эубиотикларнинг ичак микрофлораси ҳолатига ва ЛТТН билан туғилган болаларнинг иммун тизимига таъсирини аниқладилар.

Ҳозирги кунга келиб, республиканинг экологик ноқулай ҳудудларида лаб ва танглай туғма нуқсонларининг тарқалганлик частотаси ва ривожланиш эҳтимолини оширувчи омилларининг тизимли ва мажмуавий тахлили ўтказилмаган. Болаларда операциядан олдинги ва кейинги даврларда иммунокоррегирлаш тактикаси бўйича муаммолар ҳали ўз ечимини топмаган. Турли тератоген омилларнинг таъсири натижасида келиб чиқадиган ЛТТН, уларнинг ривожланишини олдини олиш профилактик чора-тадбирлари мақсадида иммунокоррегирловчи даво муолажасини қўшиш тактикаси бўйича тадқиқотлар етарлича эмас.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, №13-6 «Болаларда юз-жағ соҳасидаги туғма нуқсонлари пайдо бўлишида экологик омиллар таъсирини ўрганиш ҳамда уларни ҳар томонлама даволаш ва олдини олиш чора-тадбирлари» (2011 й.) ва №33 АДСС «Юз-жағ соҳасидаги туғма нуқсонларни эрта аниқлаш ҳамда уларни неонатал ва постнатал даврларда комплекс даволаш» (2012-2014 йй.) мавзуси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади юз-жағ соҳаси туғма нуқсонли болаларнинг туғилиш ҳавфи омилларини аниқлаш, прегравидар профилактика принципларини ишлаб чиқиш ҳамда хейло- ва уранопластикада иммунотерапиянинг афзаллигини асослашдан иборат.

Белгиланган мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилган:

экологик зарарли шароитларда яшайдиган болалар туғма нуқсонлари структурасида юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларининг клиник-статистик таҳлилини Бухоро ва Навоий вилоятлари кесимида амалга ошириш;

юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари юзага келиши турли тератоген омилларга боғлиқлигини асослаш;

юз-жағ соҳасида туғма нуқсонлари билан туққан аёлларнинг клиник-иммунологик мақоми таҳлилини ўтказиш;

ўтказилган тадқиқотлар асосида юз-жағ соҳаси нуқсонлари билан туғилишни олдини олишга индивидуал ёндашув стратегиясини ишлаб чиқиш;

юз-жағ соҳасида туғма нуқсонлар бўлган болаларнинг клиник-иммунологик мақомини баҳолаш;

юз-жағ соҳасида туғма нуқсонлари бўлган болаларни комплекс реабилитацияси режасига операциядан аввал ва кейин иммунокоррегирловчи даво киритишни асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро ва Навоий вилоятларидан 216 нафар бола ва уларнинг оналари танланган. Улардан 186 нафари туғилгандан 14 ёшгача бўлган юз-жағ соҳасида нуқсонлари бор болалар, 30 нафари назорат гуруҳи бўлиб, соғлом болалар ва уларнинг оналари олинган.

Тадқиқотнинг предмети – вена қони ва қон зардоби иммун тизими асосий кўрсаткичларини миқдорини аниқлашда, ҳамда болалар ва уларнинг оналарида иммунокоррегирловчи препаратларни қўллашнинг клиник-иммунологик самарадорлигини баҳолашда ишлатилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, инструментал, жаррохлик иммунологик ва статистик текширув усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Бухоро ва Навоий вилоятларида яшовчи аёлларнинг ҳомиласида туғма нуқсонларнинг ривожланиши турли хил тератоген (ксенобиотиклар, юқумли касалликлар, дори воситалари ва аралаш) ва экологик зарарли омиллар таъсирида келиб чиқиши аниқланган;

аралаш тератоген омиллар таъсирида яшаган аёллар иммун тизимида CD3⁺- ва CD4⁺-лимфоцитлар сонининг пасайишига мойиллиги, киллер ҳужайралари сони ва яллиғланишга хос IL-1 β , TNF- α , IL-6 цитокинлар миқдорининг эса ортиши хусусияти аниқланган;

анамнезида инфекцион омиллари бор аёллар иммун тизимида апоптозга хос рецепторли лимфоцитлар ва IFN- γ миқдорларининг ўзаро мувофиқ ҳолда ўзгариб бориш тенденцияси исботланган;

ЮЖСТН чақалоқларни туққан, ксенобиотиклар билан алоқаси бўлган аёлларнинг иммун тизими IL-4 ва IL-6 цитокинлари миқдори нуқсонларсиз туққан аёлларга нисбатан ишонарли ортиши аниқланган ва ксенобиотиклар туғма нуқсонлар шаклланишида бирламчи омиллардан эканлиги исботланган;

илк бор экологик нокулай минтақада ЮЖСТН туғилган болаларда CD3+-, CD4+- лимфоцитлари сони ва IFN γ – миқдорининг ишонарли камайиши ҳамда CD16+-хужайралар сони ва IL-1 β ,TNF- α миқдорининг ишонарли ортиши аниқланган;

ЮЖСТН болаларда операциядан олдин ва кейинги даврда деринат ҳамда полиоксидоний препаратлари билан даволаш - ижобий клиник-иммунологик таъсири операциядан кейинги асоратларнинг камайишини таъминлаши илк бор исботланган;

илк бор аёлларни прегравидар тайёрлаш мақсадида тератоген омиллар турига қараб, иммун тизим ҳолати мувозанатини барқарорлаштирувчи, ҳомила шаклланишини меъёрлаштирувчи ва ЮЖСТН частотаси камайишини таъминловчи комплекс даво схемаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

Бухоро ва Навоий вилоятларида ЛТТН билан туғилган болаларда учрайдиган соматик касалланиш сони аниқланган ва бу республика ўртача кўрсаткичидан юқорилиги қайд этилган;

иккиламчи иммунтанқислик ҳолати ЛТТН беморларга хослиги исботланган ва шундай нуқсонлар билан туғилган болалар учун операциядан олдин ва кейинги иммунокоррегирловчи даво комплекси ишлаб чиқилган;

хейлопластика ва уранопластикадан олдин ва кейин базис давога иммунмодулловчи препаратлар қўшилганда иммун тизим кўрсаткичларининг тезроқ меъёрлашувига олиб келган ва операциядан кейинги асоратларини олдини олган;

ЮЖСТН бола туққан аёллар учун тератоген омиллар турига қараб, 6 ой давомида иммунмодулловчи препаратлари билан прегравидар тайёргарликнинг индивидуал комплекс профилактикасининг схемаси ишлаб чиқилган;

тадқиқотлар билан илмий асосланган прегравидар даволаш схемаси репродуктив ёшдаги аёлларда юз-жағ соҳасида туғма нуқсонлари билан чақалоқлар туғилиш частотасини камайтириш мақсадида қўлланиладиган самарадор услуб эканлиги кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги: тадқиқот натижалари замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник-инструментал, жаррохлик, иммунологик ва статистик усуллар ҳамда етарли даражадаги беморларнинг сони билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотда олинган натижаларнинг илмий аҳамияти лаб ва танглай туғма нуқсонлари билан туғилиш частотаси ва келиб чиқиш сабаблари ҳақидаги назарий маълумотларни кенгайтирган. Илк бор турли тератоген омиллар таъсирида иммун тизимда бўладиган жараёнлар механизми ўрганилган. Иммунокоррегирловчи препаратлар иммун тизим кўрсаткичларини мувозанатлаштириши ва ҳомила ривожланиши учун керакли муҳитни яратиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари пайдо бўлиши ва ривожланиш жараёнининг эрта

босқичларида аёлларни даволашга ёрдам берувчи прегравидар тайёрлаш схемаси ишлаб чиқилганидир. Иммунологик тадқиқотларнинг ўтказилиши касалликнинг операциядан кейинги асоратларини олдини олиш ҳақида тўлиқ маълумот олишга ёрдам беради. Болаларда юз-жағ соҳаси нуқсонларининг пайдо бўлиши, ривожланиши ва уларнинг хусусиятлари ҳақидаги янгиликлар умумий амалиёт шифокорлари ва тор мутахассисларга (неонатолог, педиатр, хирург-стоматолог) бундай беморларни даволаш усуллари ва профилактикаси борасида бир қарорга келиш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари ривожланиш хавфининг экологик, клиник-иммунологик омиллари ва уларнинг олдини олиш юзасидан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан: Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Бухоро вилояти она ва бола скрининг маркази, Бухоро вилояти перинатал маркази ва Бухоро вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази фаолиятига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 29 январдаги 8н-3/39-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар болаликдан эрта ногиронликни олдини олиш, даволаш самарадорлигини ошириш, юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари билан туғилиш частотасини камайтириш, шифохонада даволаниш кунини уранопластика операциясидан кейин 22% га, хейлопластика операциясидан кейин 29% га қисқартириш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 16 та илмий-амалий анжуманларда, шу жумладан 8 та халқаро конференцияларда: хорижий мутахассислар иштирокида академик В.И.Иоффе номидаги «Санкт-Петербургда иммунология куни» XIII ва XVI Бутунроссия илмий форуми (Санкт-Петербург, 2009; 2011); Грузия пластик, эстетик хирургияси ва дерматокосметологияси бўйича IV Халқаро Конгресс (Грузия, 2010); 15th Bienial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Florence, 2012); «Репродукция иммунологияси. Назарий ва клиник аспектлар» V Россия конференцияси (Иваново, 2012); «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» Уралда бўлиб ўтган Россия илмий форуми (Екатеринбург, 2014); хорижий мутахассислар иштирокида талаба ва ёш олимларнинг биринчи минтақавий стоматология конференцияси (Новосибирск, 2015); «Иммунитет ва аллергия: келажакка нигоҳ» Халқаро илмий форум (Москва, 2015) ва 8 та республика конференцияларида: пластик хирургия бўйича 2-Марказий Осиё анжумани (Тошкент, 2010); Иммунология институтининг юбилей конференцияси (Тошкент, 2010); «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига стоматологик ёрдам кўрсатишни ташкил этишни яхшилаш мақсадида» номли 2-Республика семинар-тренинги (Тошкент, 2010); Бухоро тиббиёт институти ёш олимлари илмий-амалий анжумани (Бухоро, 2011); «Стоматология-2013» IX Ўзбекистон халқаро кўргазмаси ва «Стоматологиянинг долзарб муаммолари» анжумани (Тошкент, 2013); Ёш олимлар анжумани (Тошкент, 2013); «Иммунология-фанлараро муаммолар» илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2014); «Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари» Республика илмий - амалий анжумани (Бухоро, 2015) ҳамда

16.07.2013.Tib.16.01 рақамли илмий кенгаши қошидаги илмий семинарда (Тошкент, 2015).

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 35 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 12 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан 4 та мақола халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, 6 та боб, хулоса, амалий таклифлар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 27 та жадвал ва 45 та расмдан ташкил топган 195 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари ривожланиш хавфи омилларига замонавий қарашлар таҳлили»** деб номланиб, унда ҳомилада юзага келадиган нуқсонлар, хусусан лаб ва танглай нуқсони муаммосининг ҳозирги аҳволи тўғрисидаги маълумотлар, юз-жағ соҳаси туғма нуқсонларини пайдо бўлишида иммун тизим цитокинларининг иштироки ва касаллик патогенезининг иммунологик механизмлари, ҳомилада аномалиялар генезига таъсир қилувчи тератоген омилларни ўрганиш, иммун тизимни коррегирловчи препаратларни қўллаш борасида замонавий тасаввурларга оид саволлар очиб берилган.

Диссертациянинг иккинчи боби **«ЛТТН болалар ва уларнинг оналарини текшириш ва даволаш усуллари таҳлили»** деб номланиб, унда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази юз-жағ хирургияси ва кўп тармоқли болалар тиббиёт марказининг оториноларингология ва юз-жағ хирургияси бўлими базасида, лаб ва танглай нуқсонининг турли кўриниши билан 186 нафар болалар тадқиқ этилди. Улардан 112 нафари Бухоро вилоятида, 74 нафари Навоий вилоятида яшайди. Бу болаларнинг оналари ҳақидаги маълумотлар таҳлил қилинди. Туғма нуқсонлари бўлмаган 30 нафар бола ва уларнинг оналари назорат гуруҳини ташкил этди. Биз кузатган беморлар ёши янги туғилган чақалоқдан 14 ёшгача бўлган болалардир.

Махсус текширув картаси ишлаб чиқилди ва тадқиқотда ундан фойдаланилди. Лаб ва танглай туғма нуқсони мавжуд бўлган болаларга ташхис қўйиш, шунингдек, патологиянинг оғирлигига қараб реабилитация

чора тадбирлари ҳажми ва вақтини белгилаш учун Л.Е.Фролованинг (1973) клинко-анатомик таснифи қўлланилди. 6 ёшгача бўлган 65 нафар болага жаррохлик аралашувидан (хейлопластика ва уранопластика) олдин ва кейин иммун тизимни коррегирловчи препаратлар (деринат ва полиоксидоний) киритилган ҳолда даволаш жараёнида касаллик кечишининг клиник-иммунологик динамикаси ўрганилди. Текширилган болалар оналарининг саломатлиги ва иммун тизимини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Тадқиқот натижаларига кўра, 186 нафар аёлда иммункоррегирловчи даво ўтказилгандан сўнг, уларга кейинги ҳомиладорлик учун прегравидар тайёргарлик кўриш таклиф этилди.

Иммун тизим Гариб Ф.Ю. ва ҳаммуаллифлари (1995) усули бўйича LT (МЧЖ “Сорбент”, Москва) сериясидаги моноклонал антителолар ёрдамида периферик қондаги лимфоцитларнинг CD3+, CD20+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD95+ фенотипи таркиби миқдорини аниқлаш орқали ўрганилди. Қон зардобиди Ig лар миқдори Manchini усули билан аниқланди. Фагоцитар фаоллик Кудрявцева В.П. усули ёрдамида тадқиқ этилди. Қон зардобиди айланиб юрувчи иммун комплекслар (АЮИК) миқдори нефелометрия (ПЭГ-6000) (“Нихол”) усули ёрдамида аниқланди. Қон зардобиди -1β , TNF α , IFN γ , IL-4, IL-6, лактоферрин, комплементнинг C3 компоненти миқдори ИФА («Цитокин» НИИ ОЧБП, СПб.) усули билан аниқланди.

Олинган натижалар MSOFICE пакетининг Excel дастури ва STATISTICA 6 дастури ёрдамида IBM AT персонал компьютерда статистик таҳлил қилинди. $P < 0,05$ даги фарқлар статистик жиҳатдан тафовутли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг учинчи боби «**Бухоро ва Навоий вилоятларида қайд этилган юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари тавсифи**» деб номланиб, бобда Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Бухоро ва Навоий вилоятлари бўйича ҳомилада ривожланиш туғма нуқсонлари частотаси ва тузилиши ҳақидаги расмий маълумотлар таҳлил қилиниб, улар ҳомилада ривожланадиган аномалияларнинг энг юқори кўрсаткичлари Бухоро шаҳрида қайд этилганлиги ва (2005-2012 йй.) Бухоро вилояти бўйича умумий туғилиш кўрсаткичининг 6,8% дан 8,7%гача ташкил этиши ҳақида маълумотлар олинди.

8 йиллик маълумотларни ретроспектив ўрганиш натижалари, мазкур вақт оралиғида Бухоро вилоятида 250605 нафар тирик чақалоқ туғилганлигини кўрсатди. Улар орасида 282 нафари ЛТТН билан дунёга келган. ЛТТН частотасини қайд қилиш учун умумқабул қилинган формуласига мувофиқ бизнинг материалимизда ЛТТНнинг ўртача қиймати ҳар 890 та ҳолатга 1 тадан тўғри келишини кўрсатди. ($\lambda=1,12$).

Бухоро вилояти бўйича нафақат ЮЖСТН ўртача қиймати, балки мазкур кўрсаткичнинг айрим йиллардаги динамикаси ҳам қизиқиш уйғотади. Мазкур вақт оралиғида кўрсатилган патологияли 27 (2005 й.) дан 46 (2009 й.) нафаргача бола туғилган, унинг нисбий қиймати эса жиддий кўрсаткични ташкил этди – 0,90//1:1111 дан 1,33//1:752, яъни, ЮЖСТН билан туғилиш частотасининг тинимсиз ўсиб бориши кузатилган.

Навоий вилояти бўйича олинган маълумотлар Навоий вилоятининг барча аҳоли пунктларида 8 йил мобайнида 134654 нафар тирик чақалоқ туғилганлиги қайд этилган. Улар орасида ЛТТН кўринишидаги ЮЖСТН билан туғилган чақалоқлар 217 нафарни ташкил этади. Туғма ЛТТНлари частотасини қайд қилиш умумқабул қилинган формуласига мувофиқ мазкур нуқсоннинг ўртача частотаси 620 ҳолатга 1 та тўғри келиши тўғрисида хулоса қилинди ($\lambda=1,62$).

Навоий вилояти бўйича 2005-2012 йиллар оралиғидаги туғилиш бўйича олинган маълумотлар асосида ҳар йили вилоят бўйича ЛТТН ли болалар туғилишининг ўртача частотаси 27,2 ни ташкил этиб, 8 йил ичида 136 нафар шундай бола дунёга келган.

Нафақат ЮЖСТН нинг Навоий вилояти бўйича тарқалишининг ўртача частотаси, балки ушбу кўрсаткичнинг алоҳида йиллар бўйича динамикаси ҳам қизиқиш уйғотади. Мазкур давр мобайнида 18 дан (2005 й.) 37 (2009 й.) нафаргача кўрсатилган патологияли болалар туғилган, нисбий частота эса сезиларли даражадаги кўрсаткичлар орасида тебранарди - 1,12//1:894 дан 2,11//1:474 гача, бунинг устига мазкур ҳудудда ЮЖСТН частотасининг тинимсиз ўсиб бориш динамикаси кузатилган.

Олинган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, ҳам Бухоро, ҳам Навоий вилоятларида ЛТТН кўринишидаги ЮЖСТН тарқалиш частотасининг юқори кўрсаткичи кузатилмоқда. Навоий вилояти учун ЮЖСТНнинг эпидемиологик тарқалганлигига бунданда ноқулай вазият хосдир. Бу ерда кўрсатилган патологиялар Бухоро вилоятидаги ўртача параметрларга қиёслаганда, 1,5 марта кўпроқ учрайди.

Ундан ташқари, Навоий вилоятида Орол бўйи ҳудудига ўхшаш ЮЖСТН тарқалганлик частотасининг манзараси (микдорий кўрсаткичлар) аниқланганки, бу, эҳтимол, ноқулай экологик омиллар биргаликда инсон соғлиғига салбий таъсир қилиши ва ЮЖСТНли болалар туғилиш частотасига маълум ҳисса қўшмоқда.

Шу тариқа, Бухоро ва Навоий вилоятлари бўйича ЮЖСТН билан туғилишнинг ўсиши аниқланган, аммо Навоий вилоятида ЛТТН тарқалиш частотасининг юқори кўрсаткичи кузатилди. Эҳтимол, Навоий вилоятидаги ноқулай экологик омиллар мажмуи ЮЖСТН тарқалиш частотаси эпидемиологик вазиятига таъсир қилади. Тадқиқотлар юқори лаб ва танглай туғма нуқсони тарқалишининг ҳудудий кўрсаткичи юқорилиги, болаларнинг аксарият қисмида патология умумреспублика кўрсаткичларига қараганда юз-жағ соҳаси органлари ва тўқималарининг оғир анатомик функционал бузилишлари билан намоён бўлганлигини кўрсатди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонли болаларнинг клиник-иммунологик тавсифи**» деб номланиб, унда 2009-2014 йиллар оралиғида лаб ва танглай туғма кемтигининг турли кўринишига дучор бўлган 186 нафар болалар текширилганлиги баён қилинган. Улар ёшининг таҳлили шуни кўрсатдики, 1 ёшгача бўлган болалар 41 (22,0%), 1-3 ёшгача бўлган болалар – 70 (37,6%) нафарни ташкил этган. 4-6 ёшгача бўлган

болалар 37 (19,8%) нафар, 7-14 ёшгача бўлганлар 38 (20,4%) нафарни ташкил этди.

Кўриқдан ўтган болаларнинг аксарият қисмида 83 (44,6%) нафар болада патологиянинг оғир кўриниши - бир томонлама лаб ва танглай нуқсони учради; II В даражали чегараланган лаб нуқсони 7 (3,7%) нафар болада учради, III А даражалиси – 13 (6,9%) нафар болада учради; II А даражали чегараланган танглай нуқсони 4 (2,1%) нафар болада, II В даражалиси – 11 (5,9%) нафар болада, III А даражалиси - 19 (10,2%) нафар болада, III В даражалиси – 18 (9,6%) нафар болада учради. Икки томонлама тўлиқ танглай ва лаб нуқсони 31 (16,0%) нафар болада учради. Юқори лаб яширин нуқсони бор болаларда тери қавати ва шиллиқ қавати сақланган ҳолда мускул массасининг бўлиниши кузатилган. Тўлиқ бўлмаган кемтик бўлганда кўриқдан ўтган болаларда лаб тўқималари фақат пастки қисмда битишиб кетмаган, бурун остида эса тўғри ривожланган қисм ёки тор тери кўприги бўлиб, лабнинг иккала қисмини ўзаро боғлаган эди.

Тўлиқ кемтикда барча тўқималар лаб қизил хошиясидан бошлаб бурун бўшлиғи тубигача бирлашиб кетмаганлиги ва бурун қанотининг нотўғри шаклда эканлиги кузатилган. Қанот эгилиб, бир оз чўзилган, бурун учи ассиметрик; бурун тўсиғининг колумелласи қийшайган.

Юқори лаб кемтиги бўлган болаларда, ҳаётининг дастлабки кунларидан бошлаб оғиз бўшлиғида герметикликни таъминлай олмаслик сабабли сўриш функцияси бузилган эди. Юқори лабнинг тўлиқ бўлмаган ва яширин кемтиги бўлган болалар кўкрак тўқималарини юқори жағ ва танглайнинг нормал ривожланган альвеоляр ўсиғига сиқиб, шу тариқа сўриш жараёнига лаб мускулларининг ўрнига тилни фаол жалб этиш орқали она кўкрагини оғзига олиш имконига эга бўлишар эди. Аммо кемтигнинг бошқа кўринишларида бола ҳаётининг илк кунларидан сунъий равишда овқатлантирилган. Ҳам лаб, ҳам танглай кемтиги биргаликда учраган болалар сўриш функциясини бажара олмайди.

Бурун ва оғиз бўшлиқларини бир-биридан ажратиш вазифасини бажарувчи танглайда нуқсон бўлса, нафас олиш жараёнида ҳаво оқимининг нормал намланиши, исиш ва тозаланиш жараёни издан чиқади. Лаб ва танглай кемтиги мавжуд бўлган болаларнинг 14,5% ида нафас олиш аъзолари яллиғланиши билан боғлиқ касалликлар учрайди.

Шу билан бирга, бурун бўшлиғи йўлларига тушадиган сўлак ва овқат парчалари туфайли бурун шиллиқ қаватининг доимий яллиғланиши 10,7% болаларда юқори нафас олиш йўллари ва ЛОР органларининг ўткир, кейинчалик эса сурункали яллиғланишига олиб келади.

