

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАХМАНОВА УМИДА УЛУГБЕКОВНА

**ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯ ҚАБУЛ ҚИЛАЁТГАН β -ТАЛАССЕМИЯ
БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИХАТЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рахманова Умида Улугбековна

Хелатор терапия қабул қилаётган β -талассемия беморларда клиник-
иммунологик жихатларини ўрганиш..... 3

Рахманова Умида Улугбековна

Изучение клинико-иммунологических аспектов у пациентов с β -
талассемией получающих хелаторную терапию..... 23

Rakhmanova Umida Ulugbekovna

Study of clinical and immunological aspects in patients with β -thalassemia
receiving chelator therapy..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 44

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАХМАНОВА УМИДА УЛУГБЕКОВНА

**ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯ ҚАБУЛ ҚИЛАЁТГАН β -ТАЛАССЕМИЯ
БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИХАТЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib712 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация академик Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Сулейманова Дилора Нагаловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсутдинова Максуда Илясовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Махмудова Азиза Джумановна
тиббиёт фанлари доктори

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.А. Каюмов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Талассемия билан хасталанган беморлар кўп холларда янги туғилган даврда нобуд бўлади, баъзилари эса мактаб ва ўсмирлик давригача яшайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...дунё аҳолисининг 1,5% β –талассемия генининг ташувчиси ҳисобланади...»¹ Кўп қон қуйиш, организмда темирни кўп йиғилиши ва тез – тез юқумли касалликлар асоратлари талассемия билан касалланган беморларнинг қон плазмасида айланма антиген-антитана иммун комплексларини шаклланишига олиб келади. Талассемияда юқорида айтилган ҳолатларни кузатилиши, организмда темирнинг нормага нисбатан ички аъзоларда кўпроқ тўпланишига ва самарали хелатор терапияси олиб борилмаса, беморлар ички аъзоларнинг гемосидерозидан вафот этади. Шу билан боғлиқ ҳолда касалликни ривожланиш механизмларини баҳолаш ва уни даволашга патогенетик жихатдан асосланган ёндошувларни излаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда сўнгги йилларда талассемик синдромлардаги ички аъзолар гемосидерози муаммоси ва иммун ҳолатининг сезиларли даражада ошиши борасида кўп илмий изланишлар олиб борилмоқда. β -талассемия билан хасталанган беморларда периферик қонда цитокинлар (IL 6 ва IL 8) ва хужайра иммунитет кўрсаткичлари, CD4+- ва CD8+- хужайраларининг ролини баҳолаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Хелатор терапиясини қабул қилувчи β -талассемия беморларида гемосидероз (ферритинни) клиник-лаборатор хусусиятларининг ўзига хослигини, қон зардобидаги цитокинлар даражаси (IL-6, IL-18) иммуноглобулинлар IgA, IgM, IgG, C-реактив оксил ва лактоферрин, ҳамда CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+- хужайраларини ўрганиш асосида иммун ҳолатини баҳолаш ва таҳлил қилиш асослаб берилган. Ферритин, хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари асосида β -талассемия билан хасталанган беморларда хелатор терапия самарадорлигини баҳолашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги камқонлик касалликлари тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Шу билан бирга Ўзбекистонда β -

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death.2018 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2018 Dec 12.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

таласемия билан хасталанган беморларнинг клиник ва гематологик ҳолати, темир тўпланишининг асосий кўрсаткичлари ва хелатор терапия самарадорлигини баҳолаш, β - талассемия билан хасталанган беморларнинг иммун ҳолати ҳужайра ва гуморал иммунитетни текширишни асослашга ва хаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги ПФ-4440-сон «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Талассемия кўп тарқалган ва ушбу муаммо долзарб бўлган мамлакатларда касаллик ривожланиш механизмларини баҳолашга бағишланган кўп хорижий илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда, яъни “талассемия камари” га қирувчи Ўрта ер денгизи мамлакатлари (Туркия, Греция, Кипр ва бошқалар), Жанубий-Шарқий Осиё (Индонезия, Хитой, Таиланд ва бошқалар), шунингдек, Озарбайжон ва Ўзбекистон қиради. Талассемия келиб чиқишининг молекуляр ва генетик механизмлари, турли мамлакатларда ген мутациясининг ўзига хос хусусиятлари ўрганилади.