Биз текширувдан ўтказган болаларнинг аксариятида МНТ патологияси учраган, булар доимий равишда невропатолог кузатувида бўлишлари ва коррегирловчи терапия олганлар. 62 нафар болада ҳаётининг дастлабки йилида жисмоний ривожланишининг суст бориши, тана вазни ва бўйи кўрсаткичлари дефицити кузатилган. Шу билан бирга мазкур кўрсаткич юқори лабнинг туғма чегараланган кемтиги бор болалар (10,7%) га қараганда

юқори лаб ва танглай кемтиги бўлган болалар (30,2%) гуруҳида юқорироқ эди.

32,7% болада айрисимон без гиперплазияси ва атопик дерматит, 31,7% нафар болада кардиопатия қайд этилган.

Шу тариқа, анатомик бузилишлар, бевосита кемтиги бўлган ва уларга ёндош органлар функцияларининг ўзгаришига олиб келади, бир неча тизимлар ривожланишида уйғунлик йўқолади, қўшимча равишда иккиламчи деформациялар юзага келади.

Иммун тизим ҳолати 65 нафар болада ўрганилиб, улар ёшига қараб икки гуруҳга ажратилган эди. Биринчи гуруҳни 1 ёшгача бўлган болалар, иккинчи гуруҳни 4 билан 6 ёш оралиғидаги болалар ташкил этди. Назорат гуруҳини шу ёшдаги 30 нафар соғлом бола ташкил этди.

Ўтказилган тадқиқот натижалари ЮЖСТН ли болаларда иммун тизими кўрсаткичлари назорат гуруҳини ташкил этган болалар кўрсаткичларидан катта фарқ қилишини кўрсатди. Масалан, асосий гуруҳни ташкил этган болалардаги Т-лимфоцитлар миқдори назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичларидан 1,2 баробар паст эди.

Т-хелперлар/индукторлар ($P<0,01$) миқдорида ҳам сезиларли даражада етишмовчилик сезилди. Демак, ЮЖСТНда иммун тизими Т-бўғинида ҳам дисбаланс ҳосил бўлиб, бу Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар етишмовчилиги ва CD8-позитив лимфоцитлар миқдорининг ортиши билан намоён бўлиб, иммунрегулятор дисбалансида ҳам ўз аскини топади ($P<0,05$).

НК-хужайраларни миқдорий ўрганиш, 1-гуруҳ ЮЖСТН бор бўлган болаларнинг периферия қони таркибида шу хужайралар миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан анча паст эканлигини кўрсатди ($P<0,05$). Ёши нисбатан каттароқ болаларда эса CD16+-лимфоцитлар миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,7 баробар юқорироқ ($P<0,05$) эди. Лаб ва танглай туғма нуқсони билан туғилган болаларда организмнинг номахсус резистентлиги сезиларли ўзгарган. Нейтрофиллар фагоцитар фаоллигини ўрганиш бўйича олиб борган тадқиқотларимиз 2-гуруҳ болаларида фагоцитар фаоллик миқдори назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичлари ($P<0,01$) дан ҳам, 1-гуруҳ болалар кўрсаткичларидан ($P<0,05$) ҳам паст эканлигини кўрсатмоқда.

Иккала гуруҳда ҳам В-лимфоцитлар миқдори назорат гуруҳ кўрсаткичлари ($P<0,05$) дан юқори эканлиги аниқланди. Олинган натижалар туғма кемтиклар учун Т-лимфоцитлар популяциясидаги дисбаланс фонида CD16+-лимфоцитлар ва иммун тизими В-хужайравий бўғини активацияси характерли эканлигини исботлади.

IgG ва IgA концентрациясини ўрганиш натижалари таҳлили туғма кемтиги бор болаларнинг иккала гуруҳида ҳам паст ($P<0,05$) эканлигини кўрсатилди. Туғма кемтиги бор болаларнинг 1-гуруҳида IgM миқдори назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичларидан 1,8 баробар ($P<0,01$), 2-гуруҳ болаларида эса 1,4 баробар ($P<0,05$) юқори эди. Маълумки, антителоларнинг ушбу синфи инфекцион агентларга қарши организмда ишлаб чиқарилиб, комплементни фаоллаштиради ва фагоцитозни кучайтиради. Эҳтимол, касал

болалар гуруҳида IgM моддасининг юқори даражадаги синтези инфекцион жараённинг қўшилиши билан изоҳланиши мумкин.

Шу тариқа, биз олиб борган тадқиқотлар туғма кемтик билан дунёга келган болаларда хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари нуқсонлари бўлмаган болалар кўрсаткичларига қараганда сезиларли даражада ўзгаришини кўрсатди.

ЛТТН болаларда эрта фаоллашувчи CD25⁺-хужайралар маркерлари экспрессиясининг аҳамиятли пасайиши (икала гуруҳда ҳам $P<0,05$), CD95⁺-кеч фаоллашувчи маркерлари эса нисбатан юқори эканлиги кузатилди. Fas-ижобий лимфоцитларнинг ортиши хужайраларнинг дастурланган “ўлим”га тайёр эканлигидан гувоҳлик беради.

Бемор болаларда цитокинлар концентрациясининг ўзгариши қайд этилиб, бу айниқса иккинчи гуруҳга мансуб болаларда яққол кўзга ташланади. Бу беморларда цитокинлар концентрацияси қийинлаш гуруҳида олинган кўрсаткичларга нисбатан фарқ қилиши аниқланди. Биринчи гуруҳ болаларда α -ўсма некрози омили миқдори назорат гуруҳидаги болалардан олинган маълумотларга қараганда 2,9 баробар юқори эди ($P<0,01$), иккинчи гуруҳ болаларда эса ушбу цитокиннинг 3,3 баробар ($P<0,001$) ошганлиги қайд этилган. Бир ёшгача бўлган болалар қон зардобда индуцибел цитокин-IL-1 β миқдори назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичларига қараганда 2,3 баробар ($P<0,01$), иккинчи гуруҳ болаларида эса 3,9 ($P<0,01$) баробардан ҳам юқори эди.

Интерферон- γ миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, унинг миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига қийинлашганда анча пасайган ($P<0,05$).

Тадқиқотимиз натижалари IFN- γ ва IL-1 β концентрациялари ўртасида негатив корреляция мавжудлигини тасдиқлаб, туғма нуқсонларда иммунитетни тартибга солиш механизмларининг бузилишидан гувоҳлик беради. Физиологик шароитларда Th1-хужайраларни фаоллаштириш орқали IFN γ ни ишлаб чиқарилишини кучайтиришга қодир. Демак, зардобдаги IFN- γ концентрациясининг пасайиши, IFN- γ Th1-хужайралари ёрдамида IL-1-бевосита маҳсулоти бузилишига олиб келади.

Назоратдан ўтказилган болалар контингентида патогенез мураккаблиги, патологик жараёнлар каскадлиги ва реализация механизмларининг хилма хиллиги, шунингдек, иммун бузилишларнинг жиддийлиги иммунотерапия олиб бориш зарурлигини кўрсатади. Ушбу муаммони самарали ҳал этиш иммун тизимининг фаолият юритишини тиклаш ва умуман организмнинг ўзига тўғри индивидуал ёндошиши билан боғлиқдир.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичи – операция муолажаларидан олдин ва кейинги даврда иммунотерапияни қўллаш ҳамда лаб ва танглай туғма нуқсони билан туғилган болаларнинг клиник иммунологик ҳолатини тадқиқ этиш.

Хейлопластика 1 ёшгача бўлган боланинг лаб шаклини тиклаш мақсадида қўлланади. Бу муолажани амалга оширишнинг энг қулай фурсати 6 ойликгача бўлган муддатга тўғри келади.

1 ёшгача бўлган 30 нафар болага хейлопластика операцияси қўлланилди. Бу болалар икки гуруҳга ажратилди:

1-гуруҳда 13 нафар бола бўлиб, уларни даволашда операцияга тайёрлаш ва операциядан кейин даволашда анъанавий усуллар қўлланилди;

2-гуруҳда 17 нафар бола бўлиб, уларга анъанавий тайёргарлик фонида операциядан 4 кун олдин Деринат препарати билан иммунотерапия ўтказилди, яъни бурунга бир кунда 3 маҳал 2 томчидан ушбу препарат томизилди ва операциядан кейин 10 кун мобайнида шу муолажа давом эттирилди.

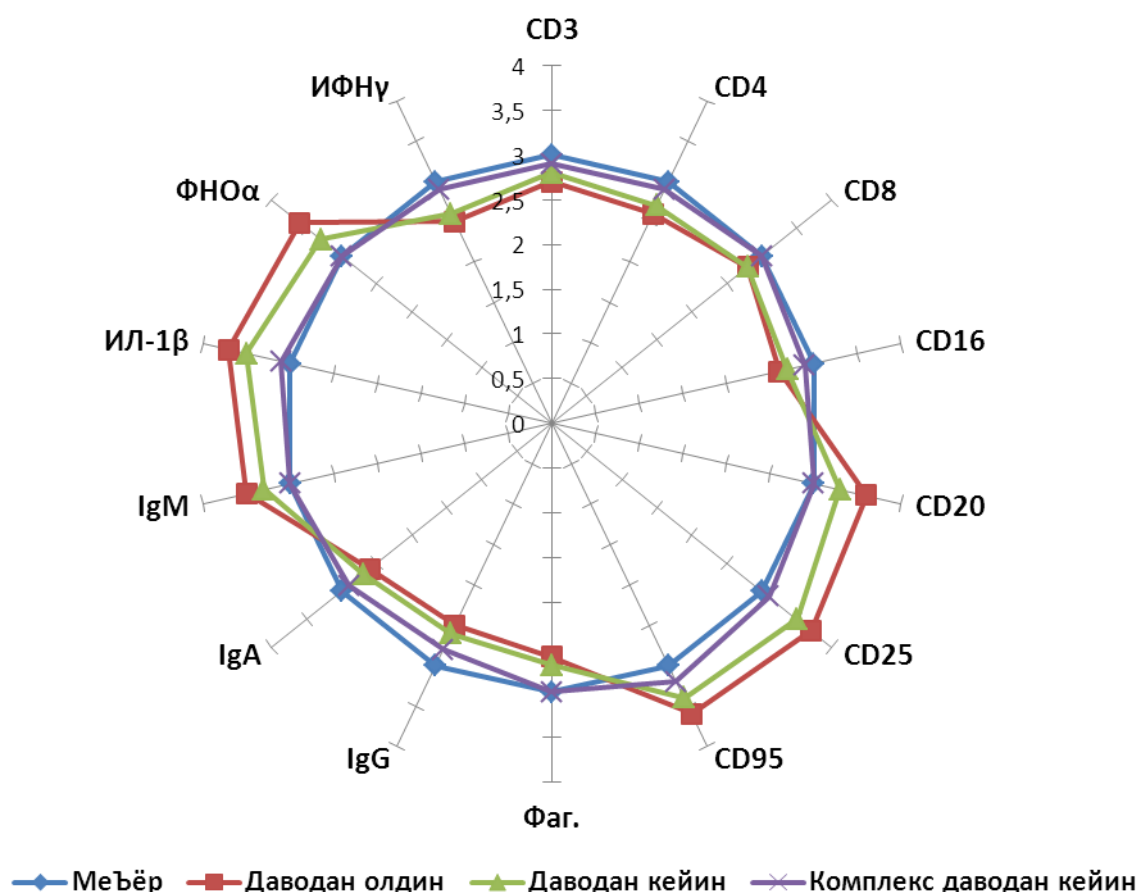
Тадқиқот натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, биз операция қилган биринчи гуруҳ болаларнинг 69,2% ($n=9$) ида ва иккинчи гуруҳ болаларнинг 29,4% ($n=5$) ида операциядан кейинги ярада яллиғланиш жараёнининг ривожланиши кузатилган. Операциядан кейинги муолажаларни оқилона олиб бориш натижасида 2-гуруҳдагиларда 8-10 суткага келиб, яллиғланиш аломатлари ўтиб яра эпителийлашди, биринчи гуруҳдаги 3 нафар болада маҳаллий асоратларни бартараф қилиш учун кейинчалик такрорий жарроҳлик аралашувлари лозим бўлди.

Лаб ва танглай туғма нуқсони бўлган болаларда иммун мақомининг бузилишидаги ўзига хосликлар тўла равишда иммунологик етишмовчилик концепциясини намоён этади, лимфоид популяция ва субпопуляциянинг миқдорий бузилишлари, иммунитетни тартибга солиш тизимининг ўзгариши, цитокин мақомидаги дисбаланслик кабиларнинг барчаси буни яққол исботлайди.

Иммунологик текширувлар, операциядан кейинги даврда коррекцияловчи терапияни ўтказиш ва анъанавий даволаш услубига деринат препаратини киритишдан сўнг ўтказилди.

Ўтказилган терапия ўрганилган параметрларга ижобий таъсир кўрсатди (1-расм). 1-расмдан кўриниб турибдики, даволаш жараёнига деринат киритилган болаларда ўрганилган иммунологик параметрлар қийматлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига максимал равишда яқин эди. Даволашга деринатни киритган ҳолда комплекс даволаш усули CD3+- ва CD4+- хужайралар миқдорининг сезиларли равишда ошишига замин яратди – $48,2 \pm 1,3\%$ ва $28,3 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$).

CD8+- лимфоцитлар миқдори анъанавий даволаш таъсирида ўзгаришларга дучор бўлмади, деринат ёрдамида комплекс даволаш олган болаларда эса супрессор фаолликнинг пасайиш тенденцияси кузатилди. Натижада, иммунорегуляция индекси даражасининг ошиши кузатилди, хусусан даволашгача бўлган гуруҳ ва анъанавий усулда даволанган гуруҳлардаги $1,0 \pm 0,04$ ($P < 0,01$) қийматларига қиёслаганда $1,39 \pm 0,05$ ни ташкил этди. Шуниси эътиборлики, хужайравий иммунитетнинг ижобий динамикаси даволашга деринат киритилган ва комплекс даволаш ўтказилган 96,7% бемор болаларда IL-2 зичлигининг ошиши кузатилган ($18,5 \pm 0,8\%$ даволашгача бўлган $14,5 \pm 1,0\%$) ($P < 0,01$). Анъанавий даволашда эса CD25+ миқдори ўзгаришсиз қолган ($15,4 \pm 0,7\%$).



1-расм. Хейлопластика ўтказилган болаларда иммунологик кўрсаткичлар динамикаси

Деринатнинг ижобий таъсири CD95⁺-лимфоцитлар миқдорида ҳам ўз ифодасини топган, уларнинг миқдори 1,3 баробар камайган ($25,3 \pm 1,0\%$ даволашгача бўлган $33,6 \pm 1,6\%$ кўрсаткичига қарши) ($P < 0,01$), анъанавий даволаш ўтказилган гуруҳда эса статистик ишонарли бўлмаган пасайиш кузатилган. Киллерлик ва фагоцитар фаоллик даражаси комплекс даволаш усули ўтказилган болаларда анча ошган ($P < 0,05$). В-лимфоцитлар – иммуноглобулинларга келсак, таъкидлаш жоизки, даволашга деринатни киритиш IgG ($P < 0,05$) нинг сезиларли равишда ошишига олиб келди, IgM концентрацияси эса ишончли равишда 1,2 баробар пасайган ($P < 0,05$). Анъанавий даволаш ўтказилган болаларда IgM миқдори ўзгармаган.

ЛТТН билан туғилган болалар гуруҳини даволаш жараёнига иммунокорректор киритилган бўлиб, IL-1 β ва TNF- α яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори сезиларли даражада пасайган ($P < 0,01$), IFN- γ концентрацияси эса 1,6 баробар ошган ($29,6 \pm 2,1$ пкг/мл, $P < 0,001$).

Шу тариқа, лаб ва танглай туғма нуқсони бор болаларни анъанавий усулда даволаш муолажасига Деринат препаратини қўшиш хужайравий ва гуморал иммунитетнинг аксарият ўрганилган параметрлари, шунингдек, цитокин мақомини тезроқ тиклаш имкониятини берди.

Уранопластика операциясида қаттиқ ва юмшоқ танглайнинг анатомик ва функционал ҳолати тикланади. Иммун тизимини коррекция қилиш учун

ЛТТН бор 3 ёшдан 7 ёшгача бўлган 20 нафар болада 3 мг ли шамчалар кўринишидаги полиоксидоний қўлланилди. Полиоксидоний операциядан олдин базавий терапия фонида 3 кун мобайнида 1 та шамчадан ва операциядан сўнг 6 кун мобайнида кун ора 1 та шамчадан қўлланилди. Қиёслаш учун базавий терапия ўтказилган 15 нафар бола танлаб олинди.

Иммунологик тадқиқотлар операциядан кейинги ва иммунокоррекция давридан сўнг ўтказилди. ЛТТН бор болаларни комплекс даволаш муолажасига полиоксидонийни киритиш CD3+-, CD4+- ва CD8+-хужайралар микдорининг меъёрлашувига олиб келди, бу эса иммунорегуляция индексида ҳам ўз аксини топган (CD4/CD8). Полиоксидонийнинг иммунокоррегирловчи хусусияти Т-лимфоцитларнинг ҳосил бўлишини рағбатлантиришга олиб келиб, CD4/CD8 нисбати яхшиланади, иммун жавобни тўла амалга ошириш имконини бериб, организмга иммун реакциялар каскадини ишга туширадиган лимфокинларни ишлаб чиқиш фаоллашади.

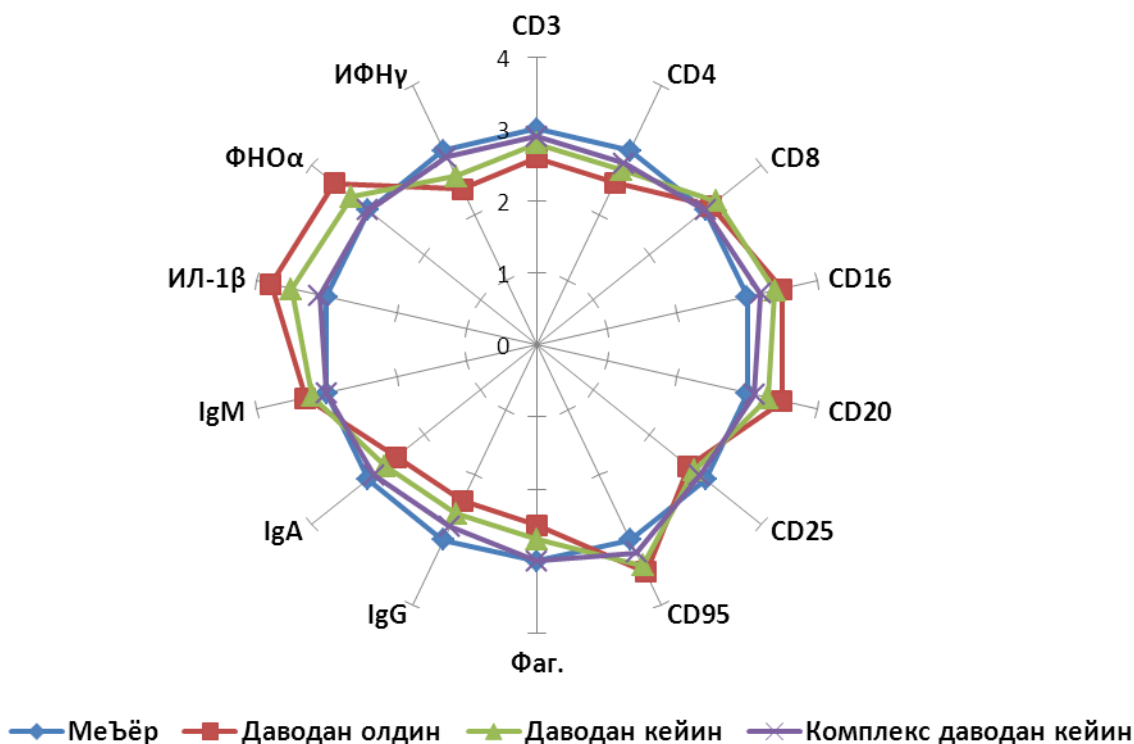
Полиоксидонийни киритиш ёрдамидаги комплекс терапия IgA-69,3 +2,3мг/% микдорининг нормаллашувига олиб келди (2 расм). IgM микдорига келсак эса, комплекс терапия ўтказилгандан сўнг, даволашгача бўлган гуруҳда унинг юқори кўрсаткичи пасайганлиги кузатилди ($P<0,05$).

Ҳимоянинг махсус бўлмаган омиллари тадқиқи даволашдан олдин юқори бўлган CD16+-хужайралар микдори, даволаш муолажаси ўтказилгандан сўнг меъёрлашганлигини кўрсатди ($P<0,05$). ЛТТН болаларда нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги даволашдан олдин паст бўлган бўлса, даволашдан сўнг кўтарилди ва ўртача $47,9\pm 1,5\%$ ($P<0,01$) ни ташкил этди. Комплексли терапия эрта фаоллаштирувчи маркерлар (CD25+-хужайра) микдорининг ортишига олиб келди, текширувнинг сўнги кунига келиб, уларнинг микдори назорат кўрсаткичларига тенг бўлди ($P<0,05$). Ундан ташқари, CD95 Fas-боғланган апоптоз учун рецепторни экспрессияловчи лимфоцитларнинг пасайиши кузатилдики, уларнинг микдори текширувнинг сўнгги кунига келиб $26,5\pm 1,1\%$ ни ташкил этди. Бу даволашгача бўлган кўрсаткичдан пастдир ($P<0,01$).

2-расмда келтирилган маълумотлардан кўринадики, яллиғланишга қарши цитокинлар микдорида ижобий динамика кузатилади ($P<0,01$). Даволашга полиоксидоний киритилган болалар гуруҳида IL-1 β микдори 2,3 баробардан кўпроққа пасайган эди – $44,0\pm 1,8$ пкг/мл ($P<0,001$).

Даволашни ижобий натижалари клиник кетиши динамик кузатуви билан тасдиқланди. Бу тизимли ва локал кўринишларидаги яллиғланиш реакцияларининг тезкор регрессида ўз ифодасини топди. Иммунокоррегирловчи препаратларни қўллаб ўтказилган даволаш муолажаларидан сўнг беморлар умумий ҳолатини баҳолашда яра юзаси тозаланиш ва битиш тезлигининг ошганлиги, яра юзасининг тезкор эпителизацияси, умумий аҳволнинг яхшиланиши ва даволаш муддатларининг қисқариши кузатилди.

Демак, ЛТТНли болаларда оператив даволаш муваффақияти, иммунокоррегирловчи препаратларни даволаш комплексига киритиш орқали даволашни ўз вақтида ўтказишга боғлиқ.



2-расм. Полиоксидоний билан даволаш натижасида болаларда иммунологик кўрсаткичлар динамикаси

Диссертациянинг бешинчи боби «Юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари ривожланишига сабаб бўладиган омиллар» деб номланган бўлиб, унда ЛТТН ривожланишининг сабабларини аниқлаш учун лаб ва танглай туғма нуқсон бўлган болаларни дунёга келтирган 186 нафар аёллар анамнезини таҳлил қилинди. Соғлом болаларни дунёга келтирган 30 нафар аёл назорат гуруҳи учун танлаб олинди. Кўрикдан ўтказилган аёлларни ёши жиҳатдан текшириш шуни кўрсатдики, аёлларнинг ёши асосан 17 дан 42 ёш оралиғида. Аёнки, ҳар томонлама соғлом авлодни дунёга келтириш учун энг қулай фурсат, бизнинг географик минтақамизда 20 ёшдан бошланиб 35 ёшда тугайди. Организм жинсий функциясининг эрта ва сўнги давларида носоғлом авлоднинг туғилиш хавфи юқори бўлади. Бу ота-она организмнинг ҳали етилмаганлиги билан боғлиқ. 35 ёшдан юқори бўлган ота-оналарда, ривожланишида кўплаб нуқсонлари бўлган болаларнинг туғилиш эҳтимоли юқори бўлиб, улар шу ёшга келиб организмда тўпланиб улгурган мутациялар натижасидир.

Аёллар анамнезининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, 25,81% (n=48) да ксенобиотиклар билан контакти борлиги аниқланди. 10 (20,08%) аёлларнинг турар жойи пахта ва шоли далаларининг олдида, 16,7% (n=8) аёллар мева-сабзавот далаларида ишлаши, 12 нафар аёл ховлисида эса иссиқхона хўжалиги борлиги сабабли ҳар-хил кимё воситалари ишлатиши, 11 (22,9%) нафар аёл кимё заводида, 7 (14,6%) аёл захарли химикатлар омборида ишлаши маълум бўлди. Анкета сўрови шуни кўрсатдики,

назоратдаги 41 (22,04%) аёлнинг анамнезида эрта гестация даврида инфекция орттирилган бўлиб, 5 (12,2%) аёлда гестациянинг 7-8 ҳафталик даврида ўткир герпетик конъюнктивит, 8 (19,5%) аёлда генитал герпеснинг қўзғалиши кўринишида кечган. 18 (43,9%) аёлда яллиғланиш касалликлари рўйхатга олинди булар: 8 аёлда трахеит, 5 аёлда отит, 5 аёлда лимфаденит. Эрта гестация даврида 7 (17,1%) аёлда бронхитнинг қўзғалиши, 3 (7,3%) аёлда эса токсоплазмоз билан бирга бошқа инфекцияларнинг учраши кузатилди. Репродуктив саломатлиқнинг бузилишида гениталийнинг яллиғланиш касалликлари муҳим ўрин эгаллайди. Репродуктив фаолият билан боғлиқ касалликлар тахлили бир қанча патологияларни кўрсатди. 26,3% аёлда бачадон бўйни эрозияси, 32,5% эндометрит, 29,8% ва 32,7% аёлларда сальпингоофорит ва кольпит кузатилди. Менструация циклининг бузилиши 24,1% аёлларда учради. Шунинг таъкидлаш керакки 85% текширилган аёлларда I ва II даражали анемия аниқланди. 28,5% аёлларда қалқонсимон безнинг ҳар-хил шаклдаги касалликлари учради. 18,3% аёллар ошқозон-ичак касалликлари безовта қилишини таъкидлашди. Сурункали пиелонефрит 24,2%, юрак қон томир касалликлари 20,0%, сурункали ревматизм 9,7% ва 22,6% аёлларда аллергия касалликлари борлиги кузатилди.

Шундай қилиб, 30 (16,1%) аёллар анамнезида, ҳомиладор бўлганлигини билмаган ҳолда эрта гестация даврида соғлиғини яхшилаш учун ўзбошимчалик билан ҳар-хил тератоген препаратлар истеъмол қилгани маълум бўлди. 9 (30,0%) аёл ҳар-хил гормонал препаратлар, 8 (26,7%) аёл ревматизмга қарши дори воситаларини, 23,3% аёл талвасага қарши препаратлар, 20,0% аёл ҳар-хил антибиотиклар қабул қилганликлари аниқланди.

Яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ, афсуски, Ўзбекистонда тез-тез учраб турадиган ҳолатдир. ЛТТН ли болаларни дунёга келтирган аёллар орасида қариндошлик ришталари частотаси 20,97% ни ташкил этди. Асосий гуруҳдаги аёлларнинг ота оналари орасида қариндоши билан турмуш қурганлар кўпроқ учрайди.

Текшираётган аёллар орасида наслида туғма нуқсонларга ирсий мойиллик бор йўқлиги ҳақидаги ретроспектив маълумотларни тўпладик. Аниқландики, аёллар орасида 15,05% онаси ёки отаси томонидан, ёки эрининг қариндошлари орасида ривожланишдаги турли туғма нуқсонлари бўлган ҳолатлари учради. Боласи ЛТТН билан туққан аёллар анамнезининг тахлили шунинг кўрсатдики, 39 (21,0%) аёлда қўшма омиллар, 13 (33,3%) аёлда иссиқхона ҳўжалиги ва инфекцион анамнез борлиги аниқланди. 25,6% аёлда наслий касаллик ва кичик тоз қисмида яллиғланиш бўлиб гормонал дорилар қабул қилганлар, 16 (41,0%) аёллар кимё заводида ишлаб, анамнезида вирусли инфекциялар бўлган, ҳамда эрта гестация даврида гормонал дорилар қабул қилганлар.

Шу тариқа, клиник-ретроспектив параметрларни таҳлил қилиш натижалари қуйидаги ҳолларда аёллар ҳомиласида ЛТТН ни пайдо бўлиши мумкин деган хулоса қилиш имконини берди:

- фаолияти ёки яшаш шароитига кўра экотоксикантлар билан алоқада бўлган аёллар;
- соматик ва гинекологик анамнез сурункали касалликлар билан биргаликда кечса;
- гестацион давр 4-8 ҳафта оралиғида бўлган ҳомиладорлик вақтида инфекция частотасининг юқорилиги;
- гестацион давр ҳомиладорликнинг 8 ҳафтасигача бўлган вақтда гормонал, антивирус препаратлар ва антибиотиклар билан ўз-ўзини даволаш;
- қариндоши билан никоҳ қурган ва ирсий касалликка мойил бўлганлар;
- ёши 20 дан кичик ва 35 дан юқори бўлганлар.

ЛТТНли чакалоқларни дунёга келтирган аёлларнинг анамнестик анализи, ҳомиланинг нуқсонли ривожланишида асосий ўрин тутган салбий омилларнинг ялпи таъсирини акс эттирди. Улар 5 гуруҳга ажратилди:

1-гуруҳ - 48 нафар аёл (25,8%), уларга экологик зарарли омиллар ўз таъсирини кўрсатди;

2-гуруҳ – 41 нафар аёл (22,04%) ларда орттирилган инфекцион анамнез бор;

3-гуруҳ – 28 нафар аёл (15,05%) да тўғридан тўғри ирсий мойиллик бор;

4-гуруҳ – 30 (16,1%) нафар аёл ҳомиладорлик вақтида турли дори воситаларни қабул қилган, бундай дорилар плацента тўсиғидан ўтиб, эмбрион ва ҳомила ривожланишида турли аномалияларни келтириб чиқаради;

5-гуруҳ – 39 нафар аёл (21,0%)да тератоген омилларнинг биргаликдаги таъсири кузатилган.

Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичи лаб ва танглай туғма нуқсони бор болаларни дунёга келтирган аёлларнинг иммун тизими ҳолатини ўрганиш бўлди.

Тератоген омиллар таъсири бўйича шаклланган гуруҳларга қараб иммунологик тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинди.

Аниқландики, Т-лимфоцитлар ва CD4+-хужайралар миқдори барча гуруҳларда пасайган ($P<0,05$), аммо қўшма тератоген омиллар таъсир қилган аёлларда унинг миқдори нисбатан паст ($P<0,01$). CD8+-лимфоцитлар миқдори экологик ноқулай омиллар таъсир қилган аёлларда сезиларли даражада юқори эди, бошқа гуруҳдаги аёлларда эса шу кўрсаткичнинг пасайиши кузатилди ($P<0,05$).

В-тизимни ўрганиш 2-гуруҳ ва 4-гуруҳ аёлларида CD20+-хужайралар миқдорининг ошишини ($P<0,05$) кўрсатди, 1-гуруҳ ва 5-гуруҳ аёлларида унинг ишончли равишда пасайиши кузатилди ($P<0,01$). В-лимфоцитларнинг ишлаб чиқарилишини ўрганиш IgG миқдори фақатгина 4-гуруҳ аёлларида ошганлигини кўрсатди ($P<0,05$), қолган аёлларда эса бу кўрсаткич пасайган ($P<0,05$). IgA га келсак эса, унинг миқдори барча аёлларда ишончли тарзда пасайган ($P<0,05$), 4-гуруҳ аёллари бундан мустасно, уларда бу кўрсаткич ошган ($P<0,05$). IgM миқдори 1-гуруҳ, 2-гуруҳ ва 5-гуруҳ аёлларда катта фарқ қилди, уларда унинг миқдори пасайган ($P<0,05$).

Носпецифич химоя омилларини ўрганиш киллерлик фаоллиги даражаси барча аёлларда ошганлигини кўрсатди, аммо анамнезида орттирилган инфекцияси бор аёлларда бу кўрсаткич нисбатан юқори эди ($P<0,01$). Нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги (НФФ) нинг паст кўрсаткичи экологик ноқулай омиллар таъсир этган аёлларда кузатилди ($P<0,05$). Лактоферин (ЛФ) концентрацияси гестацион давр мобайнида турли дори воситаларни қабул қилган аёлларда кескин ошган ($P<0,05$), зеро дори воситалар плацента тўсиғидан ўтиб, ҳомила ривожланишида аномалияларни вужудга келтирган, қолган аёлларда эса у сезиларли равишда пасайган ($P<0,05$). АЮИК миқдори барча гуруҳларда текширилган аёлларда юқори эди ($P<0,05$). Комплемент С3 компоненти миқдорининг ошганлиги 1- ва 5-гуруҳ аёлларида кўпроқ ўзифодасини топган ($P<0,05$). Эҳтимол, экстремал ксенобиотик омиллар таъсири хужайралар томонидан химоя реакциясини келтириб чиқаради, бунинг натижасида С3 миқдорининг ошиб, инфекцион омил эса унинг пасайишига таъсир қилади ($P<0,05$).

Текширилган аёлларда активацион лимфоцитлар миқдорининг турли йўналишларда ўзгариши қайд этилди. Эрта активацион лимфоцитлар (CD25) миқдори экологик ноқулай омиллар таъсир қилган ($P<0,01$) ва ҳомиладорлик пайтида ҳомилага салбий таъсир қиладиган турли дори воситаларини қабул қилган аёлларда юқори бўлган ($P<0,05$). Инфекциялар эса мазкур хужайралар миқдорига супрессив таъсир кўрсатган ($P<0,05$). Апоптоз молекулали лимфоцитлар миқдори экологик ноқулай омиллар таъсир қилган, инфекцион анамнез билан оғирлаштирилган ва тератоген омилларнинг қўшма таъсири бўлган аёллар гуруҳида юқори эди ($P<0,05$). Нуксонларга ирсий мойиллиги бўлган ва ҳомиладорлик вақтида турли дори препаратларини қабул қилган аёлларда шу хужайралар сонининг пасайиш тенденцияси кузатилган.

Цитокинлар концентрациясини ўрганишда тератоген омиллар таъсири остида ҳам яллиғланишдан олдин, ҳам яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг дисбаланси аниқланди. Анамнезида инфекция бўлган ва ҳомиладорлик пайтида турли дори препаратларини қабул қилган аёлларда IL-1 β синтези сезиларли миқдорда юқори эди ($P<0,05$), 1- ва 5-гуруҳдаги аёлларда у анча пасайган эди ($P<0,05$). TNF- α концентрацияси барча текширилган аёлларда юқори эди ($P<0,01$), экологик омиллар таъсир қилган аёллар бундан мустасно. Ушбу гуруҳдаги аёлларда TNF- α синтези пасайган ($P<0,05$). Ҳамма текширилган аёлларда IFN- γ миқдори пастлиги намоён бўлди ($P<0,05$). IL-4 нинг максимал қиймати сурункали инфекциялар бўлган аёлларда $28,1\pm 1,4$ пг/мл қиймати қайд этилган, бу назорат гуруҳидаги аёллардан анча юқори ($P<0,05$). Ирсий касалликка мойиллиги бўлган аёлларда унинг миқдори ошиши сезилди. Экологик ноқулай омиллар таъсир қилган ва тератоген омилларнинг қўшма таъсири бўлган аёлларда IL-4 миқдори анча пасайган эди ($P<0,05$). IL-6-яллиғланишнинг асосий медиатори. Циркуляцияловчи IL-6 гипоталамус гипофиз буйрак усти тизимларини рағбатлантиради. Текширилган аёлларнинг барчасида қон зардобиди IL-6 юқори синтези кузатилган, аммо тератоген омиллар қўшма таъсир қилган аёлларда унинг максимал қийматлари қайд этилган ($P<0,01$).

Шу тарика, ўтказилган текширувлар тератоген омиллар таъсирида юз-жағ соҳасида нуксонлари бўлган чақалоқларни дунёга келтирган аёлларнинг иммун тизимида ўзгаришлар борлигидан дарак беради. Гап аёлларнинг репродуктив саломатлиги ҳақида борганда, уларни ҳисобга олмаслик мумкин эмас. Бу келгусидаги ҳомиладорлик вақтида туғма патологиялар шаклланишининг олдини олиш учун муҳим аҳамият касб этиши мумкин.

Диссертациянинг олтинчи боби **«Юз-жағ соҳаси туғма нуксонларининг клиник-патогенетик комплекс даволаш ва унинг профилактикаси»** деб номланиб, ЮЖСТН билан туққан аёлларни даволаш муаммоларига бағишланган. Юқоридагилар ва ЛТТНли чақалоқларни дунёга келтирган аёлларни иммунологик текшириш борасида олинган натижалар хусусиятларини эътиборга олиб, биз ўрганилган параметрларни меъёрлаштиришга қаратилган, иммунокоррегирловчи терапияни киритган ҳолда прегравидар тайёргарлик схемаси ишлаб чиқилиб, амалиётга жорий қилинди ва бу жараён ҳомиладорликгача олти ой давомида ўтказилди. Барча аёлларга терапевт, гинеколог ва эндокринолог мутахассислари томонидан маслаҳатлар берилди. Ишлаб чиқилган комплексни тайинлашдан олдин аниқланган соматик ва генитал патологияларни ҳисобга олиб, антибактериал, яллиғланишга қарши, метаболик, сўрдирувчи ва физиотерапия курси, заруратга кўра бир неча курслар ўтказилган.

Ишлаб чиқилган прегравидар тайёргарликка иммунокоррегирловчи даво кўшиб 6 ой давомида қуйидаги схемаларда амалга оширилди:

зарарли экологик омиллар таъсир қилган 1-гурух аёлларда қуйидагиларни ўз ичига олган 6 ойлик предгравидар тайёргарлик таклиф этилди: Актиос иммунокоррегирловчи препарати - 2 ой давомида кунига 2 таблеткадан (эрталаб ва кечқурун), сўнг 2 ой дам олиб, кейинги 2 ой мобайнида яна такрорий курс;

инфекцион анамнез бўлган 2-гурух аёлларда қуйидагилар ўтказилди: 1 ой мобайнида кунига 3 маҳал 7 томчидан, сўнг 1 ой мобайнида кунига 3 маҳал 5 томчидан протекфлазид. Такрорий курс 2 ойдан сўнг;

ирсий нуксонга мойиллиги бўлган 3-гурух аёлларга қуйидаги схема таклиф этилган: эр хотинга кунига 2 маҳал 1 капсуладан Шрейтон препарати (20 кун), такрорий курс 3 ойдан сўнг;

ҳомиладорлик вақтида турли дори воситаларни қабул қилган 4-гурух аёлларда, прегравидар тайёргарлик қуйидагилардан иборат: Полиоксидоний 6 мг, м/о, кунора 10 марта. 4 ойдан сўнг курс такрорланиши лозим;

тератоген омилларнинг аралаш таъсири аниқланган 5-гурух аёлларда прегравидар тайёргарлик учун қуйидагилар таклиф этилган: 3 ой давомида кунига 3 маҳалдан 1 таблетка дозасида иммунокоррекцияловчи Актиос препарати. Бир ойдан сўнг 2 ой давомида ана шу схема бўйича яна такрорий курс. Орттирилганда инфекцияларда даволашга 12,5% ли интерферон-циклоферон индуктори кунора м/о 10 та юбориш тавсия этилди.

Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, назоратдаги 186 нафар аёллардан 88 (47,3%) нафари туғма нуксонларсиз фарзанд кўрдилар. 98 (52,7%) аёлдан 13 (13,3%) нафарида ҳомиладорликнинг биринчи 3 ойлигида

боласи тушди, 2 (2,04%) – ҳомила ичра туғма нуқсонли фарзанд кўрдилар, 83 (84,7%) аёл бизнинг назоратимиздан ташқарида қолдилар. Бола тушиши ва ҳомила ичра туғма нуқсонли фарзанд кўриш сабаблари таҳлил қилинганда, бу аёллар турли сабабларга кўра, прегравидар тайёргарликни тўлиқ тарзда олмаганликлари маълум бўлди.

Шу тариқа, тадқиқот натижалари билан асосланган, тератоген омиллар турига қараб юз-жағ соҳасидаги туғма нуқсонларнинг олдини олиш бўйича ишлаб чиқилган профилактика схемаси ЮЖСТН частотасини пасайтириш мақсадида репродуктив ёшдаги аёлларни даволаш учун қўлланиладиган самарали восита эканлиги маълум бўлди.

ХУЛОСА

1. Бухоро ва Навоий вилоятларида туғма аномалиялар структурасида лаб ва танглай нуқсонлари учраши юқорилиги, Навоий вилоятида янги туғилган чакалокқа ЛТТН ($\lambda=1,62$), Бухоро вилоятида эса ЛТТН ($\lambda=1,12$) тўғри келиши, чап томон кемтиклари ўнг томонга қараганда 2 марта кўпроқ кузатилиши ва жинсига кўра ўғил болаларда қизларга нисбатан кўпроқ учраши аниқланди.

2. Хомилада юз-жағ соҳаси туғма нуқсонлари шаклланишида экологик зарарли муҳит, орттирилган инфекция, ирсий мойиллик, дори воситаларининг ноўғай таъсири ва аралаш омиллар таъсири асосий тератоген омиллар эканлиги кўрсатилди.

3. Бухоро ва Навоий вилоятларида ЛТТН билан туғилган болаларда нуқсонларнинг энг оғир шакллари, юқори лаб, альвеоляр ўсиқ, қаттиқ ва юмшоқ танглайнинг кесиб ўтувчи кемтиги ҳамда соматик касалликлар кўрсаткичи юқорилиги аниқланди.

4. ЛТТН болаларда иккиламчи иммунтанқислик ҳолати ҳослиги, иммунитетнинг Т-тизими танқислиги, иммуноглобулинлар асосий синфлари миқдори дисбаланси ҳамда иммун тизими цитокинлари IL-1 β , TNF- α ва IFN- γ миқдорларининг кескин ўзгариши билан кечиши аниқланди.

5. Ишлаб чиқилган иммунокоррегирловчи даво комплекси ЛТТН болаларда операциядан кейинги асоратлар частотасини кескин камайитириш имконини бериши кўрсатилди.

6. Экологик жиҳатдан зарарли омиллар таъсири туфайли аёлларда CD3+, CD4+, CD20+-хужайралар сони ва IgG, IgA, IgM, НФФ, ЛФ, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4 миқдорининг пасайиши ҳамда CD8+, CD16+, CD25+ ва CD95+-хужайралар сони ва комплементнинг С3 компоненти, АЮИК, IL-6 миқдорининг кўтарилиши аниқланди.

7. Анамнезида орттирилган инфекция бўлган аёлларда CD3+, CD4+, CD8+, CD25+-хужайралар сони ва IgG, IgA, IgM, ФАН, ЛФ, комплементнинг С3 компоненти, IFN- γ миқдорининг пасайиши ҳамда CD16+, CD20+, CD95+-хужайралари сони ва АЮИК, IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-6 миқдорининг ортишига олиб келиши кўрсатилди.

8. Ирсий касалликка мойиллиги бўлган аёлларда CD3+, CD4+-хужайралар сони ва комплементнинг C3 компоненти миқдорининг пасайиши ҳамда CD25+-лимфоцитлар сони ва АЮИК, IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-6 миқдорининг ортиши аниқланди.

9. Тератоген таъсирига эга бўлган дори воситаларини қабул қилган аёлларда ҳомила ривожланишининг эрта гестация даври CD3+, CD8+-хужайралар сонининг пасайиши ҳамда CD20+, CD25+-лимфоцитлар сони ва IgG, IgA, ЛФ, IL-1 β , TNF- α миқдорининг ортиши билан кечиши аниқланди.

10. Аралаш омиллар таъсири оқибатида аёллар иммун тизимидаги CD3+, CD4+, CD8+, CD20+-лимфоцитлар сони ва IgG, IgA, IgM, ФАН, ЛФ, IL-1 β , IL-4, IFN- γ миқдорининг пасайиши ҳамда CD16+, CD25+, CD95+-хужайралар сони ва АЮИК, комплементнинг C3 компоненти, TNF- α , IL-6 миқдорининг ортиши исботланди.

11. Тератоген омиллар турига қараб иммунокоррегирловчи терапия билан аёлларни прегравидар тайёрлаш, иммун тизими кўрсаткичларини барқарорлаштириши, ҳомиланинг она қорнида меъёрий ривожланиши, ЮЖСТН частотасини пасайтириши учун самарали восита эканлиги исботланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013. Tib.16.01 при ИНСТИТУТЕ
ИММУНОЛОГИИ и ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ИНОЯТОВ АМРИЛЛО ШОДИЕВИЧ

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО -
ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология,
14.00.21 - Стоматология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

город Ташкент - 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.5.Tib445

Докторская диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

**Научные
консультанты:**

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
доктор биологических наук

**Официальные
оппоненты:**

Азимов Мухаммаджон Исмоилович
доктор медицинских наук, профессор

Мамедов Адиль Аскерович
доктор медицинских наук, профессор (Россия)

Исмаилова Гули Аминджановна
доктор медицинских наук, профессор

Хасанов Адхам Ибрахимович
доктор медицинских наук

**Ведущая
организация:**

Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И.Пирогова
(Москва).

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.16.01 при Институте иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: +99871-233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru.)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии (зарегистрирована за № 03) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: +99871-233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.
(протокол рассылки №____ от _____ 2016 года).

Т.У. Арипова

Председатель научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

З.С. Камалов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

А.А. Батирбеков

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Под воздействием экологических неблагоприятных факторов наблюдается снижение деятельности иммунной системы, обуславливающие мутационный прессинг, снижают индекс здоровья населения и увеличивают частоту и распространенность врожденных пороков развития. Врожденные пороки челюстно-лицевой области, в связи с их частотой, тяжестью анатомических и функциональных нарушений, трудностью социальной адаптации пациентов, экономическими аспектами являются одной из важнейших проблем медицины.