Юқорида айтиб ўтилган мамлакатларда талассемия касалигини олдини олиш ва даволашда юқори самарадорликка эришиш учун бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, Туркияда талассемияни пренатал ташхислаш усули орқали, ўтган 10 йил давомида, талассемия касаллиги билан туғилишлар сони кескин камайди, Исроил ва Ҳиндистонда суяк илиги трансплантацияси сабаб юқори натижаларга эришилди. Озарбайжонда аҳоли орасида талассемия учраш сони бўйича миллий тадқиқотлар олиб борилган, талассемия гени ташувчилар аҳоли орасида учраш сонини кўплигини кўрсатди. Ўтган асрнинг 70-йилларида ўтказилган гемолитик камқонликнинг эпидемиологияси бўйича, ўтказилган тадқиқотлар мавжуд (Баҳрамов С.М., Фармонқулов Х.К., Махмудова М.А., Солиев К.К. ва бошқалар), лекин ўша йилларда ташхиснинг молекуляр генетик жиҳатлари аниқланмаган, хелатор терапия ўтказилмаган, ферритин ва иммунологик ҳолат кўрсаткичлари баҳоланмаган.

Замонавий илмий тадқиқотчиларнинг нашрларини таҳлил қиладиган бўлсак, хелатор терапиянинг самарадорлиги, гемосидероз ташхиси, гемосидероз кўрсаткичлари, хелатор терапиянинг иммунитет кўрсаткичлари билан алоқаси ҳақида аниқ фикр йўқ деган хулосага келиш мумкин. Бироқ, гемопозни бошқаришда цитокинларнинг аҳамияти ўрнатилган, аммо, ҳозирги кунгача β -талассемия билан оғриган беморларда цитокин статусини бузилиш даражасини баҳолавчи тизим мавжуд эмас. Гарчи меъёрий қон ҳосил бўлиши цитокинлар гемопозини кучайиши ёки пасайишининг мувозанати билан таъминланиши тўғрисида илмий исботлар мавжуд бўлсада, ҳозирги вақтга қадар, хелатор терапия қабул қилаётган β -талассемия билан касалланган беморларда иммунологик жиҳатлари ўрганилмаган.

Шунингдек, Республикамизда илгари талассемия билан касалланган беморлар орасида хелатор терапия ўтказилмаган, β -талассемия билан оғриган беморларнинг клиник ва гематологик ҳолати масалалари каби муаммолари тўлиқ ўрганилмаган- темир ҳаддан ташқари юкланиши асосий кўрсаткичлари, ва хелатор терапия самарадорлигини, β -талассемия касалларида иммун ҳолати хужайравий ва гуморал иммунитетни ўрганиш асосида баҳоланмаган, гемосидероз ва хелатор терапия кўрсаткичлари билан иммун ҳолати боғлиқлиги, гемосидероз ва хелатор терапия билан иммунологик статус кўрсаткичлари боғлиқлиги, ҳали ўрганилмаган, тадқиқотлар олиб борилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академияси тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 011800229 «Ички касалликларни диагностикаси ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усулларини излаш. Профилактик чораларнинг рационал усуллари» мавзуси доирасида бажарилган (2019-2021 йй.)

Тадқиқотнинг мақсади β -талассемия билан оғриган беморларда клиник-гематологик ва иммунологик жиҳатларини, ҳамда хелатор терапия қабул қиладиган беморларда, иммунитет ҳолатини ва темир ортиқча тўпланишини ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

β -талассемия билан касалланган беморларнинг клиник-гематологик ҳолатини, биокимёвий қон параметрларига асосланган ҳолда ўрганиш.

ёшга қараб β -талассемия билан оғриган беморларда ферритин даражасини ўрганиш ва препаратни қабул қилиш давомийлигига қараб хелатор терапиянинг самарадорлигини баҳолаш;

β -талассемия билан оғриган беморларда хужайравий, гуморал ва цитокин ҳолати ўзгаришларини аниқлаш;

иммун тизим параметрларининг ферритин даражаси билан муносабатини кўрсатиш;

тадқиқот натижалари асосида β -талассемия билан оғриган беморларни даволаш тактикаси алгоритминини ишлаб чиқиш

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг поликлиникасида диспансер назоратида турадиган 1 ёшдан 27 ёшгача бўлган 200 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон зардоби материаллари олинган.

Тадқиқот усуллари: Диссертацияда умумий клиник, биохимик, иммунофермент тадқиқот усулларида фойдаланилган. Клиник-лаборатор таҳлиллар (умумий қон таҳлили, С-реактив оксил, ферритин, лактоферрин кўрсаткичларини аниқлаш), иммунологик (лимфоцитлар сонини аниқлаш (CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-), IgA, IgG, IgM ва цитокинлар даражаси (IL6, IL18) ИФА усули билан аниқланган), ва статистика усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

β-талассемия билан хасталанган беморларда хужайравий (CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-) иммунитет ва гемосидероз кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

β - талассемия билан оғриган беморларда илк бор Т-лимфоцитлар даражасининг етишмаслиги ва унинг субпопуляция таркибининг номуносоғлиқлиги (CD4+- хужайралар сони камайиши, CD8+- кўпайиши), туғма иммунитет кўрсаткичи CD16+ хужайралари даражаси ошганлиги аниқланган;

илк бор β-талассемия билан оғриган беморларда IL-18 даражаси кескин (8,7 марта) ошганлиги аниқланган;

хелатор терапиянинг узоқ муддатли ишлатилиши иммун тизим кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатиши, уларнинг турли инфекцияларга сезувчанлигини камайтиришга ёрдам бериши асосланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

талассемия беморларида гемосидерознинг асосий клиник-лаборатор маркери, яъни ферритин кўрсаткичини аниқлаш, ҳар бир вилоятда темир йиғилишини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш мақсадида амалга оширилиши зарурлиги асосланган;

деферазирокс препарати билан беморларда ўтказилаётган хелатор терапия самарадорлигини организмда темир ҳаддан ташқари йиғилишининг қайтмас босқичига ўтмасдан олдин қўлланилиши баҳоланган;

β-талассемия беморларнинг иммун ҳолати ва иммунокоррекция кўрсаткичларини, даволаш ва ташхис стандартларига киритиш, ўз навбатида ўлим, ногиронлик, госпитализация хавфини камайтиради, ҳаёт сифатини яхшилайти, инфекция касаликлардан кейинги асоратлар хавфини олдини олган ва умумий касалланиш сонини камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, назорат остига олинган беморлар сонининг етарлилиги, клиник-патогенетик жиҳатларини асослашда юқори даражадаги замонавий, бир-бирини тўлдирувчи усуллар қўлланганлиги, клиник,

биокимёвий, иммунологик ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти беморлар иммун ҳолати кўрсаткичлари ва гемосидероз кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиглигини ва ўтказилаётган хелатор терапия самарадорлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти кариндошлар орасидаги никоҳларни аниқлаш ва талассемиyani эрта ташхислаш учун бирламчи даражадаги тиббий-генетик консультация заруратини исботлаш ва асослаш, беморларни иммун ҳолатини баҳолаш, яъни хужайравий (CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-), ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистонда гематологик беморларда турли диагностик усуллар ва дифференциялашган терапия усулларида фойдаланишнинг илмий натижалари асосида:

хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморларда иммун ҳолатини аниқлаш усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморларда иммун ҳолатини аниқлаш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 19 мартдаги 8н-д/104-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморлар периферик қонида хужайра ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини аниқлаш орқали касаллик кечишини башорат қилиш ва эрта ташхислашни муқобиллаштириш имконини берган;

хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморлар учун терапевтик ва диагностик алгоритмини тузиш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморлар учун терапевтик ва диагностик алгоритм» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 19 мартдаги 8н-д/104-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморларда касалликларини олдини олиш ва назорат қилиш орқали ўлим хавфини камайтириш, яшовчанлик кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган;

Ўзбекистон Республикасида β-талассемия билан касалланган беморлар периферик қонида хужайра ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари, хелатор терапия самарадорлиги ва унинг аҳамиятини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти болалар кўп тармоқли шифохонаси ҳамда Кашкадарё вилояти болалар кўп тармоқли шифохонаси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш

вазирлигининг 2021 йил 06 июлдаги 08-09/7636-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши касалликни эрта башоратлаш ва даволашга индивидуал ёндошиш учун ишлаб чиқилган услубий тавсиянома ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга ва ўлим кўрсаткичини камайтириш, шунингдек, шифохонада бўлиш муддатларини қискартиришга ҳамда β -талассемия беморларнинг давлат бюджет воситаларини иқтисодий тежаш билан даволаш таннархини пасайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, 4 боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот илмий натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Муаммонинг замонавий холати. β -талассемия этиологияси, патогенези, ташхислаш, даволаш**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили келтирилган, β -талассемия эпидемиологияси ва ривожланиш механизмлари, этиологияси баён этилган. β -талассемия патогенезида иммун тизимининг ўрини, темир ҳаддан ташқари юкланиши, замонавий диагностика усуллари ва даволаш мезонлари ёритилган. Батафсил ўрганишни талаб қилувчи масалалар аниқланади. Мазкур боб тадқиқотни ўрганиш заруриятини асослаш хулосаси билан яқунланган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг хусусиятлари ва қўлланилган тадқиқ қилиш усуллари**» номли иккинчи бобида текширилаётган беморларнинг умумий тавсифи берилган ва махсус тадқиқот

усуллари баён этилган. Ушбу боб беморларнинг клиник ва гематологик ҳолатини ўрганиш, темир ортикча йиғилиши (ферритин) нинг асосий кўрсаткичларини ўрганиш, хелатор терапиянинг самарадорлигини баҳолаш, беморларнинг иммун ҳолатини (хужайравий ва гуморал иммунитетни) баҳолаш, беморларнинг иммун ҳолатининг, темир ортикча йиғилиши (ферритин) ва хелатор терапия давомийлиги билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишга асосланган.