Врожденные расщелины верхней губы и нёба (ВРГН) относятся к наиболее распространенным и тяжёлым порокам развития челюстно-лицевой области. По данным ВОЗ, частота рождения больных с расщелинами в мире составляет 0,6–1,6 на 1000 новорожденных. В группе врожденных пороков развития человека на долю ВРГН приходится от 12 до 30%.

В республике Узбекистан процессу преобразования системы здравоохранения, охраны материнства и детства придается статус государственной политики. В годы независимости претворение в жизнь мероприятий, направленных на оказание высококачественной медицинской помощи населению, достигнуты весомые успехи. В вопросе охраны здоровья беременной женщины, предупреждения рождения детей с врожденными аномалиями, в частности, с пороками челюстно-лицевой области получены определенные результаты.

Необходимо отметить, что врожденная расщелина губы и неба не только медицинская но и социальная проблема во всем мире. В конце XX века за последние два десятилетия отмечено 2х кратное увеличение частоты рождения детей с этой патологией. В структуре смертности детей в перинатальном и раннем детском возрасте врожденные пороки занимают значимое место. А врожденные орофасциальные пороки находятся среди пяти наиболее часто встречающихся внутриутробных пороков развития. Эта патология является мультифакториальной, в её возникновении и развитии участвуют различные экзо и эндогенные факторы: наследственные, экологические, инфекционные заболевания, лекарственные средства или сочетанное действие нескольких факторов. На сегодняшний день повышенная степень воздействия этих факторов, их роль в развитии врожденной расщелины губы и неба определяет актуальность проблемы.

К наиболее актуальным направлениям научных исследований по изучению развития ВРГН относится исследование по изучению иммунодефицитного состояния у будущих матерей. Эти факторы способны нарушить не только формирование челюстно-лицевой области плода, но и изменить процесс эмбриогенеза многих других органов. Ранняя диагностика врожденных пороков развития лица, разработка и использование современных хирургических способов лечения, совершенствование

реабилитации и ранняя профилактика инвалидности детей остается ведущим направлением научных исследований.

Данная научно-исследовательская работа соответствует задачам, поставленным в Государственных программах: «Год гармонично развитого поколения», утвержден постановлением Президента Республики Узбекистан от 27 января 2010 г. за № ПП-1271; «О Государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний для предупреждения рождения инвалидов с детства на период 2013-2017 годы» от 12 марта 2013 года за № ПП-1235, и «Год здорового ребенка» за № ПП-2133 утвержденным постановлением Президента Республики Узбекистан от 19 февраля 2014 г.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан №6 «Медицина и фармакология» ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Изучением влияния экологических, клинико-иммунологических факторов на развитие ВРГН и их профилактикой занимаются крупные научно-исследовательские центры и высшие учебные заведения такие как: Faculty of Medicine and Dentistry (Норвегия), Women's Health Center (Швеция), Department of Pathology of Cambridge (Великобритания), Department of Human Genetics and Teratology (Германия), Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery (Франция) и Institute of Maxillofacial (Испания), Medical University of Lodz (Польша), Biotehniški fakulteti v Ljubljana (Словения), Центральный НИИ Стоматологии (Россия) и Институт иммунологии (Республика Узбекистан).

В диагностике и лечении врожденной расщелины губы и неба достигнуты определенные результаты: в европейском регионе среди различных этнических групп отмечается различная частота рождения детей с челюстно-лицевой патологией (Department of Pathology of Cambridge, (Великобритания) и Department of Human Genetics and Teratology (Германия)); разработаны новые способы хирургического лечения; в европейских государствах при использовании генетических и иммунологических маркеров получены новые данные о врожденной расщелине губы и неба (Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Франция, Institute of Maxillofacial, Испания и Biotehniški fakulteti v Ljubljana, Словения).

На сегодняшний день во всем мире проводятся исследования по совершенствованию ранней диагностики и адекватного лечения врожденной расщелины губы и неба, в частности: влияние различных тератогенных факторов, способствующих развитию внутриутробных пороков; выявление специфических иммуногенетических маркеров; разработка и использование способов иммунокоррекции и иммунореабилитации в комплексном лечении; совершенствование способов хейло- и уранопластики; совершенствование способов хирургического лечения остаточных дефектов вторичных деформаций.

Степень изученности проблемы. А.М. аль Хубейши (2012 г.) показал, что проведение хейлопластики в старшем возрасте отрицательно влияет на гигиеническое состояние полости рта и минерализацию зубов у детей Республики Йемен. Митропанова М.Н (2006 г.) выявила нарушение в фагоцитарной системе у детей с ВРГН.

По Узбекистану за последнее время данные о частоте рождаемости и распространенности детей с врожденной расщелиной губы и неба неполные и несколько разрозненные. По данным Х.К. Насретдинова (1995) по г. Ташкенту на 1230 живорожденных детей рождается 1 ребенок с ВРГН. По данным Амануллаева Р.А. (2005) по г. Ташкенту показатели частоты колеблются от 1:745, а по Каракалпакии – от 1:510. Азимовым А.М. (2007) показана высокая частота воспалительных осложнений после уранопластики. Дусмухамедов М.З. (2006) разработал схему учета ранних послеоперационных местных осложнений для выбора правильной тактики на этапах реабилитации детей с ВРГН. Рузыбакиев Р.М. с соавт. (2003) выявил влияние эубиотиков на состояние кишечной микрофлоры и показатели иммунной системы у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба.

На сегодняшний день комплексного и системного анализа частоты, распространенности врожденной расщелины губы и неба, а также исследований по изучению факторов риска развития в зонах экологического неблагополучия не проводилось. Вопросы тактики иммунокоррекции у детей в период до и после операционных мероприятий не решены. Отсутствуют работы по профилактике развития врожденной расщелины губы и неба с включением иммунокорректирующей терапии в зависимости от влияния различных тератогенных факторов.

Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ научно-исследовательских учреждений, где выполняется работа. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института по темам: 13-6 «Изучение влияния экологических факторов на рождение детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области, их всестороннее лечение и меры профилактики» (2011 г.), АДСС-33 «Раннее выявление врождённых аномалий челюстно-лицевой области и комплексное лечение в неонатальном и постнатальном периодах» (2012-2014 гг.) МЗ РУз.

Целью исследования является: выявление факторов риска рождения детей с пороками челюстно-лицевой области, разработка принципов их прегравидарной профилактики, обоснование эффективности иммунной терапии при хейло- и уранопластике.

Поставленная цель исследования предопределила необходимость решения **следующих задач:**

провести клинико-статистический анализ врожденных пороков развития челюстно-лицевой области в структуре ВПР у детей, проживающих в Бухарском и Навоийском вилоях;

изучить зависимость развития врожденных пороков челюстно-лицевой области от воздействия различных тератогенных факторов;

провести анализ клинико-иммунологического статуса женщин, родивших детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области;

на основании проведенных исследований разработать стратегию индивидуального подхода к профилактике развития врожденных пороков челюстно-лицевой области;

оценить клинико-иммунологический статус детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области;

обосновать включение в комплекс мероприятий, пред и после операционной иммунокорригирующей терапии, детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области.

Объект исследования - 216 детей и их матери. Из них 186 детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области в возрасте от рождения до 14 лет, 30 практически здоровые дети и их матери составили контрольную группу.

Предмет исследования – венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных показателей иммунной системы для изучения клинико-иммунологической эффективности применения иммунокоррегирующих препаратов у детей и их матерей.

Методы исследований. Использованы общеклинические, инструментальные, хирургические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у женщин, проживающих в Бухарском и Навоийском вилоятах изучена взаимосвязь возникновения у плода врожденных пороков под воздействием различных видов тератогенных (ксенобиотики, инфекционные болезни, лекарственные препараты и сочетанные) и неблагоприятных экологических факторов;

у женщин, находившихся в условиях сочетанного воздействия тератогенных факторов, в иммунной системе установлено достоверное снижение уровня CD3+, CD4+-лимфоцитов, повышение уровня киллерных клеток и провоспалительных (IL-1 β , TNF- α и ИЛ-6) цитокинов;

у женщин с осложненным инфекционным анамнезом уровень лимфоцитов с рецептором к апоптозу и концентрация IFN γ имеют разнонаправленное изменение;

впервые выявлено, что у женщин, родивших младенцев с ВРГН и имевших контакт с ксенобиотиками, уровень IL-4 и IL-6 достоверно выше, чем у женщин, родивших детей без пороков, что подтверждает значимость действия ксенобиотиков в развитии врожденных пороков;

впервые выявлено, что у детей с врожденной расщелиной губы и неба, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, количество CD3+, CD4+-лимфоцитов достоверно ниже, а CD16+-клеток - достоверно выше, уровень IL-1 β , TNF- α достоверно повышен, а уровень IFN- γ – снижен;

впервые выявлено, что проведение иммунокорригирующей терапии препаратом деринат и полиоксидоний у детей с ВРГН до и после операционных мероприятий способствует положительной динамике показателей иммунной системы и снижению частоты послеоперационных осложнений;

разработана схема проведения прегравидарной подготовки женщин с включением комплексной иммунокорригирующей терапии в зависимости от вида влияния тератогенного фактора, что приводит к стабилизации показателей иммунной системы, обеспечивает необходимые условия для внутриутробного развития плода, является эффективным инструментом снижения частоты врожденной патологии челюстно-лицевой области на территории республики.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

у детей с врождённой расщелиной верхней губы и нёба в Бухарском и Навоийском вилоях выявлена высокая соматическая заболеваемость, которая выше среднего значения заболеваемости по республике;

у детей с ВРГН подтверждено наличие вторичной иммунной недостаточности и разработан для них комплекс иммунокорригирующей терапии до и после оперативных вмешательств;

включение в базисное лечение иммуномодулирующих препаратов до и после хейлопластики и уранопластики способствует более быстрому восстановлению параметров иммунной системы и предупреждает развитие послеоперационных осложнений;

для женщин, родивших детей с ВРГН, разработана индивидуальная схема профилактики с учетом вида тератогенных факторов, включающая проведение прегравидарной подготовки в течение 6 месяцев с включением иммуномодулирующих препаратов;

прегравидарная схема, научно обоснованная результатами исследования, является эффективным способом снижения частоты рождения детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области у женщин репродуктивного возраста.

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным количеством исследований и примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клинико-инструментальными, хирургическими, иммунологическими и статистическими методами.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Полученные результаты расширяют знания, о причинах роста частоты рождении детей с ВРГН. Впервые выявлены изменения иммунологических механизмов в организме под влиянием различных тератогенных факторов. Обосновано, что иммунокорригирующие препараты приводят к стабилизации показателей иммунной системы и обеспечивают необходимые условия для внутриутробного развития плода.

Практическая значимость результатов исследований обусловлена созданием схемы ранней прегравидарной подготовки у женщин, которая препятствует появлению и развитию пороков челюстно-лицевой области у

плода. Проведение иммунологических исследований до и после операционных мероприятий способствует положительной динамике показателей иммунной системы и снижению частоты послеоперационных осложнений. Сведения о частоте пороков челюстно-лицевой области у детей, особенностях течения и лечения позволяют практическим врачам (неонатологам, педиатрам, стоматологам) определить тактику лечения и профилактики осложнений.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты по исследованию экологических, клинико-иммунологических факторов риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области и их профилактике внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность Бухарского областного многопрофильного центра, Бухарского перинатального центра, Бухарского скрининг центра, Бухарского многопрофильного детского медицинского центра (заключение Министерства здравоохранения 8н-3/39 от 29 января 2016г). Внедренные результаты в практическую медицину способствовали раннему предупреждению инвалидизации, повышению эффективности лечения, уменьшению частоты рождаемости детей с ВРГН и сокращению койко-дней при проведении уранопластики на 22%, при проведении хейлопластики на 29%.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 16 научно-практических конференциях, из них на 8 международных конференциях: XIII и XVI Всероссийский научный Форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни Иммунологии в Санкт-Петербурге» (СПб, 2009; 2011); IV Международный Конгресс по пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии Грузии (Тбилиси, 2010); 15th Bienial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Florence, 2012); V Российская конференция «Иммунология репродукции. Теоретические и клинические аспекты» (Иваново, 2012); Российский Научный Форум на Урале «Актуальные вопросы медицины» (Екатеринбург, 2014); Международный научный Форум иммунитет и аллергия: взгляд в будущее (Москва, 2015); Первая Межрегиональная Стоматологическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием (Новосибирск, 2015). На 8 Республиканских конференциях. 2-я Центрально-Азиатская конференция по пластической хирургии (Ташкент, 2010); Юбилейная конференция Института иммунологии АН РУз (Ташкент, 2010); 2-й Республиканский семинар-тренинг «В целях улучшения организации стоматологической помощи населению Республики Узбекистан» (Ташкент, 2010); Научно-практическая конференция молодых ученых Бухарского мединститута (Бухара, 2011); IX-я Узбекистанская международная выставка «Стоматология -2013»; конференция «Актуальные вопросы стоматологии» (Ташкент, 2013 г); Конференция молодых ученых, (Ташкент, 2013); Научно-практической конференции «Иммунология – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014); «Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари»

Республиканская научно-практическая конференция (Бухара, 2015) а также в научном семинаре при научном совете 16.07.2013.Tib.16.01 (Ташкент, 2015).

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, из них 12 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 - в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация в 195 страницах, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, иллюстрирована 27 таблицами и 45 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Анализ современных представлений на факторы риска развития врожденных пороков челюстно-лицевой области»** диссертации представлен обзор литературы, где раскрываются вопросы, касающиеся внутриутробно развивающихся пороков и сведений о современном состоянии проблемы развития врожденных расщелин губы и неба. Представлены иммунологические механизмы патогенеза и участие цитокинов в иммунорегуляции при врожденных пороках челюстно-лицевой области. Показаны тератогенные факторы, способствующие развитию внутриутробных аномалий плода; современные представления применения иммунокорректирующих препаратов.

Во второй главе **«Методы обследования и лечения детей с ВРГН и их матерей»** диссертации представлены полученные данные на базе отделения детской челюстно-лицевой хирургии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра. Обследованы 186 детей с различными видами расщелины губы и неба. Из них 112 – проживающие в Бухарской области и 74 – в Навоинской области. Проанализированы данные матерей этих детей. 30 детей без врожденных пороков и их матери составили контрольную группу. Возраст наблюдаемых нами больных составил от рождения до 14 лет.

Была использована разработанная нами специальная Карта обследования. Для постановки диагноза и определения сроков и объемов оперативных мероприятий использовали клинико-анатомическую классификацию Л.Е.Фроловой (1973). 65 детям в возрасте до 6 лет была проведена динамика параметров иммунной системы и стоматологического

здоровья в результате лечения с включением иммунокорректирующих препаратов (деринат и полиоксидоний) до и после оперативного вмешательства (хейлопластика и уранопластика). Проводили исследования по изучению состояния здоровья и иммунной системы матерей обследованных детей. В зависимости от результатов исследования женщинам было рекомендовано проведение предгравидарной подготовки к следующей беременности с включением иммунокорректирующей терапии.

Исследования иммунного статуса проводили изучением содержания популяционного состава лимфоцитов в периферической крови с фенотипом CD3+, CD20+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD95+ с помощью моноклональных антител серии LT (ТОО «Сорбент», Москва) по методу Гариба Ф.Ю. с соавт. (1995). Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли по методу Manchini. Фагоцитоз изучали по методу Кудрявцевой В.П. Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли методом нефелометрии (ПЭГ-6000) («Нихол»). Уровень цитокинов: IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, лактоферрин, С3 компонент комплемента определяли в сыворотке крови методом ИФА («Цитокин» НИИ ОЧБП, СПб.).

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере IBM – АТ с помощью программы Excel пакета MSOFFICE и программы STATISTICA 6. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

В третьей главе **«Характеристика врождённых пороков челюстно-лицевой области в Бухарском и Навоийском вилоях»** диссертации анализируются официальные данные МЗ РУз о структуре врождённых пороков развития (ВПР) у плода, которые свидетельствуют о высокой частоте развития внутриутробных аномалий. Анализ частоты встречаемости врождённых пороков плода по Бухарской области показал, что в среднем они колеблются от 6,8 % до 8,7% (2005-2012). Результаты проспективного изучения данных показали, что за этот период в Бухарской области было зарегистрировано рождение 250605 живых детей. Из них 282 случая рождения детей с ВРГН. В соответствии с общепринятой формулой учёта частоты ВРГН было сделано заключение, что средняя величина ВРГН составила 1 случай на каждые 890 случаев рождения ($\lambda=1,12$). Представляет интерес не только средняя частота ВПЧЛО по Бухарской области, но и динамика этого показателя в отдельные годы. За этот период рождалось от 27 (2005 г.) до 48 (2012) детей с отмеченной патологией, а её относительная частота колебалась весьма в существенной степени – 0,90//1:1111 до 1,33//1:752, т.е. отмечалось неуклонное возрастание показателя частоты рождаемости с ВПЧЛО. Полученные данные по Навоинской области показали, что во всех населенных пунктах этой области за 8 лет (2005-2012) было зарегистрировано рождение 134654 живых детей. Было выявлено 217 случаев рождения детей с ВРГН. Было сделано заключение, что средняя частота данного порока развития составила 1 случай на каждые 620 случаев рождения ($\lambda=1,62$). За этот период рождалось от 18 (2005) до 37 (2009) детей

с указанными патологиями, а относительная частота колебалась в весьма заметной степени - от 1,12//1:894 до 2,11//1:474.

Из полученных данных можно заключить, что как в Бухарской, так и Навоинской областях наблюдается высокая частота распространения ВПЧЛО в форме ВРГН. В Навоийском вилояте частота рождения детей ВРГН в 1,5 раза выше, чем в Бухарском вилояте, данные о частоте Навоинского вилоята приближаются к частоте рождения детей с ВРГН Приаралья как по количеству, так и по тяжести пороков. Следовательно, экологическая обстановка и другие факторы оказывают на организм человека одинаково неблагоприятное воздействие и влияют на частоту рождения детей с ВРГН.

Таким образом, в соответствии с полученными данными о частоте встречаемости ВПЧЛО в Бухарской и Навоинской областях, наблюдалась высокая частота распространения ВРГН в Навоинской области. В обеих областях мы отмечали непрерывный рост в динамике (по годам) числа ВРГН. У значительной части детей патология представлена тяжелыми анатомо-функциональными нарушениями органов и тканей челюстно-лицевой области в сравнении с общереспубликанским показателем.

В четвертой главе **«Клинико-иммунологическая характеристика детей с врождёнными пороками челюстно-лицевой области»** диссертации представлены данные по обследованию 186 детей с различными видами врожденной расщелины губы и неба в период с 2009 по 2014 гг. Анализ возрастного анамнеза показал, что детей в возрасте до 1 года было 41 (22,0%), а от 1 года до 3 лет – 70 (37,6%). Детей в возрасте от 4 до 6 лет было 37 (19,8%). От 7 до 14 лет было 38 (20,4%) детей.

У большинства обследованных детей встречался наиболее тяжелый вид патологии - сквозная односторонняя расщелина губы и неба 83 (44,6%) детей; изолированная расщелина губы II В степени наблюдалась у 7 (3,7%) детей, из них у двух расщелина была скрытой. III А степени – у 13 (6,9%) детей; изолированная расщелина неба II А степени у 4 (2,1%) детей, II В степени – у 11 (5,9%) детей, III А степени у 19 (10,2%) больных, III В степени – у 18 (9,6%) больных детей. Двухсторонняя сквозная расщелина губы и неба встречалась у 31 (16,0%) больных детей. У детей со скрытой расщелиной верхней губы наблюдалось расщепление мышечного слоя с сохранением непрерывности кожного покрова и слизистой оболочки. А при неполной расщелине ткани губы у обследованных детей не срастались лишь в нижних её отделах, а у основания носа был хорошо развитый участок или узкий кожный мостик, соединяющий оба отдела губы между собой.

При полной расщелине все ткани на всем протяжении губы, от красной каймы до дна носовой полости, не срастались и наблюдалась неправильная форма крыла носа, расположенная на стороне расщелины. Крыло было уплощено, растянуто, кончик носа несимметричен; была искривлена хрящевая часть перегородки носа.

У детей с расщелиной верхней губы с первых дней жизни была нарушена функция сосания из-за невозможности, создать герметичность в полости рта. Дети со скрытой и неполной расщелиной верхней губы могли

брать грудь матери, прижимая ткани груди к нормально развитому альвеолярному отростку верхней челюсти и небу, компенсируя неполноценность мышцы губы активным включением языка в акт сосания. Однако, при других формах расщелин питание ребенка с первых дней было искусственным, у детей со сквозной расщелиной губы и неба нарушение сосательной функции было более тяжелое.

Наличие сквозного дефекта губы и нёба, объединяя полость рта и носа, препятствует нормальным процессам увлажнения, согревания и очищения воздушного потока при дыхании. Поэтому 14,5% детей с расщелиной губы и нёба чаще подвержены простудным заболеваниям. Постоянное раздражение слизистой оболочки носа попадающей в носовые ходы слюной и пищей, у 10,7% детей приводит к частым острым, а затем и хроническим воспалительным процессам верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.

Довольно часто у обследованных нами детей отмечалась патология ЦНС, требующая наблюдения у невропатолога и назначений корригирующей терапии. У 62 детей в течение первого года жизни выявлена задержка физического развития, дефицит массы тела и роста. При этом данный показатель выше в группе больных с врожденной сквозной расщелиной верхней губы и неба (30,2%), по сравнению с группой детей с врожденной изолированной расщелиной верхней губы (10,7%).

Гиперплазия вилочковой железы и явления атопического дерматита отмечены у 32,7% детей, кардиопатия – у 31,7% детей.

Таким образом, анатомические нарушения вызывают изменение функций непосредственно пораженных и сопряженных с ними органов, нарушается гармония развития нескольких систем, возникают так называемые сочетанные вторичные деформации.

Состояние иммунной системы было изучено у 65 детей, которые были разделены на две группы в зависимости от возраста. Первую группу составили дети в возрасте до 1 года, 2-ю группу – от 4 до 6 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что у детей с ВПЧЛО показатели иммунной системы отличаются от показателей детей, составивших контрольную группу. Так, уровень Т-лимфоцитов у детей основной группы был в 1,1 раз ниже значений контрольной группы.

Более глубокий дефицит наблюдался относительно Т-хелперов/индукторов ($P < 0,01$). Следовательно, в Т-звене иммунной системы при ВПЧЛО обнаруживается дисбаланс, который проявляется дефицитом Т-лимфоцитов и Т-хелперов и некоторым повышением CD8-позитивных лимфоцитов, что проявляется иммунорегуляторным дисбалансом ($P < 0,05$).

Количественное изучение NK-клеток показало, что у детей с ВПЧЛО 1-й группы в периферической крови уровень этих клеток достоверно ниже контрольных значений ($P < 0,05$), а у больных детей постарше содержание CD16⁺-лимфоцитов достоверно выше контрольных значений в 1,7 раза ($P < 0,05$). У детей с врожденными расщелинами губы и неба в значительной мере изменена неспецифическая резистентность организма. Проведенные

нами исследования по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов показали, что у детей 2-й группы уровень фагоцитарной активности значительно ниже и контрольных значений ($P<0,01$) и значений детей 1-й группы ($P<0,05$).

Было выявлено, что в обеих группах уровень В-лимфоцитов был достоверно выше контрольных значений ($P<0,05$). Полученные результаты позволяют считать, что для врожденных расщелин характерна активация В-клеточного звена иммунной системы на фоне дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов.

Анализ результатов исследования концентрации IgG и IgA показал, что у детей обеих групп с врожденной расщелиной они достоверно снижены ($P<0,05$). Концентрация IgM у детей с врожденной расщелиной 1-й группы был повышенным в 1,8 раза ($P<0,01$), а у детей 2-й группы – в 1,4 раза ($P<0,05$) по сравнению с данными контрольной группы. Как известно, этот тип антител вырабатывается против инфекционных агентов, активирует комплемент и усиливает фагоцитоз. Возможно, повышенный синтез IgM в группе больных детей связан с присоединением инфекционного процесса.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что параметры клеточного и гуморального иммунитета при врожденных расщелинах претерпевают изменения по сравнению с данными детей без пороков.

При ВРГН наблюдается достоверное снижение экспрессии маркеров ранней активации - CD25⁺-клеток (для обеих групп $P<0,05$), в то время как число маркеров поздней активации CD95⁺-достоверно повышено. Увеличение Fas-позитивных лимфоцитов свидетельствует о готовности клеток к программированной гибели.

У больных детей отмечены изменения концентрации цитокинов, особенно выраженные у детей второй группы. У этих пациентов выявлены достоверные отличия концентрации цитокинов от значений, полученных в группе сравнения. Уровень TNF- α у больных детей первой группы был повышен в 2,9 раза по сравнению с данными контрольной группы ($P<0,01$), в то время, как у детей второй группы отмечено повышение этого цитокина в 3,3 раза ($P<0,001$). Уровень индуцибельного цитокина в сыворотке крови -IL-1 β у детей до года был повышен в 2,3 раза ($P<0,01$), у детей второй группы – более чем в 3,9 раза ($P<0,01$), по сравнению с данными контрольной группы.

При изучении уровня интерферона- γ отмечено снижение его у больных детей обеих групп, по сравнению с данными контрольной группы ($P<0,05$).

Результаты нашего исследования подтверждают наличие негативной корреляции между концентрациями IFN γ и IL-1 β , что свидетельствует о нарушениях иммунорегуляторных механизмов при врожденных аномалиях. В физиологических условиях IL-1 β способен усиливать выработку IFN- γ путем активации Th1-клеток. Следовательно, сниженная концентрация сывороточного IFN- γ указывает на нарушение IL-1-опосредованной продукции IFN- γ Th1-клетками.

Сложность патогенеза, каскадность патологических процессов и многообразие механизмов реализации, а также глубина иммунных повреждений у обследованного контингента детей указывают на необходимость проведения иммунокорригирующей терапии. Успешное решение этой проблемы связано с правильным подходом к восстановлению функционирования иммунной системы, и в конечном итоге, на организм в целом (Хаитов Р.М., Пинегин В.В., 2000).

Следующим этапом наших исследований было изучение клинко-иммунологического состояния детей с врожденными расщелинами губы и неба в результате подключения иммунокорригирующей терапии в периоды до и после операционных мероприятий.

Хейлопластика - используется для восстановления формы губ в возрасте ребенка до 1 года. Наиболее благоприятный возраст до 6 месяцев.

30 детям в возрасте до 1 года была проведена хейлопластика. Эти дети были разделены на 2 группы:

1-я группа – 13 детей, которым проводилась традиционная подготовка к операции и традиционное лечение после операционного периода.

2-я группа – 17 детей, которым за 3-4 дня до операции на фоне традиционной подготовки проводили иммунотерапию препаратом Деринат в нос в дозе по 2 капли 3 раза в день и 10 дней после операции в той же дозе.

Анализ результатов исследования показал, что у 69,2% (n=9) оперированных нами детей первой группы и у 29,4% (n=5) второй группы наблюдалось развитие воспалительного процесса в послеоперационной ране. После рационально проведенного послеоперационного ухода на 8-10 сутки рана эпителизовалась, у 3 из первой группы для устранения местных осложнений в последующем требовалось проведение повторных хирургических вмешательств.

Особенности проявлений нарушения иммунного статуса у детей с врожденной расщелиной губы и неба, в полной мере укладываются в концепцию иммунологической недостаточности, свидетельством которой являются количественные нарушения лимфоидной популяции и субпопуляций, измененная иммунорегуляция, дисбаланс в цитокиновом статусе.

Иммунологическое обследование проводилось после корригирующей терапии в послеоперационном периоде в группах с традиционным лечением и включением в традиционное лечение препарата деринат.

Проведенная терапия оказала положительное воздействие на изученные параметры. Как видно из рисунка 1, у детей, которым был подключен деринат изученные иммунологические параметры были наиболее близкими по значению к контрольной группе. Сочетанное лечение с включением дерината, способствовало достоверному повышению уровня CD3⁺ и CD4⁺-клеток – $48,2 \pm 1,3\%$ и $28,3 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$).

Уровень CD8⁺- лимфоцитов под воздействием традиционного лечения изменениям не подвергался, а у детей получавших комплексное лечение с включением дерината наблюдалась тенденция к снижению супрессорной

активности. И, как следствие, наблюдалось повышение уровня иммунорегуляторного индекса – $1,39 \pm 0,05$ против значений группы до лечения и группы с традиционным лечением – $1,0 \pm 0,04$ ($P < 0,01$). Весьма примечательно, что положительная динамика клеточного иммунитета у 96,7% больных детей, которым проводилось комплексное лечение с включением дерината, сопровождалось повышением плотности к IL-2 ($18,5 \pm 0,8\%$ против $14,5 \pm 1,0\%$ до лечения) ($P < 0,01$). При стандартном лечении содержание CD25+ оставалось без изменения ($15,4 \pm 0,7\%$). Положительное влияние дерината сказалось и на содержании CD95+ лимфоцитов, число которых снизилось в 1,3 раз ($25,3 \pm 1,0\%$ против $33,6 \pm 1,6\%$ до лечения) ($P < 0,01$), а в группе, где проводилось традиционное лечение, наблюдалось статистически не значимое снижение. Уровень киллерной и фагоцитарной активности повысился у детей с комплексной терапией ($P < 0,05$).

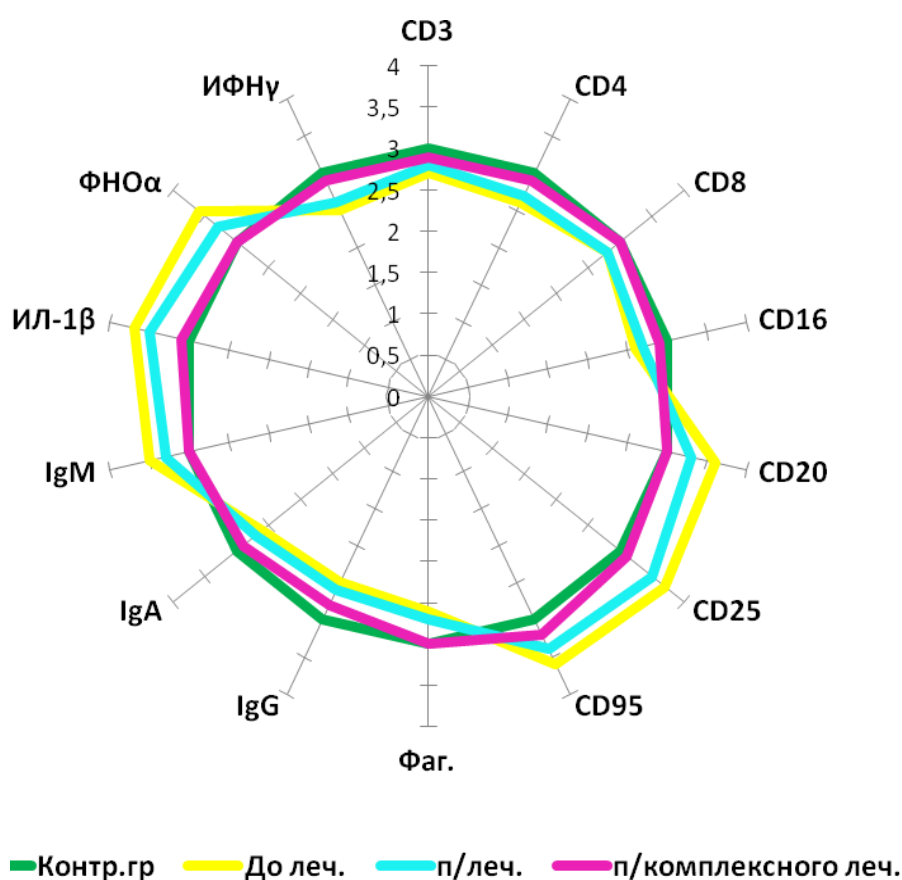


Рис.1. Динамика иммунологических показателей у детей, которым проводилась хейлопластика

Что касается продукции В-лимфоцитов-иммуноглобулинов, то необходимо отметить, что включение дерината способствовало достоверному повышению уровня IgG ($P < 0,05$), а концентрация IgM была достоверно снижена в 1,2 раза ($P < 0,05$). У детей с традиционным лечением уровень IgM не изменился.

В процессе лечения в группе больных детей с ВРГН, которым был подключен иммунокорректор, уровень провоспалительных цитокинов IL-1β

и TNF- α достоверно снизился ($P < 0,01$), в то время как концентрация IFN- γ повысилась в 1,6 раза ($29,6 \pm 2,1$ пкг/мл, $P < 0,001$).

Таким образом, включение к традиционному лечению препарата Деринат у детей с врожденными расщелинами губы и неба, способствовало более быстрому восстановлению многих изученных параметров клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового статуса.

При проведении уранопластики замещается дефект на твердом небе. Для коррекции иммунной системы у 20 детей с ВРГН в возрастной группе от 4 до 6 лет нами использован полиоксидоний в виде свечей 3 мг, который был применен до операции на фоне базисной терапии по 1 свече в течение 3 дней и после операции по 1 свече через день в течение 6 дней. Группой сравнения были 15 детей, которым проводили базисную терапию.

Иммунологические исследования проводили после операционного и иммунокорригирующего периода. Включение препарата полиоксидоний в комплексную терапию детей с ВРГН способствовало нормализации уровня CD3+, CD4+ и CD8+-клеток, что отразилось и на иммунорегуляторном индексе (CD4/CD8). Иммунорегулирующее свойство полиоксидония способствует стимуляции образования Т-лимфоцитов, улучшается соотношение CD4/CD8, активизируется продукция лимфокинов, которые запускают в организме каскад иммунных реакций, позволяя осуществить полный иммунный ответ.

Комплексная терапия с включением полиоксидония способствовала нормализации уровня IgA и IgG. Что касается уровня IgM, то повышенный его уровень в группе до лечения, после проведенной комплексной терапии достоверно снизился ($P < 0,05$) (Рис.2).

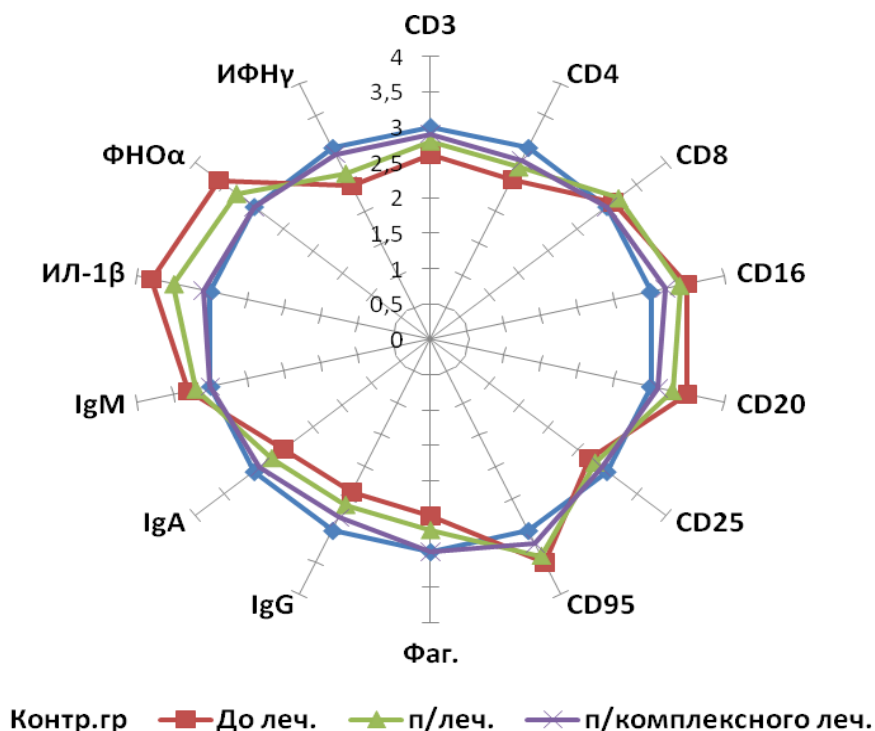


Рис.2. Динамика иммунологических показателей у детей в результате лечения препаратом полиоксидоний

Исследование неспецифических факторов защиты показало, что содержание CD16+-клеток, повышенное до лечения, после проведенного лечения нормализовалось ($P<0,05$). Фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с ВРГН, достоверно сниженная до лечения, после лечения повысилась и составила в среднем, $47,9\pm1,5\%$ ($P<0,01$). Комплексная терапия способствовала повышению количества ранних – (CD25+-клеток), активационных маркеров, которые к концу обследования достигли контрольных значений ($P<0,05$). Кроме того, наблюдалось снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор для Fas-зависимого апоптоза CD95, к концу наблюдения которые составили $26,5\pm1,1\%$, что достоверно ниже показателей до лечения ($P<0,01$).

Как видно из данных рисунка 2, прослеживается положительная динамика в содержании провоспалительных цитокинов ($P<0,01$). В группе детей, которым был подключен полиоксидоний, уровень IL-1 β был снижен более чем в 2,3 раза – $44,0\pm1,8$ пкг/мл ($P<0,001$).

Результаты лечения подтверждались положительной клинической динамикой, что выражалось в быстром регрессе системных и локальных проявлений воспалительных реакций. При оценке общего состояния пациентов после курса лечения с использованием иммунокорригирующих препаратов выявлено также значительное увеличение скорости очищения, заживления, быстрая эпителизация раневой поверхности, улучшение общего самочувствия и сокращение сроков лечения.

Следовательно, успех оперативного лечения у детей с ВРГН зависит от своевременного проведения комплексного лечения с включением иммунокорригирующего препарата.

В пятой главе **«Факторы, способствующие развитию врождённых пороков челюстно-лицевой области»** диссертации даны анализ возможных причин развития врожденных расщелин губы и неба, изучены клиничко-анамнестические данные 186 женщин, родивших детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области: 112-женщин проживающие в различных районах Бухарской области и 74 женщин, проживающие в Навоинской области. 30 женщин, родивших здоровых детей, составили контрольную группу.

Проведенный анализ возрастного аспекта обследованных показал, что в основном женщины были в возрасте от 17 до 42 лет со средним значением $26,6\pm2,1$ год. Вполне понятно, что наиболее благоприятным для рождения полноценного потомства является возраст в нашем географическом поясе в 20 лет и заканчивается в 35 лет. В периоды созревания и увядания половой функции организма повышен риск рождения неполноценного потомства. У молодых это связано с незрелостью организма родителей, а у родителей в возрасте после 35 лет увеличивается вероятность рождения детей с множественными пороками развития, которые являются результатом мутаций, успевших накопиться в организме к этому возрасту.

Анализ анамнестических данных показал, что 25,81% женщин ($n=48$) были так или иначе в контакте с ксенобиотиками. Так, оказалось, что у 10

женщин (20,08%) место проживания находилось непосредственно около хлопковых и рисовых полей, 16,7% женщин (n=8) работают на плодово-овощных полях, у 12 женщин во дворе имеется тепличное хозяйство, что предусматривает применение различных химических удобрений. 11 женщин (22,9%) работают на химическом заводе, 7 (14,6%) женщин работают на складе ядохимикатов.

По анкетным данным, из числа обследованных нами женщин 41 (22,04%) была с отягощенным инфекционным анамнезом во время раннего гестационного периода. Оказалось, что из числа этих женщин у 5 (12,2%) в сроках 7-8 недель гестации был острый герпетический конъюнктивит, у 8 женщин (19,5%) наблюдалось обострение генитального герпеса. У 18 женщин (43,9%) зарегистрированы воспалительные заболевания, которые включали в себя трахеит – 8 женщин, отит – 5 женщин, лимфаденит – 5 женщин. Во время раннего гестационного периода у 7 женщин (17,1%) наблюдалось обострение бронхита. Токсоплазмоз в сочетании с другими инфекциями был зарегистрирован у 3 женщин (7,3%). Воспалительные заболевания гениталий играют важную роль в возникновении нарушений репродуктивного здоровья. Анализ заболеваний выявил ряд патологий, связанных с репродуктивной функцией. Так, эрозия шейки матки наблюдалась у 26,3% женщин, эндометрит беспокоил 32,5% женщин, сальпингоофорит и кольпит были зафиксированы у 29,8% и 32,7% женщин соответственно. Нарушения менструального цикла наблюдались у 24,1% женщин.

Необходимо отметить, что анемия I и II степени было выявлено у 85% обследованных женщин. Различные формы заболевания щитовидной железы наблюдались у 28,5% женщин. 18,3% женщин жаловались на заболевания желудочно-кишечного тракта. Хронический пиелонефрит отмечен у 24,2% женщин. Сердечно-сосудистые заболевания зафиксированы у 20,0% женщин. Хроническим ревматизмом страдали 9,7% женщин. На различные аллергические заболевания жаловались 22,6% женщин. Таким образом, по анамнестическим данным оказалось, что 30 женщин (16,1%) не зная о наступившей беременности в ранние сроки гестационного периода принимали различные тератогенные препараты для самостоятельного решения проблем со здоровьем. Так, различные гормональные препараты принимали 9 женщин (30,0%). Противоревматические препараты принимали 26,7% женщин, противосудорожные препараты применяли 23,3% женщин, различные антибиотики употребляли 20,0% женщин.

Кровнородственные браки, к сожалению, нередкое явление в Узбекистане. Частота родственных браков среди женщин, родивших детей с ВРГН составил 20,97%. Близкородственный брак у родителей женщин основной группы встречался чаще. Оказалось, что у 15,05% женщин в роду со стороны матери или отца, а также со стороны родственников мужа были случаи различных врожденных пороков развития. Необходимо отметить, что анализируя анамнестические данные женщин, родивших детей с врожденной расщелиной губы и неба было выявлено, что у 39 женщин (21,0%)

встречались сочетанные факторы, например наличие тепличного хозяйства и отягощенный инфекционный анамнез, таких женщин было 13 (33,3%). У 25,6% женщин в роду имелась отягощенная наследственность и наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, из-за чего принимали гормональные препараты. 16 женщин (41,0%) работают на химическом заводе, в анамнезе имеется наличие вирусной инфекции, а также принимали гормональные препараты в раннем гестационном периоде.

Таким образом, проведенный анализ клинических параметров позволил сделать следующее заключение, что беременность плодом с ВРГН развивается у женщин:

- по роду деятельности или по месту жительства были в контакте с экотоксикантами;
- соматический и гинекологический анамнез отягощен хроническими заболеваниями;
- высокая частота бактериально-вирусной инфекции во время беременности, гестационный период которых был в пределах 4-8 недель;
- самолечение гормональными, противовирусными препаратами и антибиотиками во время гестационного периода до 8 недель беременности;
- состоявших в родственном браке и имеющих высокую наследственную предрасположенность;
- возраст которых ниже 20 и выше 35 лет

Анамнестический анализ женщин, родивших младенцев с ВРГН показал отражение суммарного воздействия неблагоприятных факторов, сыгравших роль в развитии внутриутробного порока плода, которые составили 5 групп:

1-я группа - 48 женщин (25,8%), на которых оказывалось воздействие экологически неблагоприятных факторов (пестициды, органические соли, хлориды, тяжелые металлы)

2-я группа – 41 женщина (22,04%) с отягощенным инфекционным анамнезом.

3-я группа – 28 женщин (15,05%) с прямой наследственной отягощенностью.

4-я группа – 30 женщин (16,1%), принимавшие различные лекарственные средства во время беременности, переходящие через плацентарный барьер, вызывая аномалии развития эмбриона и плода.

5-я группа – 39 женщин (21,0%) – с сочетанным действием нескольких тератогенных факторов.

Следующим этапом наших исследований было изучения состояния иммунной системы женщин, родивших детей с врожденной расщелиной губы и неба.

В зависимости от сформированных групп по воздействию тератогенных факторов были анализированы результаты иммунологических исследований.

Было выявлено, что число Т-лимфоцитов и CD4+-клеток снижалось во всех группах ($P < 0,05$), но наиболее значительно у женщин, на которых оказывалось влияние сочетанных тератогенных факторов ($P < 0,01$). Уровень CD8+-лимфоцитов был достоверно повышен у женщин, на которых

оказывалось воздействие экологически неблагоприятных факторов, а у женщин остальных групп наблюдалось снижение этого показателя ($P<0,05$).

Изучение В-системы показало, что у женщин 2-й и 4-й группы наблюдается достоверное увеличение числа CD20+-клеток ($P<0,05$), а у женщин 1-й и 5-й группы наблюдалось достоверное его снижение ($P<0,01$). Изучение продукции В-лимфоцитов показало, что уровень IgG повышался только у женщин 4-й группы ($P<0,05$), а у остальных женщин - достоверно снижался ($P<0,05$). Что касается IgA, то его уровень достоверно снижался у всех женщин ($P<0,05$), кроме женщин 4-й группы, у которых этот показатель был повышенным ($P<0,05$). Уровень IgM отличался у женщин 1-й, 2-й и 5-й групп, он был достоверно сниженным ($P<0,05$).

Изучение неспецифических факторов защиты выявило, что уровень киллерной активности повышен у всех женщин, особенно у пациенток с отягощенным инфекционным анамнезом ($P<0,01$). Наименьшая фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) наблюдалась у женщин, на которых оказывалось влияние экологически неблагоприятных факторов ($P<0,05$). Концентрация лактоферрина (ЛФ) резко возрастала у женщин, принимавших во время гестационного периода различные лекарственные средства, переходящих через плацентарный барьер, вызывая аномалии развития плода ($P<0,05$), у остальных женщин достоверно снижалась ($P<0,05$). Уровень ЦИК был повышенным у обследованных женщин всех групп ($P<0,05$). Повышение уровня С3 компонента комплемента было наиболее выраженным у женщин 1-й и 5-й группы ($P<0,05$). По-видимому, воздействие экстремальных ксенобиотических факторов вызывает защитную реакцию со стороны клеток, результатом которой является повышение уровня С3, в то время как инфекционный фактор способствует его снижению ($P<0,05$).