Беморларни клиник текшириш ўз ичига қуйидагиларни олади: шикоятларни аниқ ўрганиш билан махсус анамнезни тўлиқ йиғиш, яқин қариндошлар анамнезида шунга ўхшаш шикоятларнинг мавжудлиги. Беморнинг умумий клиник текшириш: беморнинг умумий аҳволи ва тиббий-генетик маслаҳат (ҳаётининг биринчи йилида анемия бўлгани, гемотрансфузиялар мунтазам талаб қилинганлиги, эндемик зонада яшаётганлиги, қариндошлар ўртасида никоҳлар мавжудлиги, ва бошқалар), клиник кўрсаткичлари (монголоид юз тури, «минорасимон бош суяги», гепатоспленомегалия, иктерик тери ва шиллиқ пардалар, ва бошқалар), умумий қон таҳлил, ретикулоцитлар, қизил қон ҳужайра морфологияси, «нишонсимон қизил қон ҳужайралари» мавжудлиги, қизил қон ҳужайралар осматик қаршилиги ошгани, фетал гемоглобин аниқлангани, қоннинг биокимёвий параметрларида (билвосита билирубиннинг ошиши, ферритин ошиши). Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг поликлиникасидаги, 2015-2020 йиллар давомида даволанган β-талассемия билан касалланган беморлар маълумоти бўйича, 200 нафар беморнинг амбулатор карталари таҳлил килинди. Қорақалпоғистон Республикаси ва Тошкент шаҳри, Ўзбекистон Республикаси барча вилоятларидан келган беморлар, поликлиникада диспансер рўйхатга олинган, чунки талассемиянинг бирламчи ташхиси бевосита ушбу поликлиникада қуйилган, беморлар ҳар чоракда поликлиникага «Деферазирокс» (хелатор терапияси учун) препаратини бепул олиш учун келишган. Энг кўп беморлар сони Сурхондарё вилоятидан қайд этилган бўлиб, деярли 22,5% ташкил килади, Самарқанд, Бухоро, Қашқадарё вилоятидан келган беморлар 11% дан 15% гача, беморларнинг энг кам сони Орол бўйи ва Фарғона вилоятидан келган беморлар 1-5% ташкил килади (1-жадвал).

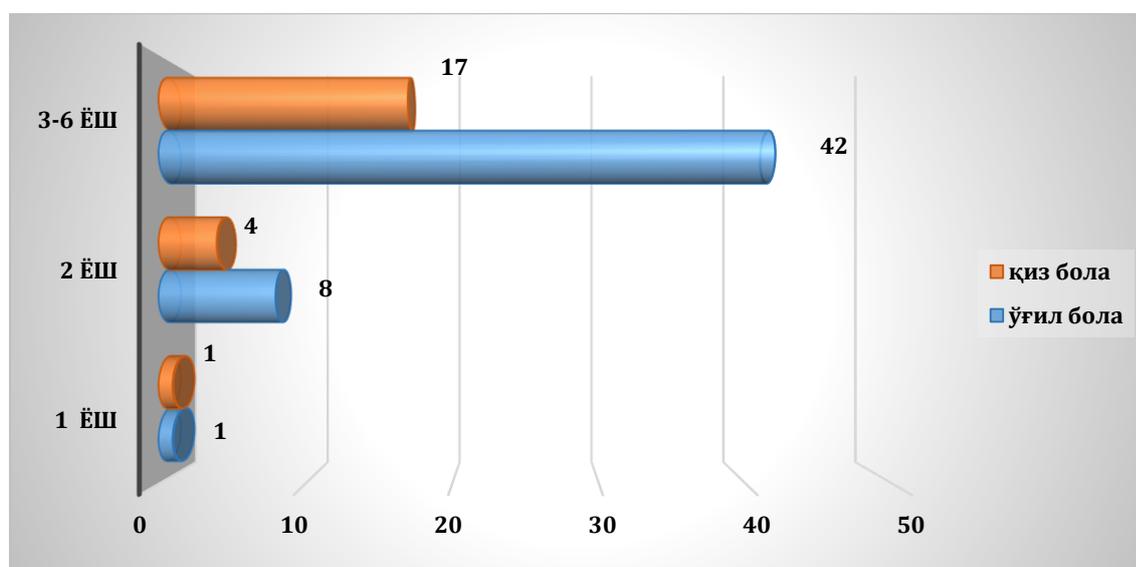
1-жадвал

Ёшга қараб мақсадли гуруҳларнинг хусусиятлари

№	Вилоятлар	Ёш гуруҳлари					Жами n=200
		1-3 г n=15 Абс/%	4-7 лет, n=67 Абс/%	8-12 лет, n=74 Абс/%	13 -16, n=28 Абс/%	17-27, n=16 Абс/%	
1	Андижон		1/1,5	2/2,7			3/1,5
2	Бухоро	1/6,7	8/11,9	12/16,2	4/14,3	3/18,7	28/14,0
3	Жиззах	1/6,7	3/4,5	2/2,7	1/3,6	4/25,0	11/5,5
4	Қашқадарё	3/20	9/13,4	8/10,8	8/28,6	3/18,7	31/15,5
5	Навои	1/6,7	1/1,5	2/2,7	2/7,1		6/3,0
6	КҚР			2/2,7			2/1,0
7	Наманган	1/6,7	1/1,5	2/2,7	2/7,1		6/3,0
8	Самарқанд	2/1,0	9/13,4	7/9,4	2/7,1	2/12,5	22/11,0