Было зафиксировано разнонаправленное изменение уровня активационных лимфоцитов у обследованных женщин. Так, уровень лимфоцитов ранней активации (CD25) был повышенным при воздействии экологически неблагоприятных факторов ($P<0,01$) и у женщин, принимавших во время беременности различные лекарственные средства, оказывающие негативное влияние на плод ($P<0,05$), а инфекция оказала супрессивное действие на уровень данных клеток ($P<0,05$). Уровень лимфоцитов с молекулой апоптоза был повышен в группе женщин, на которых оказывалось воздействие экологически неблагоприятных факторов, с отягощенным инфекционным анамнезом и при сочетанном воздействии тератогенных факторов ($P<0,05$). У женщин с наследственной отягощенностью и у тех, кто принимал различные лекарственные средства во время беременности, наблюдалась тенденция к снижению числа этих клеток.

При изучении концентрации цитокинового статуса выявлен дисбаланс уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов под воздействием тератогенных факторов. Синтез индуцибельного цитокина IL-1 β у женщин с отягощенным инфекционным анамнезом, наследственной отягощенностью и у тех, кто принимал различные лекарственные средства во

время беременности, был достоверно повышенным ($P<0,05$), а у женщин 1-й и 5-й групп был сниженным ($P<0,05$). Концентрация TNF- α была повышенной у всех обследованных женщин ($P<0,01$), кроме тех, на кого оказывали влияние экологически неблагоприятные факторы. У этой группы женщин синтез TNF- α был сниженным ($P<0,05$). Уровень IFN- γ был снижен у всех женщин ($P<0,05$). Максимальное значение IL-4 зафиксировано у женщин с хроническими инфекциями – $28,1\pm 1,4$ пг/мл, что достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($P<0,05$). У женщин с отягощенной наследственностью наблюдалась тенденция к повышению. А у женщин, на которых оказывалось воздействие экологически неблагоприятных факторов и женщин, на которых оказывалось сочетанное действие тератогенных факторов, уровень IL-4 был достоверно сниженным ($P<0,05$). IL-6 - ключевой медиатор воспаления. Циркулирующий IL-6 стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Был выявлен повышенный синтез IL-6 в сыворотке крови у всех обследованных женщин, однако, максимальное значение зафиксировано у женщин, на которых оказывалось сочетанное действие тератогенных факторов ($P<0,01$).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об изменениях в иммунной системе женщин, родивших детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области в результате воздействия тератогенных факторов, которых нельзя недооценить, когда речь идет о репродуктивном здоровье женщины и может явиться ключом для устранения возможных причин врожденной патологии при последующих беременностях.

В шестой главе **«Комплексная клинико-патогенетическая терапия и профилактика врождённых пороков челюстно-лицевой области»** диссертации посвящена оздоровлению женщин, родивших детей с ВРГН, представлены особенности результатов иммунологических исследований полученных у женщин. Нами разработана и совместно проведена прегравидарная подготовка с включением иммунокорригирующей терапии, направленная на нормализацию изученных параметров, которая проводилась за шесть месяцев до наступления беременности. Все пациентки консультированы терапевтом, гинекологом и эндокринологом. До назначения разработанного комплекса проводился курс, а при необходимости несколько курсов антибактериальной, противовоспалительной, метаболической, рассасывающей и физиотерапии с учетом выявленной соматической и генитальной патологии.

Разработанная схема включения иммунокоррекции в прегравидарную подготовку в течение 6 месяцев состояла в следующем:

Группе женщин, на которых оказывалось влияние экологически неблагоприятных факторов, была предложена иммунокорригирующая терапия препаратом Актиос - по 2 таблетки в день (утром и вечером) в течение 2-х месяцев, затем перерыв 2 месяца, и повторный курс в течение последующих 2-х месяцев.

Группе женщин с отягощенным инфекционным анамнезом проводилась иммунокоррекция препаратом Протефлазид в дозе по 7 капель 3 раза в день в

течение 1 месяца, затем по 5 капель 3 раза в день в течение 1 месяца. Повторный курс через 2 месяца.

Группе женщин с наследственной отягощенностью была предложена следующая схема иммунотерапии: препарат Шрейтон по 1 капсуле х 2 раза в день №20 супружеской паре, повторный курс через 3 месяца.

У женщин, принимавших различные лекарственные средства во время беременности, прегравидарная подготовка состояла в следующем: Полиоксидоний 6мг/г, №10, в/м, через день. Через 4 месяца повторить курс.

В группе женщин, у которых наблюдалось сочетанное действие тератогенных факторов, прегравидарная подготовка включала прием иммунокорригирующего препарата Актиос в дозе по 1 таблетке 3 раза в день 3 месяца. Через месяц повторный курс по той же схеме в течение 2-х месяцев. При наличии инфекций предлагалось включить индуктор интерферона - Циклоферон 12,5% в/м, через день №10.

Наши исследования показали, что из 186 женщин, которые были под нашим наблюдением, 88 (47,3%) родили детей без патологии. Из 98 (52,7%) женщин у 13 (13,3%) - был выкидыш в 1 триместре беременности, у 2 (2,04%) – родились дети с различными внутриутробно развившимися пороками, 83 женщины (84,7%) выпали из поля зрения. При выяснении причин выкидыша и рождения детей с внутриутробно развившимися пороками было выявлено, что эти женщины по различным причинам прегравидарную подготовку проводили не в полном объеме.

Таким образом, разработанная схема профилактики врожденных пороков челюстно-лицевой области в зависимости от вида тератогенных факторов, научно обоснованная результатами исследования явилась эффективным способом для проведения лечения женщин репродуктивного возраста в целях снижения частоты ВПЧЛО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре врожденных пороков в Бухарской и Навоинской областях была выявлена высокая частота рождения детей с врожденной расщелиной губы и неба, частота в Навоинской области составила $\lambda=1,62$, а в Бухарской области - $\lambda=1,12$, левосторонние расщелины встречались в 2 раза чаще, чем правосторонние, у мальчиков чаще, чем у девочек.

2. Основными тератогенными факторами, способствующими формированию у плода врожденных пороков челюстно-лицевой области являются: экологически неблагоприятные условия, перенесенные инфекции, наследственная отягощенность, побочные действия лекарственных средств, их сочетанное воздействие.

3. Среди детей с ВРГН Бухарского и Навоийского вилоята преобладали наиболее тяжелые формы – расщелины верхней губы, альвеолярного отростка, твёрдого и мягкого неба и выявлена высокая соматическая заболеваемость.

4. Для детей с врожденной расщелины губы и неба характерно наличие вторичной иммунной недостаточности, которая проявляется дефицитом Т-системы иммунитета, дисбалансом содержания иммуноглобулинов основных классов. В цитокиновом статусе наблюдаются колебания синтеза IL-1 β , TNF- α и IFN- γ .

5. Разработанный комплекс иммунокорректирующей терапии у детей с ВРГН до и после оперативных вмешательств способствует снижению частоты послеоперационных осложнений.

6. Для женщин, на которых оказывалось воздействие экологически неблагоприятных факторов характерно снижение уровня CD3+, CD4+, CD20+-клеток, IgG, IgA, IgM, ФАН, ЛФ, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ и IL-4 и повышение уровня CD8+, CD16+, CD25+ и CD95+-клеток, С3 компонента комплемента, ЦИК и IL-6.

7. У женщин с отягощенным инфекционным анамнезом наблюдается снижение уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD25+-клеток, IgG, IgA, IgM, ФАН, ЛФ, С3 и IFN- γ на фоне повышения уровня CD16+, CD20+, CD95+-клеток, ЦИК, IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-6.

8. У женщин с наследственной отягощенностью наблюдается снижение уровня CD3+, CD4+-клеток, С3 компонента комплемента и повышение уровня CD25+-лимфоцитов, ЦИК, IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-6.

9. Для женщин, принимавших в раннем гестационном периоде лекарственные средства, обладающие тератогенным действием, характерно снижение уровня CD3+, CD8+-клеток и повышение CD20+, CD25+-клеток, IgG, IgA, ЛФ, IL-1 β , TNF- α .

10. Для женщин с сочетанным действием тератогенных факторов характерно снижение уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD20+-лимфоцитов, IgG, IgA, IgM, ФАН, ЛФ, IL-1 β , IL-4 и IFN- γ и повышение уровня CD16+, CD25+, CD95+-клеток, ЦИК, С3 компонента комплемента, TNF- α и IL-6.

11. Проведение прегравидарной подготовки женщин с включением иммунокорригирующей терапии с учетом вида тератогенного фактора, приводит к стабилизации параметров иммунной системы, обеспечивает необходимые условия для внутриутробного развития плода, является эффективным инструментом снижения частоты врожденной патологии челюстно-лицевой области.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.16.01 at INSTITUTE of
IMMUNOLOGY and TASHKENT MEDICAL ACADEMY on AWARD of
SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of SCIENCES**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

INOYATOV AMRILLO SHODIEVICH

**ECOLOGICAL, CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS
OF CONGENITAL DEFECTS OF MAXILLOFACIAL AREA AND THE
PREVENTION OF THEIR DEVELOPMENT**

**14.00.36 – Allergology and Immunology
14.00.21- Stomatology
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent city – 2016 year

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/Б2014.5.Tib445

Doctoral dissertation was carried out at the Bukhara State Medical Institute

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address (www.immunology.uz) and an information-educational portal “ZiyoNet” to address (www.ziynet.uz)

**Scientific
consultants:**

Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna
Doctor of biological Science

Azimov Mukhammadjon Ismoilovich
Doctor of Medical Science, professor

**Official
opponents:**

Mamedov Adil Askerovich
Doctor of Medical Science, professor (Russia)

Ismailova Guli Amindjanovna
Doctor of Medical Science, professor

Khasanov Adkham Ibrakhimovich
Doctor of Medical Science

**Leading
organization:**

Russian National Research Medical University named
after N.I.Pirogov (Moscow)

Defense will take place « ____ » _____ 2016 at _____ at the meeting of scientific council number 16.07.2013. Tib.16.01. at the Institute Immunology and Tashkent medical academy (to adress: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: +99871-233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute Immunology (№ 03, it is possible to review it in IRC) (to adress: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: +99871-233-08-55).

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2016 year
(mailing report № _____ on _____ 2016 year)

T.U. Aripova

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

Z.S.Kamalov

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

A.A. Batirbekov

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

INTRODUCTION (Annotation of the doctoral thesis)

Topicality and necessity of the subject of the dissertation. Under the influence of environmental unfavorable factors observed decrease in activity of the immune system that cause mutation pressure, reduce the index of population health and increase the incidence and prevalence of congenital malformations.. Congenital malformations of the maxillofacial area (CMMA) , in relation to their frequency, severity of anatomical and functional abnormalities, difficulty in social adaptation of patients, economic aspects are one of the major problems in medicine. Congenital cleft lip and palate (CLP) are the most common and severe malformations of the maxillofacial region. According to WHO, the birth rate of patients with cleft in the world is 0.6-1.6 per 1000 live births. In the group of congenital malformations in the human CLP falls from 12 to 30%.

In the Republic of Uzbekistan the process of transformation of the health system of maternity and childhood protection is given the status of public policy. In the years of independence, the implementation of measures aimed to provide high-quality medical care, achieved considerable successes. In the matter of the protection of health of pregnant women, prevention of birth of children with congenital anomalies, in particular, with the malformation of the maxillofacial region received some results.

It should be noted that congenital cleft lip and palate is not only medical but also social problem worldwide. At the end of the twentieth century in the last two decades, it noted 2 fold increase in the frequency of birth of children with this disease. In the structure of mortality in the perinatal and early childhood congenital malformation occupy a significant place. Congenital orofacial malformations are among the five most common fetal malformations. This pathology is multifactorial in its origin and development involves a variety of exo and endogenous factors: hereditary, environmental, infectious disease, drugs or the combined effect of several factors. To date, increased impact of these factors and their role in the development of congenital cleft lip and palate determines the urgency of the problem.

The most important directions of scientific research into the development of CLP concerns a study on immune deficiency in expectant mothers. These factors can disrupt not only the formation of the maxillofacial region of the fetus, but also to change the process of embryogenesis of many other organs. Early diagnosis of congenital facial development, the development and use of modern surgical methods of treatment, rehabilitation and improvement of early prevention of disability of children remains the leading area of research.

This research project meets the goals set in the State program "Year of harmoniously developed generation", approved by the President of the Republic of Uzbekistan dated January 27, 2010, № PP-1271; "On the State Program of early detection of congenital and hereditary diseases to prevent the birth of disabled children for the period of 2013-2017 years" on March 12, 2013, № PP-1235 and "Year of healthy child" for the number of PP-2133 approved by the Decree of the President of the Republic Uzbekistan dated 19 February 2014

Conformity of research to priority areas of development of science and technology of the Republic. The thesis work is done in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan №6 «Medicine and Pharmacology" SSTP-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases

Review of foreign scientific researches on the topic of dissertation.

The study of the impact of environmental, clinical and immunological factors on CLP development and their prevention deal major research centers and institutions of higher education such as: Faculty of Medicine and Dentistry (Norway), Women's Health Center (Sweden), Department of Pathology of Cambridge (Great Britain), Department of Human Genetics and Teratology (Germany), Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery (France) and the Institute of Maxillofacial (Spain), Medical University of Lodz (Poland), Biotehniški fakulteti v Ljubljani (Slovenia), Central Research Institute of Dentistry (Russia) and Institute of Immunology (Uzbekistan).

The diagnosis and treatment of congenital cleft lip and palate achieved some results: in the European region among the various ethnic groups the different frequency of children born with maxillofacial pathology (Department of Pathology of Cambridge, (Great Britain) and Department of Human Genetics and Teratology (Germany)); new methods of surgical treatment; in European countries using genetic and immunological markers of new data on congenital cleft lip and palate (Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, France, Institute of Maxillofacial, Spain and Biotehniški fakulteti v Ljubljani (Slovenia).

Today, around the world conducted a study on the improvement of early diagnosis and adequate treatment of congenital cleft lip and palate, in particular: the impact of different teratogenic factors contributing to the development of fetal malformations; identification of specific immunogenetic markers; development and use of methods of immunocorrection and immunorehabilitation in complex treatment; improvement of methods of cheilo- and uranoplasty; improvement of methods of surgical treatment of residual defects of secondary deformities.

The extent of the problem of knowledge. Ahmed M. Al Hubeyshi (2012) showed that holding cheiloplasty in older age negatively affects the hygienic condition of the mouth and teeth mineralization in children in Republic of Yemen. Mitropanova M (2006) found violations in the phagocytic system in children with CLP.

In Uzbekistan recent data on the incidence and prevalence of birth rate of children with congenital cleft lip and palate are not complete and a few scattered. According to H Nasretdinova (1995) in Tashkent on 1230 live births there is 1 child with CLP. According to the R Amanullaev (2005) in Tashkent frequency index range from 1: 745, and in Karakalpakstan - 1: 510. Azimov A. (2007) shows a high incidence of infectious complications after uranoplasty. Dusmuhamedov M (2006) developed a scheme of registration of early postoperative local complications to choose the right tactics in the stages of rehabilitation of children with CLP. Ruzybakiev R et al. (2003) found eubiotics impact on the state of the

intestinal microflora and the performance of the immune system in children with congenital cleft lip and palate.

To date, a comprehensive and systematic analysis of the incidence, prevalence of congenital cleft lip and palate, as well as studies on the risk factors in the areas of ecological matters was not conducted. Questions of immune tactics for children before and after the operational activities are not solved. There are no works on the prevention of congenital cleft lip and palate with inclusion of immunotherapy, depending on the effect of different teratogenic factors.

Relationship of dissertation topics with thematic plans of research work of higher education and research institutions where dissertation is carried out.

The thesis is made in accordance with the plan of research works of the Bukhara State Medical Institute on the topics: 13-6 "The influence of environmental factors on the birth of children with congenital malformations of the maxillofacial region, their full treatment and prevention" (2011) , ADSS-33 "Early detection of congenital anomalies of the maxillofacial area and complex treatment in the neonatal and postnatal periods" (2012-2014) the Ministry of Health of Uzbekistan.

The aim of the research: Detection of risk factors for the birth of children with defects of the maxillofacial region, the development of the principles of their pregravid prevention; evaluation of the effectiveness of immune therapy for cheilo- and uranoplasty.

The stated purpose of the study determined the need to solve the **following tasks:**

- conduct clinical and statistical analysis of congenital malformations of the maxillofacial region in the structure of the CD in children living in Bukhara and Navoi regions;

- explore the dependence of the development of congenital maxillofacial region from the effects of different teratogenic factors;

- to assess the clinical and immunological status of women given birth to children with congenital malformations of the maxillofacial region.

- on the basis of studies to develop a strategy of individual approach to the prevention of congenital malformations of maxillofacial region;

- to evaluate the clinical and immunological status of children with congenital malformations of maxillofacial region;

- justify the inclusion of pre- and post-operating immunotherapy of children with congenital facial malformations.

The objects of the study were 216 children and their mothers. Of these, 186 children with congenital maxillofacial aged from the birth till 14 years. 30 healthy children and their mothers were in the control group.

Material of investigation: the venous blood and serum for the quantitative determination of the main indicators of immune and cytokine status, as well as clinical and immunological efficacy of immunomodulatory drugs in children and their mothers.

Research methods. In the study process used clinical, instrumental, surgical, immunological and statistical methods.

The scientific novelty of the dissertational research is as follows: .

For the first time in women living in the Bukhara and Navoi region studied the relationship of the fetus congenital malformation under the influence of various kinds of teratogenic (xenobiotics, infectious diseases, drugs and combined) and unfavorable environmental factors;

In women who were under the combined effects of teratogenic factors in the immune system has significant decrease of CD3+, CD4+-lymphocytes, increased proinflammatory and killer cells (IL-1 β , TNF- α and IL-6) cytokines;

in women with a complicated infectious history the level of lymphocyte with apoptosis receptor and IFN- γ concentration have opposite changes

for the first time found that women born babies with CLP and had contact with xenobiotics, the level of IL-4 and IL-6 were significantly higher than in women who gave birth without any defects, which confirms the importance of the xenobiotics impact in the development of congenital malformations;

for the first time revealed that children with congenital cleft lip and palate, living in ecologically unfavorable regions, the number of CD3+, CD4+-lymphocytes was significantly lower, and CD16+-cells - significantly higher, levels of IL-1 β , TNF- α was significantly increased and the level of IFN- γ - reduced;

for the first time revealed that conducting immunotherapy with Derinat and polyoxidonium in children with CLP before and after operating activities contributes to the positive dynamics of indicators of the immune system and reduce the incidence of postoperative complications;

Were developed strategy of pregravid preparation of women including immunotherapy, depending on the influence of teratogenic factors. This event leads to the stabilization of immune system, provides the necessary conditions for fetal development, and is an effective tool for reducing the incidence of congenital pathology of maxillofacial area in the territory of the Republic.

The practical results are as follows.

In children with congenital cleft lip and palate in the Bukhara and Navoi region revealed a high incidence of somatic pathology, which is higher than average incidence in the Republic.

in children with CLP confirmed the presence of secondary immune deficiency and complex immunotherapy is designed for these before and after surgery;

inclusion in the basic treatment of immunomodulatory drugs before and after cheiloplasty and uranoplasty promotes more rapid recovery of immune system parameters and prevents the development of post-operative complications .

for women who delivered children with cleft lip and palate, were developed a scheme for prevention of congenital maxillofacial region, depending on the teratogenic factors, pregravid preparation for 6 months with the inclusion of immunomodulatory drugs.

pregravid scheme based on research results is an effective tool for the application of the treatment of women of reproductive age in order to reduce the incidence of congenital maxillofacial malformations.

The validity of the results is confirmed by a sufficient amount of study and applied research in modern, complementary clinical-instrumental, surgical, immunological and statistical methods.

The scientific and practical significance of the research results.

The results expand the knowledge about the causes of the growth rate of children born with CLP. For the first time obtained the immunological mechanisms of changes in the body under the influence of various teratogens. It is proved that immunocorrecting drugs lead to stabilization of the indicators of the immune system and provide the necessary conditions for fetal development.

The practical significance of the research results stipulated by creation of the algorithm of pregravid preparation of women that necessary for doctors of prenatal diagnosis, dentists when working with families at risk for congenital malformations. Data on the frequency of malformations of the maxillofacial region in children, especially the course and treatment allows practical physicians (neonatologists, pediatricians, dentists) to decide on the tactics of treatment and prevention of complications.

Implementation of research results.

The results obtained on the study of environmental, clinical and immunological risk factors for congenital malformations of the maxillofacial area and their prevention are introduced in practical healthcare of the Republic, including the practical activities of the Bukhara regional diversified center, Bukhara perinatal center, Bukhara screening center, Bukhara multidisciplinary children's medical center (conclusion of the Ministry of health 8N-3/39 of 29 January 2016). Implementation results in medical practice contributed to the early prevention of disability, treatment efficiency, reduce the frequency of children with CLP and reduce bed-days during uranoplasty by 22% during the cheiloplasty 29%.

Testing of the work. The results were presented at 16 research-practice conferences. On 8 international conferences: XIII and XVI Russian Scientific Forum with international participation named after Academician V. Ioffe "Days of Immunology St. - Petersburg" (2009, 2011); IV International Congress of Plastic, Aesthetic Surgery and Dermatology and Cosmetology Georgia (Tbilisi, 2010); 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Florence, 2012); V Russian Conference "Immunology of Reproduction. Theoretical and Clinical Aspects" (Ivanovo, 2012); Russian Scientific Forum in the Urals "Actual issues of medicine" (Ekaterinburg, 2014); International Scientific Forum immunity and allergy: Looking to the Future (Moscow, 2015); First Interregional Dental Conference of students and young scientists with international participation (Novosibirsk, 2015). On 8 Republican conferences: 2nd Central-Asian Conference on Plastic Surgery (Tashkent, 2010); Anniversary Conference of the Institute of Immunology, Academy of Sciences of Uzbekistan (Tashkent, 2010); 2nd National Seminar-training "In order to improve the organization of dental care to the population of the Republic of Uzbekistan" (Tashkent, 2010); Scientific and Practical Conference of Young Scientists of the Bukhara Medical Institute (Bukhara, 2011); IX-th Uzbekistan International Exhibition "Stomatology 2013" and the conference "Actual problems of dentistry" (Tashkent, 2013); Conference

of Young Scientists (Tashkent, 2013); Scientific and Practical Conference "Immunology - interdisciplinary problems" (Tashkent, 2014); "Onalik va bolalikni muhofaza qilishning dolzarb muammolari" -republic Scientific Conference (Bukhara, 2015) Research seminar at scientific council 16.07.2013.Tib.16.01 (Tashkent, 2015).

Publication of the results. On the topic of dissertation published 35 publications, including 12 articles in journals, refereed by HAC of Republic of Uzbekistan, including 4 articles - in foreign scientific journals.

Structure and volume of the dissertation. Thesis presented on 195 pages, consists of an introduction, main part (6 chapters), conclusions, resume, practical recommendations, bibliography, illustrated with 27 tables and 45 figures.

THE MAIN CONTENTS OF THE DISSERTATION

In the introduction the urgency of the thesis is justified, the goal and objectives of the study is formulated, scientific novelty, scientific and practical significance of the results are shown, information about approbation and the publication of results, the volume and structure of the dissertation are provided.

In the first chapter of the thesis presents an overview of the literature «**Analysis of current views on the risk factors for development of congenital maxillofacial**», which focus on issues relating to developing defects in utero, and information about the current state of the problem of cleft lip and palate are shown. Immunological mechanisms of pathogenesis and involvement of cytokines in immune regulation in congenital malformations of maxillofacial region are shown. Teratogenic factors contributing to the development of intrauterine fetal abnormalities; the current understanding of application of immunocorrection drugs are presented.

In the second chapter of the thesis «**Methods of inspection and treatment of children with CDMFA and their mothers**» are described. The Department of Children's Maxillofacial Surgery of Regional Hospital in Bukhara examined 186 children with different types of cleft lip and palate. Of these, 112 – habitant of Bukhara region and 74 – Navoi area. Analyzed data from the mothers of these children. 30 children without congenital malformations and their mothers were in the control group. Age of the observed patients was from the birth till 14 years.

Was used specific survey map developed by us. For the diagnosis establishing, as well as the timing and amount of rehabilitation measures depending on the severity of the pathology was used clinical and anatomical classification L.E. Frolova (1973). 65 children aged from the birth till 6 years were examined for dynamics of dental health as a result of treatment with the inclusion of immunocorrection preparations (derinat and polyoxidonium) before and after surgery (chiloplasty and uranoplasty). Conducted a study on the state of health and the immune system of mothers of surveyed children. Depending on the results of the study women suggested to receive pre-conceptional prepare for the next pregnancy with inclusion of immunocorrecting therapy.

Studies of the immune status is conducted by examination of content of the population of lymphocytes in the peripheral blood with the phenotype of CD3 +, CD20+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD95+ with monoclonal antibodies Series LT (LLP "Sorbent", Moscow) by the method of F. Garib et al. (1995). Level of Ig in the serum was determined by the method of Manchini. Phagocytosis was studied by the method of V. Kudryavtseva. CIC level in serum was determined by nephelometry (PEG-6000) ("Nikhol"). The level of cytokines: IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, lactoferrin, C3 in serum was determined by IFA ("Cytokine" SRI OCHBP, St. Petersburg.).

Statistical processing of the results carried out on a personal computer IBM - AT in Excel MS OFFICE package and program STATISTICA 6. Differences were considered statistically significant at $P < 0,05$.

In the third chapter **«Characteristic of congenital maxillofacial region in Bukhara and Navoi regions»** is analyzed official data on the structure of the Ministry of Health of Uzbekistan congenital malformations (CD) of the fetus, which indicate a high incidence of fetal anomalies. Analysis of the incidence of congenital malformations of the fetus in Bukhara region showed that on average, they ranged from 6.8% to 8.7% (2005-2012). The results of a prospective study data showed that during this period in the Bukhara region were registered 250,605 live birth. Of these, 282 identified cases of children born with CLP. In accordance with the standard formula taking into account the frequency of CLP it was concluded that the average CLP cases was 1 in every 890 births ($\lambda=1,12$). It is of interest not only to the average frequency of CDMFA in Bukhara region, but also the dynamics of this factor in some years. During this period, it was born from 27 (2005) to 48 (2012), children with marked pathology, and its relative frequency varied quite substantially – 0,90//1: 1111//1 to 1,33// 1 : 752, e.i. It noted a steady increase in the incidence rates of fertility with CDMFA. The data on Navoi region showed that in all the settlements in the area for 8 years (2005-2012) were registered 134,654 live birth. It was found 217 cases of children born with CLP. It was concluded that the average frequency of the malformation was 1 in every 620 births ($\lambda=1,62$). During this period, was born from 18 (2005) to 37 (2009), children with this pathology and the relative rate fluctuated quite appreciably - from 1,12//1 : 894 // to 2,11 // 1 : 474.

From these data we can conclude that in the Bukhara and Navoi regions there is a high frequency of the spread of CDMFA in the form of CLP. In Navoi region the rate of child birth with CLP for 1,5 times higher, than in Bukhara region. The data of Navoi region approximate to the rate of the child birth with CLP in Aral Sea region from a number and difficulty of malformations. Consequently, ecological and other factors affect on human organism similarly unfavorable effect and influence to the rate of child birth with CLP. Thus, according to the findings of the frequency of CDMFA occurrence in Bukhara and Navoi regions, there was a high frequency of distribution of CLP in Navoi region. In both areas, we noted continued growth of dynamics (by years) of CLP. A significant part of the pathology in children presented by severe anatomical and functional disorders of

organs and tissues of the maxillofacial region in comparison with the all-republican factors.

The fourth chapter «**Clinical and immunological characteristics of children with congenital maxillofacial region**» In the period from 2009 to 2014 were examined 186 children with various types of congenital cleft lip and palate. Analysis of age history has shown that there were 41 children from 0 to 1 year (22,0%), and 70 children from 1 to 3 years - (37,6%). Children aged 4 to 6 years were 37 (19,8%). From 7 to 14 years were 38 (20,4%) children.

The majority of surveyed children met the most serious form of pathology-pervasive unilateral cleft lip and palate (83 (44, 6%) children); isolated cleft lip II B grade observed in 7 (3,7%) children, III A grade - in 13 (6,9%) children; isolated cleft palate II A grade in 4 (2,1%) children, II B grade - in 11 (5,9%) children, III A grade in 19 (10,2%) patients, III B grade - 18 (9,6%) patients. Bilateral pervasive complete cleft lip and palate met in 31 (16,0%) patients. Depending on the degree of anatomical abnormalities in surveyed children were observed two forms of cleft lip and palate: in 20 (10,6%) - incomplete cleft lip, isolated cleft palate in 52 (27,8%) children and 83 (44,6%) – unilateral complete pervasive cleft lip and palate, and in 31 (16,0%) children was observed bilateral complete pervasive cleft lip and palate. In children with a hidden cleft of upper lip was observed splitting of the muscle layer while maintaining the continuity of the skin and mucous membranes. And with incomplete cleft lip tissue of surveyed children did not knit only in the lower parts of it, and at the base of the nose was right-developed area or narrow skin bridge connecting both of the lips with each other.

When complete cleft all tissues throughout the lips of a red border to the bottom of the nasal cavity did not fused and observed the irregular shape of the wing of the nose, which is located on the side of the cleft. The wing was flattened, stretched, tip of the nose is asymmetric; cartilaginous part of the nasal septum was curved.

Children with cleft upper lip from the first days of life have disrupted function of sucking due to the inability to create hermeticity in the mouth. Children with latent and incomplete cleft lip can take the mother's breast, pressing the breast tissue to the normal developed alveolar process of the maxilla and palate, compensating the inferiority of lips muscle by active inclusion of tongue in the act of sucking. However, in other forms of cleft child nutrition was artificial from first days. And in children with simultaneous cleft lip and palate violation of sucking function was more severe.

A defect of the palate, combining the mouth and nose, prevents the normal processes of moisturizing, warming and cleansing the air flow during breathing. 14,5% of children with cleft lip and palate are subject to cold-related disease.

Along with this, the constant irritation of the mucous membrane of the nose with saliva and food falls into the nasal passages in 10,7% of children lead to frequent acute and then chronic inflammation of the upper respiratory tract and ENT organs.

Quite often surveyed children were noted to have the pathology of the central nervous system that requires monitoring by a neurologist and corrective therapy

appointments. In 62 children in the first year of life revealed delayed physical development, lack of body weight and height. At that this figure is higher in patients with congenital pervasive cleft upper lip and palate (30,2%), compared with a group of children with congenital isolated cleft lip (10,7%).

Hyperplasia of the thymus gland and the phenomenon of atopic dermatitis were observed in 32,7% of children, cardiomyopathy - in 31,7% of children.

Thus, anatomical abnormalities cause a change in the functions directly affected and associated organs, disturbed the harmony of development of few areas, arise so-called combined secondary deformation.

Condition of the immune system was investigated in 65 children who were divided into two groups depending on age. The first group consisted of children aged from the birth to 1 year, the second group consisted of children of 4 to 6 years. The control group consisted of 30 healthy children of the same age.

Analysis of the results of the research showed that in children with CDMFA indicators of immune system differ from that of children in the control group. Thus, the level of T-lymphocytes in children of basic group was 1,1 times lower than the control group.

Deeper deficit was observed relative to T-helper/inducer ($P<0,01$). Consequently, in the T-link the immune system at CDMFA detected imbalances that manifest deficiency of T-lymphocytes and T-helper cells and some increase in CD8-positive lymphocytes, which manifests itself by immunoregulatory imbalance ($P<0,05$).

Quantitative study of NK-cells showed that children with CDMFA in group 1 in peripheral blood levels of these cells was significantly lower than control values ($P<0,05$). And in older patients CD16+ lymphocyte content was significantly higher than the control values of 1,7 times ($P<0,05$). Children with cleft lip and palate have largely changed nonspecific resistance. Bacterial products damage the epithelial cells, which promotes infection of the oral mucosa. Microorganisms that penetrate the mucosal barrier of the respiratory tract, in normal conditions are subject to elimination by circulating and tissue phagocytes. We carried out a study on the phagocytic activity of neutrophils showed that in children of 2-group level of phagocytic activity is much lower than the control values ($P<0,01$) and than values of the children in group 1 ($P<0,05$).

It was found that in both groups the level of B-lymphocytes was significantly higher than control values ($P<0,05$). The results obtained suggest that congenital cleft is characterized by activation of CD16+ lymphocytes and B-cell of immune system against of an imbalance in the population of T-lymphocytes.

Analysis of research results of concentration of IgG and IgA showed that both groups of children with congenital cleft significantly reduced ($P<0,05$). The concentration of IgM in children with congenital cleft group 1 IgM level was increased in 1,8-fold ($P<0,01$), and the children in group 2 – 1,4 times ($P<0,05$) compared to data in control group. As known, this type of antibodies generated against infectious agents, activates complement and enhances phagocytosis. Perhaps the increased synthesis of IgM in children associated with the addition of an infectious process.

Thus, our studies have shown that the parameters of cellular and humoral immunity in congenital clefts undergo changes as compared with those of children without defects.

At CLP observed a significant decrease in the expression of early activation markers - CD25⁺-cells (both groups $P<0,05$), while the number of late activation markers CD95⁺ - significantly increased. The increase in Fas-positive lymphocytes shows the willingness of cells to programmed death.

In pediatric patients marked changes in the concentration of cytokines, especially pronounced in the second group of children. In these patients were significant differences between the concentrations of cytokines from the values obtained in the comparison group. The level of tumor necrosis factor TNF- α in patients of the first group of children has been increased by 2,9 times compared to the control group ($P<0,01$), while in children in the second group this cytokine was increased by 3,3 times ($P<0,001$). Inducible cytokine levels in serum -IL-1 β in children under one year was increased by 2,3-fold ($P<0,01$), the second group of children - more than 3,9-fold ($P<0,01$) compared to the control group.

When studying the level of interferon- γ revealed decreasing of it in pediatric patients, compared with those of the control group ($P<0,05$).

The results of our study confirm the existence of a negative correlation between the concentrations of IFN γ and IL-1 β , indicating violations of immunoregulatory mechanisms in congenital anomalies. In physiological conditions, IL-1 is able to enhance IFN γ production by Th1-cell activation. Therefore, the decrease in the concentration of serum IFN- γ indicates a violation of the IL-1-mediated production IFN- γ by Th1-cells.

The complexity of the pathogenesis, cascade of pathological processes and diversity of implementing mechanisms and depth of immune damage in the examined groups of children indicate the need for immunotherapy. The successful solution of this problem is connected with the right approach to the restoration of the immune system, and ultimately the whole body (R. Khaitov, V. Pinegin, 2000).

The next stage of our study was to investigate the clinical and immunological status of children with cleft lip and palate as a result of the connection of immunotherapy in the periods before and after operating activities.

Cheiloplasty - used to correct the shape of the lips at the age of the child from birth to 1 year. The most favorable age is from 0 to 6 months.

30 children aged from birth to 1 year had cheiloplasty. These children were divided into 2 groups:

1st group 1 - 13 children who underwent the traditional preparation for surgery and traditional treatment after the operating period.

2nd group - 17 children, who for 3-4 days before the operation against the traditional preparation had immunotherapy by Derinat into nose at a dose of 2 drops 3 times a day and 10 days after surgery at the same dose.

Analysis of the results of the study showed that in 69,2% (9) operated by us children of the first group and in 29,4% (5) of the second group observed the development of inflammation in the postoperative wound. After rationally conducted post-operative care for 8-10 hours wound is epithelized, in 3 children of the first groups local complications in the subsequent required repeated surgery.

Features of appearance of immune status disorders in children with congenital cleft lip and palate, fully fit into the concept of immunological failure, evidence of which are quantitative disorders of lymphoid populations and subpopulations, changed immunoregulation, the imbalance in the cytokine status.

Immunological examination conducted after corrective therapy in the postoperative period in the group with traditional treatment and the inclusion to traditional treatment the derinat.

The therapy had a positive effect on the studied parameters. As seen in Figure 1, in children with administration of derinat studied immunological parameters were closest in meaning to the control group. Combined treatment with inclusion of derinat contributed to significant increase of CD3+ and CD4+-cell - $48,2 \pm 1,3\%$ and $28,3 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$).

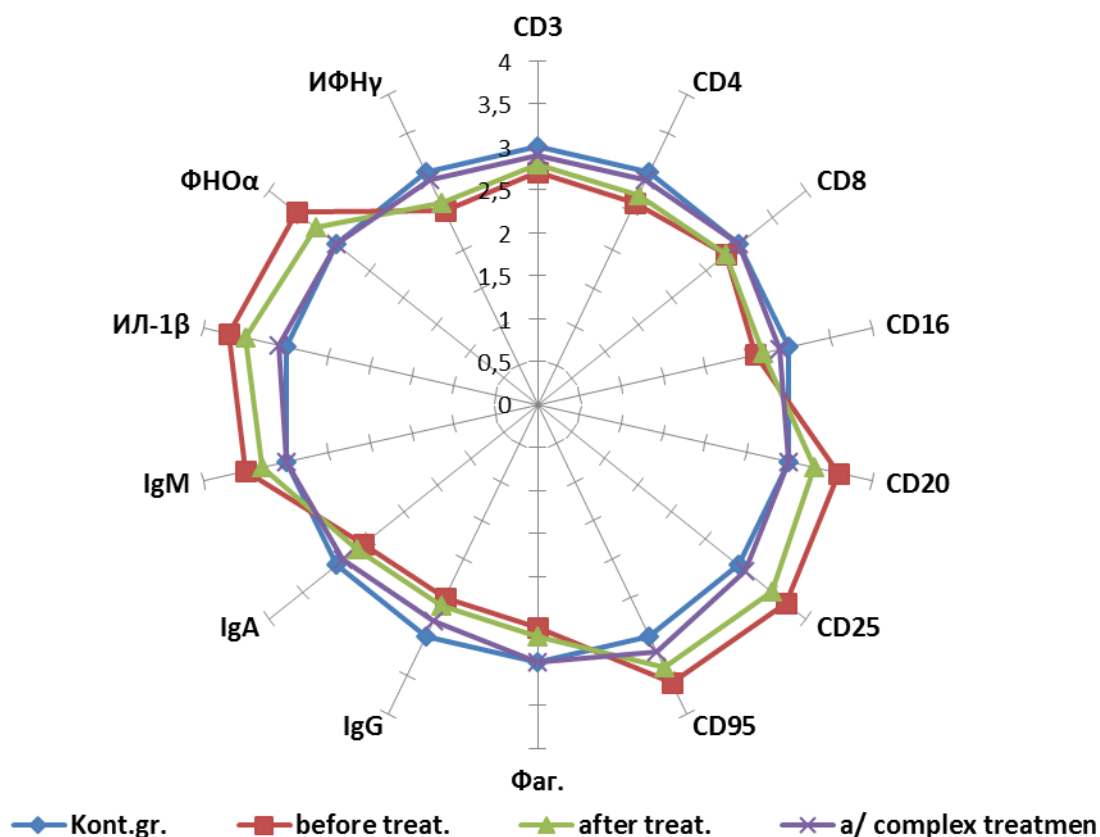


Fig.1. Dynamics of the immunological parameters in children who had cheiloplasty

The level of CD8+-lymphocytes under the influence of traditional treatment has not changed, and children who received comprehensive treatment including derinat tended to decrease suppressor activity. As a consequence, there was increase in immunoregulatory index - $1,39 \pm 0,05$ against the values before the treatment group and the group with the traditional therapy - $1,0 \pm 0,04$ ($P < 0,01$). It is noteworthy that the positive dynamics of cellular immunity in 96,7% of cases of children who underwent a comprehensive treatment including derinat, accompanied by an increase in the density of IL-2 ($18,5 \pm 0,8\%$ against $14,5 \pm 1,0\%$ to treatment) ($P < 0,01$). In the standard treatment of CD25+ content remained

unchanged ($15,4 \pm 0,7\%$). Positive impact of derinat affected the content of CD95+ lymphocytes, the number of which decreased by 1,3 times ($25,3 \pm 1,0\%$ against $33,6 \pm 1,6\%$ before treatment) ($P < 0,01$), and in group, which underwent traditional treatment, there was a statistically significant decrease. Level of killer and phagocytic activity increased in children with complex therapy ($P < 0,05$).

With regard to the production of B-lymphocytes - immunoglobulins, it should be noted that the inclusion of derinat contributed to significant increase of IgG ($P < 0,05$), and the IgM concentration was significantly reduced by 1,2 times ($P < 0,05$). In children with traditional treatment IgM level has not changed.

In the treatment of children in the group of patients with CLP which had immunocorrector, levels of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF α was significantly decreased ($P < 0,01$), while the concentration of interferon gamma has increased in 1,6 times ($29,6 \pm 2,1$ pg / ml, $P < 0,001$).

Thus, the inclusion to the traditional treatment the Derinat in children with cleft lip and palate, contributed to a more rapid recovery of many of the studied parameters of cellular and humoral immunity and cytokine status.

When conducting uranoplasty defect on the hard palate replaced. For correction of the immune system at 20 children with CLP at the age group from 3 to 7 years, we used a suppository polyoxidonium 3 mg, which was used before surgery to basic therapy as 1 suppository for 3 days and after operation 1 suppository a day for 6 days. Comparison group consisted 15 children who underwent standard treatment.

Immunological studies were performed after operational and immunocorrective period. The inclusion of the polyoxidonium to the complex therapy of children with CLP contributed to the normalization of CD3+, CD4+ and CD8+-cells, which was reflected in the immunoregulatory index (CD4/CD8). Immunoregulatory features of polyoxidonium promotes stimulation of T-cells, improves the ratio CD4/CD8, activated production of lymphokines, which trigger the body cascade of immune responses, allowing to carry out a full immune response.

Combined therapy with the inclusion of polyoxidonium contributed to the normalization of IgA and IgM. Regarding the level of IgM, its increased level in the group before treatment, after conducting a comprehensive treatment significantly decreased ($P < 0,05$) (Fig. 2.).

The study of non-specific protective factors showed that the content of CD16+-cells, elevated before treatment, after treatment returned to normal ($P < 0,05$). Phagocytic activity of neutrophils in children with CLP significantly reduced before treatment, after treatment has increased and averaged $47,9 \pm 1,5\%$ ($P < 0,01$). Combined therapy helped to increase the number of early - (CD25+-cells), activation markers, which by the end of the survey reached the control values ($P < 0,05$). Furthermore, there was a decrease in lymphocytes expressing the receptor for Fas-dependent apoptosis of CD95, which in the end of the observation made $26,5 \pm 1,1\%$, which was significantly lower than before the treatment ($P < 0,01$).

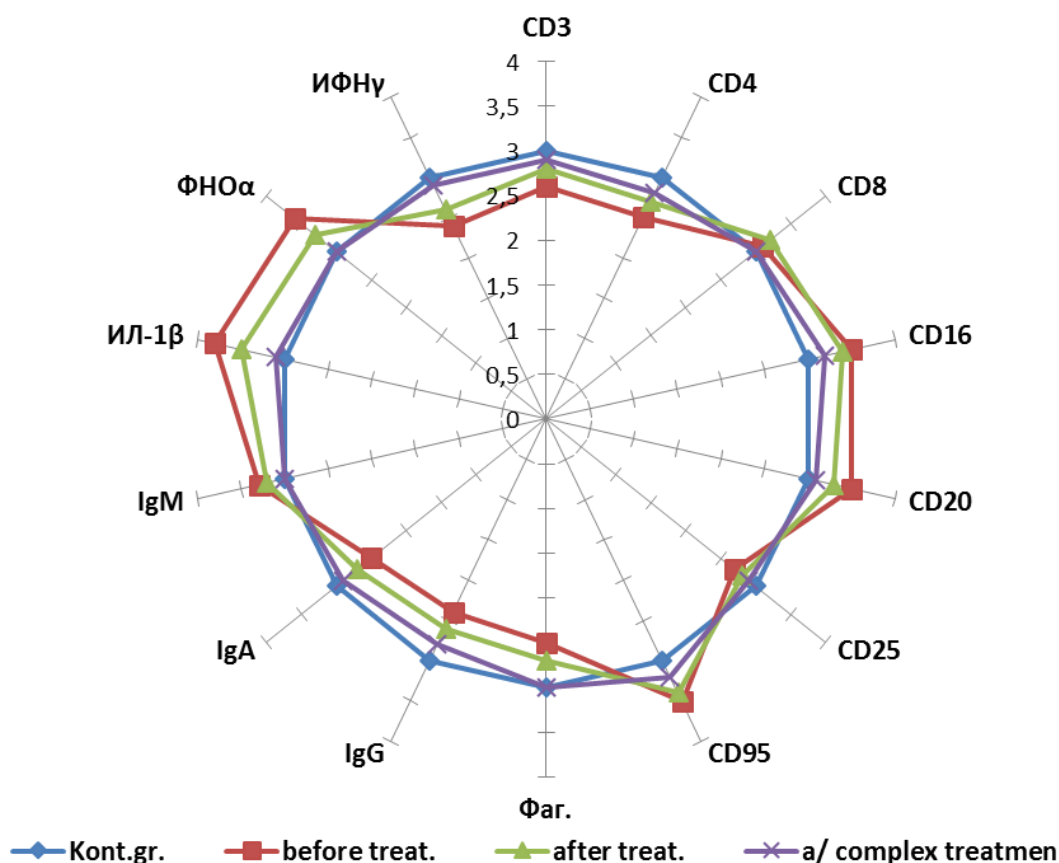


Fig.2. Dynamics of the immunological parameters in children as a result of therapy with polyoxidonium

As can be seen from Figure 2, there is a positive dynamics in the content of pro-inflammatory cytokines ($P < 0,01$). In the group of children who were having polyoxidonium, the level of IL-1 β was reduced by more than 2,3 fold - $44,0 \pm 1,8$ pg / ml ($P < 0,001$).

The results of treatment were confirmed by positive clinical dynamics, which was reflected by rapid regression of the manifestations of systemic and local inflammatory reactions. In assessing the overall patients condition after treatment with immunocorrecting drugs also revealed a significant increase in the rate of purification, healing, rapid epithelialization of the wound surface, improving overall health and reducing the time of treatment.