9	Сирдарьё		1/1,5	2/2,7			3/1,5
10	Сурхандарьё	3/20	17/25,0	21/28,3	2/7,1	2/12,5	45/22,5
11	Таш вил	3/20	5/7,5	3/4,05	1/3,6		12/6,0
12	Ташкент		3/4,5	8/10,8	4/14,3		15/7,5
13	Фаргона		6/8,9	2/2,7	1/3,6	1/6,25	10/5,0
14	Хоразм		3/4,5	1/1,3	1/3,6	1/6,25	6/3,0

Эрта ёшдаги болалар орасида талассемиянинг аниқланишини таҳлил қиладиган бўлсак, касаллик ташхисининг кўп қисми 3 ёшдан қўйилган, 2-3 ёшда фақат 0,02% ташхис қўйилган, 1 ёшда эса бирорта ҳам талассемия ташхис қўйилмаган. Бу молекуляр генетик тадқиқотлардан кенг фойдаланиш зарурлигини яна бир бор таъкидлайди (1-расм).



1-расм. β -талассемия билан касалланган беморларни аниқлаш

2015 йилдан бошлаб, РИИАГМ да «Д» рўйхатга олинган беморлар мунтазам равишда, гематолог кўригидан ўтишади, ва бюджет маблағлари ҳисобидан, хелатор терапия учун «Деферазирокс» дори препаратини бепул олишади, темир ҳаддан ортиқ йиғилиши кўрсаткичи (ферритин) назорат қилинади.

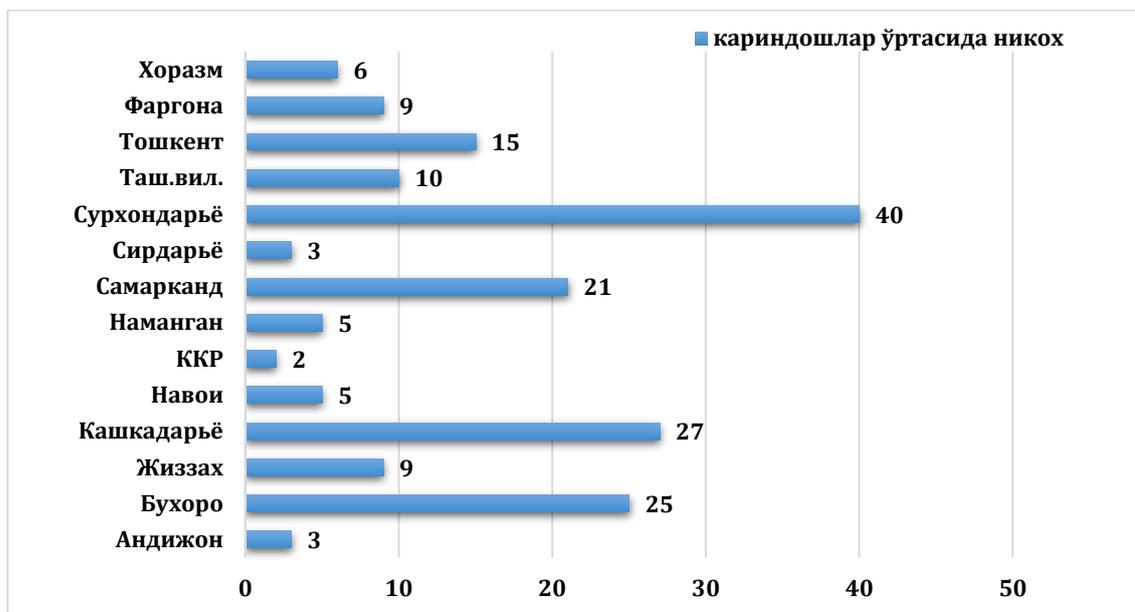
Беморлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказидада ёки яшаш жойидагивилоят кўп тармоқли тиббиёт марказларининг гематология бўлимларида гемотрансфузиялар қабул қиладилар. Ҳар бир беморда алоҳида, яъни ҳар ойда 1-2 мартадан, кварталда 1-2 мартагача қон қуйишнинг сони мавжуд.