Therefore, the success of surgical treatment in children with CLP depends on the suitable implementation of comprehensive treatment with inclusion of immunocorrecting drug.

The fifth chapter "**Factors contributing to the development of congenital maxillofacial region**" To determine the causes of congenital cleft lip and palate, we analyzed the history of 186 women who gave birth to children with congenital cleft lip and palate: 112 women residing in various parts of the Bukhara region and 74 women living in Navoi region. 30 women who gave birth to healthy children, consisted control group.

The analysis of the age aspects of surveyed patients showed that most women were between 17 and 42 years with an average value of $26,6 \pm 2,1$ years. It is quite clear that the most favorable for the birth of proper offspring is flourishing age, which occurs in our geographical zone in 20 years and ends in 35 years. During maturation and decay of sexual functions there is increased risk of defective offspring birth. This is due to the immaturity of the body of parents and parents after the age of 35 years increases the likelihood of having children with multiple malformations, which are the result of mutations, had time to accumulate in the body at this age.

Analysis of anamnestic data showed that 25,81% of women (n=48) were somehow in contact with xenobiotics. So, it turned out that 10 women (20,08%) residing was right outside the cotton and rice fields, 16,7% of women (n=8) are working on fruit-vegetable fields, 12 women had the courtyard with hothouse, that involves the use of various chemical fertilizers. 11 women (22,9%) work in a chemical plant, 7 (14,6%) women working in the warehouse of pesticides.

According to personal data, the number of surveyed women 41 (22,04%) has been burdened with a history of infectious during the early gestational period. It was found that among the women in 5 (12,2%) within 7-8 weeks of gestation was acute herpetic conjunctivitis, 8 women (19,5%) showed worsening of genital herpes. In 18 women (43,9%) registered an inflammatory disease, which included tracheitis - 8 women, otitis - 5 women, limfadenit - 5 women. During the early gestational period 7 women (17,1%) showed worsening of bronchitis. Toxoplasmosis in combination with other infections was registered in 3 women (7,3%). Inflammatory diseases of genital play an important role in the occurrence of reproductive disorders. The analysis of pathologies revealed a number of disease associated with reproductive function. Thus, cervical erosion was observed in 26,3% of women, endometriosis worried 32,5% of women, adnexitis and colpitis were reported in 29,8% and 32,7% of women, respectively. Menstrual irregularities were observed in 24,1% of women.

It should be noted that anemia of I and II degree was detected in 85% of surveyed women. Various forms of thyroid disease were observed in 28,5% of women. 18,3% of women complained of gastrointestinal disease. Chronic pyelonephritis was observed in 24,2% of women. Cardiovascular diseases were recorded in 20,0% of women. 9,7% of women suffered from chronic rheumatism. 22,6% of women complained for various allergies. Thus, according to anamnestic data it was found that 30 women (16,1%) are not aware of the ensuing pregnancy in early gestation took various teratogenic agents for independent solutions of health problems. Thus, 9 women (30,0%) took various hormonal preparations. Antirheumatic drugs took 8 women (26,7%), anticonvulsants used 23,3% of women, a variety of antibiotics consumed 20,0% of women.

Intermarriages, unfortunately, the frequent phenomenon in Uzbekistan. The frequency of consanguineous marriages among women who gave birth with CLP amounted to 20,97%. Closely related marriage at women parents of main group met more often. It was found that 15,05% of women in the family of the mother or father, as well as on the part of her husband's relatives experienced the cases of

various congenital malformations. It should be noted that the analysis of medical history of women gave birth to children with congenital cleft lip and palate has been revealed that 39 women (21,0%) met Co-factors such as the presence of hothouse and weighed infectious history, these women were 13 (33,3%). In 25,6% of the women had burden family history and the presence of inflammatory diseases of the pelvic organs, and consumed hormones. 16 women (41,0%) work in a chemical plant, have presence of viral infections in the history, as well as taking hormones in the early gestational period.

Thus, the analysis of clinical parameters led to the following conclusion that pregnancy with a CLP fetus develops in women:

- By occupation or residence have been in contact with ecotoxics;
- Somatic and gynecological diseases burdened with chronic diseases;
- High frequency of bacterial and viral infections during pregnancy, gestational period of which was within 4-8 weeks;
- Self-treatment with hormonal, antiviral preparations and antibiotics during gestation up to 8 weeks of pregnancy;
- Consisted in related marriage and having high hereditary predisposition;
- Age below 20 and above 35 years

Anamnestic analysis of the women who gave birth to babies with CLP shown reflect the net effect of adverse factors that played a role in the development of intrauterine fetal malformations, which consisted 5 groups:

1st group - 48 women (25,8%), which has an impact of environmentally adverse factors (pesticides, organic salts, chlorides, heavy metals)

2nd group - 41 women (22,04%) with a history of infectious complications.

3rd group - 28 women (15,05%) with a direct family hereditary burden.

4th group - 30 women (16,1%), taking various drugs during pregnancy, passing through the placental barrier, causing abnormal development of the embryo and fetus.

5th group - 39 women (21,0%) -with the combined effect of teratogens.

The next stage of our study was to investigate the immune system of women who gave birth to children with congenital cleft lip and palate.

Depending on the formed groups on the effects of teratogens were analyzed results of immunological examination.

It was found that the number of T-lymphocytes and CD4⁺ -cell decreased in all groups ($P < 0,05$), but most significantly in women that are affected by combined teratogenic factors ($P < 0,01$). The level of CD8⁺-lymphocytes was significantly increased in women who had experienced the effects of environmental unfavorable factors, and women of other groups has decrease of this index ($P < 0,05$).

Study of B- system has shown that in women of 2nd and 4th group observed a significant increase in the number of CD20⁺-cells ($P < 0,05$), and the women of the 1st and 5th group have significant reduction of this parameter ($P < 0,01$). The study of B-lymphocytes production showed that IgG levels increased only in women of 4th group ($P < 0,05$), while other women experienced significantly decreasing ($P < 0,05$). As for the IgA, its level decreased significantly in all women ($P < 0,05$), besides women of group 4, in which this parameter was increased ($P < 0,05$). IgM

levels differed among women of the 1st, 2nd and 5th groups, it was significantly reduced ($P<0,05$).

The study of non-specific protective factors revealed that the level of killer activity increased in all women, but especially in patients with a history of infectious complications ($P<0,01$). The lowest phagocytic activity of neutrophils (FAN) was observed in women that are affected by ecologically unfavorable factors ($P<0,05$). The concentration of lactoferrin (LF) increased sharply in women taking various drugs crossing the placental barrier during gestation, causing fetal abnormalities ($P<0,05$), other women this parameter was significantly reduced ($P<0,05$). CIC level was elevated in all groups of surveyed women ($P<0,05$). Increased complement component C3 was most pronounced among women of the 1st and 5th group ($P<0,05$). Apparently, the effect of extreme xenobiotic factors cause defensive reaction from the cells, which results an increase in C3 level, while infectious factor promotes reduction of this parameter ($P<0,05$).

Were recorded multidirectional changes in the level of activation of lymphocytes in studied women. Thus, the level of early activation lymphocytes (CD25) was increased when exposed to environmentally adverse factors ($P<0,01$) and in women administered various drugs during pregnancy which have a negative effect on the fetus ($P<0,05$). A bacterial and viral infection had a suppressive effect on the level of these cells ($P<0,05$). Level of lymphocytes with the molecule of apoptosis was increased in the group of women who had experienced the effects of environmental adverse factors with a history of infectious complications and the combined effects of teratogens ($P<0,05$). In women with hereditary burden and taking different drugs during pregnancy, there was a tendency of reducing the number of these cells.

When studying the concentration of cytokine status was identified imbalance level of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines under the influence of teratogens. Synthesis of inducible cytokine IL-1 β in women with a history of infectious complications, hereditary burden and those taking different drugs during pregnancy was significantly increased ($P<0,05$), and for women of 1st and 5th group was reduced ($P<0,05$). The concentration of TNF α was increased in all examined women ($P<0,01$), except for those who was affected by environmental adverse factors. In this group of women synthesis of tumor necrosis factor- α was reduced ($P<0,05$). The level of interferon γ was reduced in whole women ($P<0,05$). The maximum value of IL-4 recorded in women with chronic infections - $28,1\pm 1,4$ pg/ml, which was significantly higher than in women of control group ($P<0,05$). Women with hereditary burden this parameter tended to increase. And in women who had experienced the effects of environmental adverse factors and women who had experienced a combined action of teratogenic factors, the level of IL-4 was significantly reduced ($P<0,05$). IL-6 – a key mediator of inflammation. Circulating IL-6 -stimulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Increased synthesis of IL-6 in the serum of all surveyed women was revealed, however, the maximum value recorded in women who had experienced the combined action of teratogenic factors ($P<0,01$).

Thus, conducted studies indicate that changes in the immune system of women who delivered babies with congenital defects of maxillofacial area as a result of exposure to teratogens, which cannot be underestimated when it comes to women's reproductive health, and can be the key to eliminate possible causes of congenital abnormalities at subsequent pregnancies.

The sixth chapter "**Comprehensive program of clinical and pathogenetic therapy and prevention of congenital maxillofacial region**" Taking into consideration above said and features of findings of immunological studies in women who gave birth to children with CLP, we have developed and conducted pre-conceptional preparing with inclusion of immunocorrecting therapy aimed at normalization of the studied parameters, which conducted six months before pregnancy. All patients were counseled by physician, gynecologist and endocrinologist. Prior to the appointment to the developed complex was conducted a course, and, if necessary, several courses of antibiotic, anti-inflammatory, metabolic, absorbable and physiotherapy based on identified somatic and genital pathology.

Designed scheme including immunocorrection to pregravid training for 6 months was as follows:

Group of women that are affected by environmental hazards has been offered six monthly pre-conceptional preparing, which included: immunocorrecting drug Aktios - 2 tablets a day (morning and evening) for 2 -x months, then a break of 2 months, and refresher course for the next 2 months.

Group of women with a history of infectious complications was carried out: During the course of Proteflazid with a dose of 7 drops 3 times a day for 1 month, then 5 drops 3 times a day for 1 month. Refresher course after 2 months.

Group of women with a hereditary burden was proposed the following scheme: Shreyton x 1 capsule 2 times a day № 20 to a married couple, a second course after 3 months.

For group of women taking various drugs during pregnancy, pre-conceptional preparation was as follows: Polyoxidonium №6 i. m. every other day №10. Repeat the course after 4 months.

For group of women who experienced the combined effect of teratogens pre-conceptional preparation included immunocorrecting medication Aktios at a dose of 1 tablet 3 times a day for 3 months. After a month - second course in the same way for 2 months. In the presence of infection should be included interferon inducer Cyclopheron 12.5% i.m. every other day № 10.

Our research has shown that of the 186 women who were under our supervision, 88 (47,3%) had children without the disease. Of the 98 (52,7%) women and 13 (13,3%) - had a miscarriage in 1 trimester of pregnancy, in 2 (2,04%) - children born with various defects developed in utero, and 83 women (84,7%) dropped out of sight.

Thus, the developed program for the prevention of congenital defects of maxillofacial area depending on the type of teratogenic factors, scientifically proved by results of research was the effective tool for application of treatment of women of reproductive age with a view of decrease in frequency of CDMFA .

CONCLUSION

1. In the structure of congenital malformations in the Bukhara and Navoi regions of high incidence of children born with congenital cleft lip and palate was found, the frequency in Navoi region made up $\lambda=1,62$, while in Bukhara region - $\lambda=1,12$, left-sided cleft met 2 times more often than right-handed, boys more often than girls.

2. Main teratogenic factors contributing to the formation of the fetus congenital maxillofacial region are ecologically unfavorable conditions, previous infection, family history, side effects of drugs, and their combined effect.

3. In children with congenital cleft lip and palate in Bukhara and Navoi region the prevalence was observed for the most serious forms - congenital cleft palate, combined cleft lip, alveolar process, hard and soft palate and also was observed a high incidence of somatic morbidity.

4. Children with congenital cleft lip and palate are characterized by secondary immune deficiency, manifested deficiency of T-cell immunity, the imbalance of immunoglobulins of the main classes, in the cytokine status observed fluctuations in the synthesis of IL-1 β , TNF- α and IFN- γ .

5. Developed complex of immunocorrecting therapy in children with CLP before and after surgery helps to reduce postoperative complications.

6. For women who had experienced the effects of environmental adverse factors was characteristic the reduction of level of CD3+, CD4+, CD20+-cells, IgG, IgA, IgM, FAN, LF, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ and IL-4 and increased level of CD8+, CD16+, CD25+ and CD95+ -cells, C3, CEC and IL-6.

7. In women with a history of infectious complications was observed level declines of CD3+, CD4+, CD8+, CD25+-cells, IgG, IgA, IgM, FAN, LF, C3 and IFN- γ , thus the CD16+, CD20+, CD95+-cells, CRC, IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-6 levels were elevated.

8. In women with hereditary burden was observed the low level of CD3+, CD4+-cell, C3, and elevated levels of CD25+ lymphocytes, CRC, IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-6.

9. For women taking various drugs, with theratogenic effect during the early gestational period of pregnancy, was observed the reduction of CD3+, CD8+-cell, and the increase levels of CD20+, CD25+-cells, IgG, IgA, LF, IL-1 β , TNF- α .

10. For women with the combined effect of teratogens was typical the reduction of levels of CD3+, CD4+, CD8+, CD20+- lymphocytes, IgG, IgA, IgM, FAN, LF, IL-1 β , IL-4 and IFN- γ and increased levels of CD16+, CD25+, CD95+-cells, CEC, C3, TNF- α and IL-6.

11. Conducting of pre-conceptional preparing for women with inclusion of immunocorrecting therapy, depending on the influence of teratogenic factors leads to the stabilization of immune system, provides the necessary conditions for fetal development, is an effective tool for reducing the incidence of congenital abnormalities in the maxillofacial area.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Дусмухамедов М.З., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Ходжаева З.А., Иноятлов А.Ш. Состояние микроциркуляции тканей мягкого неба после различных методов уранопластики. // Стоматология детского возраста и профилактика. Москва, 2009. Т.8. 1(28), -С.41-43. (14.00.00; №139)

2. Иноятлов А.Ш. Анализ частоты распространённости врожденных патологий в Навоийской области. //Вісник проблем біології і медицини—Украина, 2010. – №3. – С. 80-84. (14.00.00; 1.07.2011, №5)

3. Иноятлов А.Ш. Частота врождённых пороков развития в Бухарской области. // Стоматология. Ташкент, 2010. -№1-2. -С.159-161. (14.00.00; №12)

4. Иноятлов А.Ш. О причинах приводящих к челюстно-лицевым дефектам //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2011.- №4. -С.31-33. (14.00.00; №19)

5. Inoyatov A., Abdurakhmanov M., Sharopov S., Azimov M. The condition of immune system of infants with congenital cleft lip and palate.// Medical and Health Science / Journal Czech Republik, 2012.-V.10.-P.23-29. (№43, Universal IF=0.4839)

6. Inoyatov A., SHaropov S., Azimov M. The level of mediators of immune response in infants with congenital cleft lip and palate // Medical and Health Science Journal /Czech Republik, 2012.-V.10.-P.30-36. (№43, Universal IF=0.4839)

7. Мусаходжаева Д.А. Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г. Современные возможности комбинированного лечения врожденных пороков челюстно-лицевой области.//Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2013. -№5. -С.72-76. (14.00.00; №3)

8. Иноятлов А.Ш., Азимов М.И., Мусаходжаева Д.А., Шаропов С.Г. Особенности течения гестационного периода у женщин, родивших детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2013. -№3.-С.97-98 (14.00.00; №14)

9. Мусаходжаева Д.А., Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г. Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов у детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области.//Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2013.-С.128-130. (14.00.00; №3)

10. Азимов М.И., Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г. Влияние тератогенных факторов на состояние иммунной системы женщин, родивших детей с врожденной расщелиной губы и неба.// Журнал клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2015.-№5.-С.88-91 (14.00.00; №3)

11. Иноятлов А.Ш., Ахмедова Д.Р., Шаропов С.Г. Факторы, приводящие к развитию врожденной патологии челюстно-лицевой области. //Журнал

клинической и теоретической медицины. – Ташкент, 2015. -№5.-С.91-94 (14.00.00; №3)

12. Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г., Содиков Б.Р., Рахимов З.К. Болаларда юқори лаб ва танглайнинг туғма нуқсонлари ривожланиш хавфи. Клиник ва иммунологик омилларининг қиёсий тафсифи.// Stomatologiya. – Ташкент, 2016 (62). -№1.-С.50-55 (14.00.00; №12)

II бўлим (II часть; II part)

13. Абдурахманов М.М., Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г., Якубов Ш.Н., Акрамова М.В., Болтаева З.Ф. Факторы риска формирования врожденной расщелины губы и нёба в Бухарской и Навоийской областях //Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2011. -№4. -С.28-29.

14. Абдурахманов М.М., Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г., Якубов Ш.Н., Акрамова М.В., Давлетова С.Б. Новое в ранней комплексной реабилитации детей с патологией челюстно-лицевой области. //Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2011. -№4. - С.30.

15. Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А., Шаропов С.Г., Шамсутдинов А.С. Превентивные мероприятия по профилактике врожденных пороков челюстно-лицевой области. //Сборник статей. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии». Россия, Уфа, 2013. -С.33-40.

16. Inoyatov A., SHaropov S., Myzaffarov B. Importance of the system “mother-placenta-fetus” in development of congenital defects in jaw-facial zone.// Collektion of materials of the First Central Asian Distance Scientific Conferense. Kazakstan, Almaty, 2013. - P. 54-55

17. Иноятлов А.Ш., Шаропов С. Г., Тожиев Ф.И. Интегральная оценка факторов риска и профилактика развития врожденных пороков челюстно-лицевой области у детей. // Сборник статей VII Международной научной конференции «Приоритетные направления в области науки и технологии в XXI веке», Ташкент. 2014., -Т.2. -С. 121-125

18. Иноятлов А.Ш., Шаропов С. Г., Мусаходжаева Д.А., Азимов М.И., Мухсинова Л.А. Роль иммунокорригирующей терапии в предгравидарной подготовке женщин, имевших в анамнезе детей с пороками челюстно-лицевой области // Российский иммунологический журнал, Москва, 2015. - Т.4. -С.393-395

19. Иноятлов А.Ш., Атавуллаев М.Ж., Болтаев А.А. Клинико-иммунологические факторы развития врожденных пороков челюстно-лицевой области. // Материалы VIII Всероссийской конференции развития естественных и гуманитарных наук». Ростов-на-Дону, 2015.-С.57-60.

20. Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г., Мухсинова Л.А. Оценка клинико-иммунологического статуса детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. //«Стоматологиянинг долзарб муаммолари». Тошкент, 2015. - С.109-111

21. Иноятлов А.Ш., Шамсутдинов А.С., Шаропов С.Г. Хирургическая коррекция детей с врождёнными расщелинами верхней губы в условиях

Бухарской области. // 2 Центрально Азиатская конференция по пластической хирургии. Симпозиум ISAPS. Ташкент, 2010. -С.38

22.Эшбадалов Х.Ю., Джумаев Ф.А., Ешмуродов К.Р., Эрназаров Р., Шодиев М.Ш., Рахимов З.К., Иноятлов А.Ш. К вопросу методике хирургического закрытия врожденных расщелин нёба. // 2 Центрально Азиатская конференция по пластической хирургии. Симпозиум ISAPS. Ташкент, 2010. -С.59

23. Иноятлов А.Ш., Ахмедова Д.Р., Тураева Ф.Р., Иноятлова Н.Р. Болалиқдан туғма ногиронлиқни олдини олиш //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2010. -№ 2 (61). - С.97. (14.00.00; №19).

24. Иноятлов А.Ш., Тураева Ф.А. Изучение частоты распространения врожденных расщелин верхней губы и нёба в Бухарской области //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2010. -№2(61). -С.96. (14.00.00; №19)

25. Иноятлов А.Ш. Исследование влияния генетических факторов на развитие врожденных пороков развития.//Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2011. -№4. - С.64.

26. Шаропов С.Г., Иноятлов А.Ш., Якубов Ш.Н., Акрамова М.В., Давлетова С.Б. Новые аспекты реабилитации врожденной расщелины верхней губы и неба. //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2011. - №4(67). - С.75. (14.00.00; №19)

27. Иноятлов А.Ш., Якубов Ш.Н. Особенности состояния иммунной системы детей с расщелиной губы и неба. //Сборник научных трудов, посвященный 20-летию Бухарского государственного медицинского института. Бухара, 2011.-С.80-81.

28. Мусаходжаева Д.А., Иноятлов А.Ш., Якубов Ш.Н. Некоторые показатели иммунной системы детей с врожденной расщелиной губы и неба.// Проблемы биологии и медицины, Самарканд, 2011. -№4 (67), 2011, - С.33. (14.00.00; №19)

29. Askarov T.A., Inoyatov A.Sh., Sharopov S.G. The value of immunological markers in children with congenital crevice of lip and palate // «Стоматологиянинг долзарб муаммолари» Халқаро олимлар иштироки билан Республика илмий-амалий анжумани тўплами. Бухоро,2012.-16 б

30. Азимов М.И., Амануллаев Р.А., Муртазаев С.С., Кучкарова М.К., Иноятлов А.Ш. Состояние полости рта у детей с врожденной расщелиной губы и неба.// «Стоматологиянинг долзарб муаммолари» Халқаро олимлар иштироки билан Республика илмий-амалий анжумани тўплами. Бухоро, 2012. -13 б

31. Вохидов Н.Х., Иноятлов А.Ш., Мансуров Г.Н. Сравнительный анализ верхней челюсти у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба до и после хейлопластики. //«Стоматологиянинг долзарб муаммолари» Халқаро олимлар иштироки билан Республика илмий –амалий анжумани тўплами. Бухоро, 2012. -29 б

32. Musakhodjaeva D., Inoyatov A., Sharopov S. The change of the parameters of immunity in children with the congenital cleft lip and palate //

Journal of Clinical Immunology, 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency, Florence, 2012. Italy. -P.111-112

33. Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А., Азимов М.И., Шаропов С.Г. Причины формирования врожденной расщелины губы и нёба в Бухарской и Навоийской областях. //«Аёл фан ва таълим тизимида» Республика илмий-назарий конференцияси материаллари. Тошкент, 2013. - С.186-188.

34. Шаропов С.Г., Мухсинова Л.А., Иноятлов А.Ш., Мусаходжаева Д.А. Применение иммуномодуляторов у детей с врожденной расщелиной губы и неба на фоне вело- и уранопластики.// Аллергология и Иммунология. Москва, 2014. -Т.15. - №4. -С.295

35. Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г., Мухсинова Л.А. Иммунокорригирующая терапия с врождёнными пороками лица. //«Стоматологиянинг долзарб муаммолари» Тошкент, 2015.- 28 б

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди «15» март 2016 йил

Босишга руҳсат этилди: 15.03.2016
Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.
Шартли босма табағи 4.5 нашр босма табағи 4.5. Тиражи 100.
Буюртма: № 20
«Top Image Media» босмаҳонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74 уй.