Биз ўрганган 200 бемор орасида, хелатор терапия қабул қилмаган беморлар 15,5%, ва қолган 84,5% беморлар 1 йилдан 5 йил давомида хелатор терапия олишади. Тана вазни ва ферритин кўрсаткичлари қанчалик ошса, препаратнинг дозаси шунчалик катта бўлади. Беморларда ферритин кўрсаткичи 500 мг ва ундан паст бўлиши, хелатор терапия ўтказишга қарши кўрсатма бўлади, чунки бу ҳолатда хелатор терапия организмда темир захираларининг емирилишига олиб келади, 2 ёшгача бўлган болаларда

хелатор терапия қўлланилиши буйича клиник тадқиқотлар ўтказилмаганлиги сабаб хелатор терапия мумкин эмас.

Тадқиқот даври тугагандан сўнг олинган маълумотлар Excel муҳаррири жадвалларига статистик ишлов бериш учун киритилди. Диагностик модель кўрсаткичларнинг инфор­мацион қий­ма­ти­ни ҳисобга олиш асосида қурилган. Модель энг кам квадратлар усули ёрдамида чизиқли алгебраик тенглама қўринишида қурилган. Клиник материални статистик қайта ишлаш "СТАТИСТИКА 10.0" статистик дастурий пакети ёрдамида амалга оширилди.

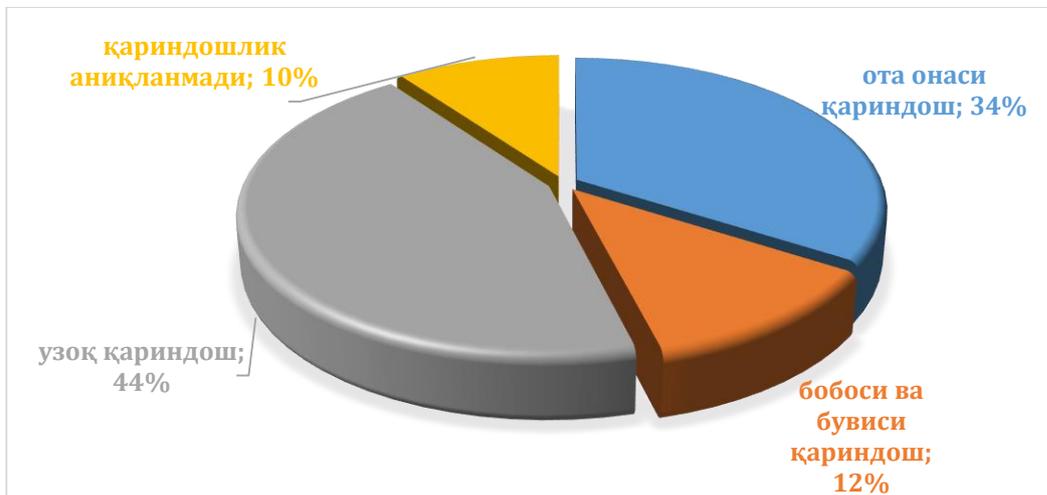
«β-талассемия билан касалланган беморларда клиник-гематологик ҳолатини ўрганиш ва хелатор терапия самарадорлигини баҳолаш» номли диссертациясининг учинчи бобида амбулатор карталарни ўрганиш ва Ўзбекистонда β-талассемия беморларнинг ёши-жинси ва демографик хусусиятларини ўрганиш, тадқиқотимизнинг биринчи босқичи бўлди. Бу босқични амалга ошириш учун 2015-2020 йиллар давомида РИИАГМ поликлиникасида «Д» руйхатда бўлган ва даволанаётган β - талассемияга чалинган беморларнинг 200 та амбулатор карталари ретроспектив таҳлил қилинди. Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга кўра, Ўзбекистонда 14 та вилоят мавжуд бўлиб, ҳар йили 10-15 тага яқин янги талассемия ҳолатлари қайта рўйхатга олинган. Юқорида айтиб ўтилганидек, Ўзбекистон географик жиҳатдан «талассемия камари»га киритилган, Сурхондарё, Қашқадарё, Самарқанд ва Бухоро вилоятлари бу камарга энг яқин бўлган, шунинг учун бу ҳудудларда талассемия билан оғриган беморларнинг сони кўплигини аниқлаганмиз. Бундан ташқари, талассемия сонига қариндошлар орасида бўлган никоҳлар таъсир қилади, улар ирсий касалликлар ривожланишига сабаб бўлади, шу каторда талассемия касаллигига ҳам (2-расм).



2-расм. Республика ҳудуди бўйича қариндошлар ўртасида никоҳлар сони

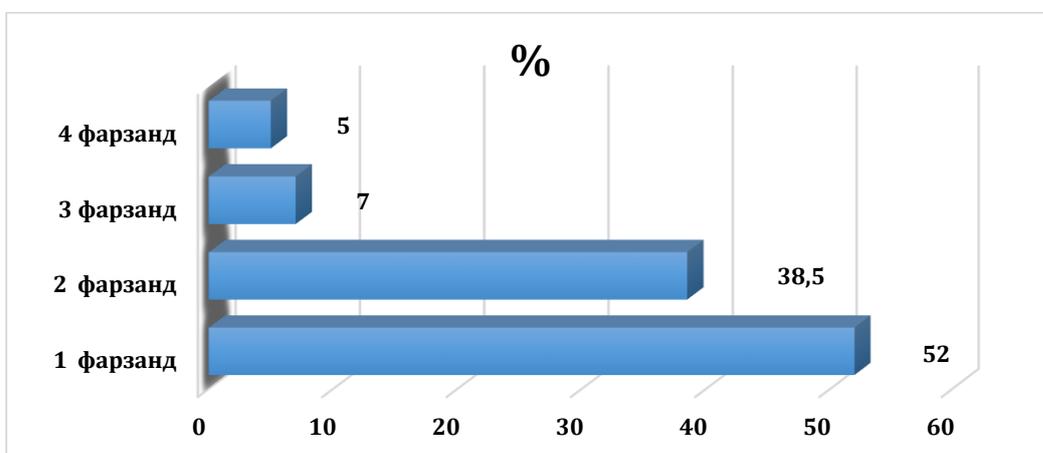
Қариндошлар ўртасидаги никоҳлар мамлакатимизда кенг тарқалган бўлиб, талассемия билан оғриган беморлар орасида бу масалани ўрганиш асосий аҳамиятга эга, чунки талассемия ҳам ирсий касалликларга тегишлидир.

Ўрнатилдики, Ўзбекистонда талассемия билан касалланган беморларнинг 90% қариндошлар ўртасидаги никоҳдан тўғилган, деб топилди, яъни: ота-оналар ўртасидаги қариндошлик никоҳ- беморларнинг 34% аниқланди, бобоси ва бувиси қариндош -12%, ва узок қариндошлик ришталари мавжудлиги- 44%, ва 10% беморда қариндошлик ришталари аниқланмади (3-расм).



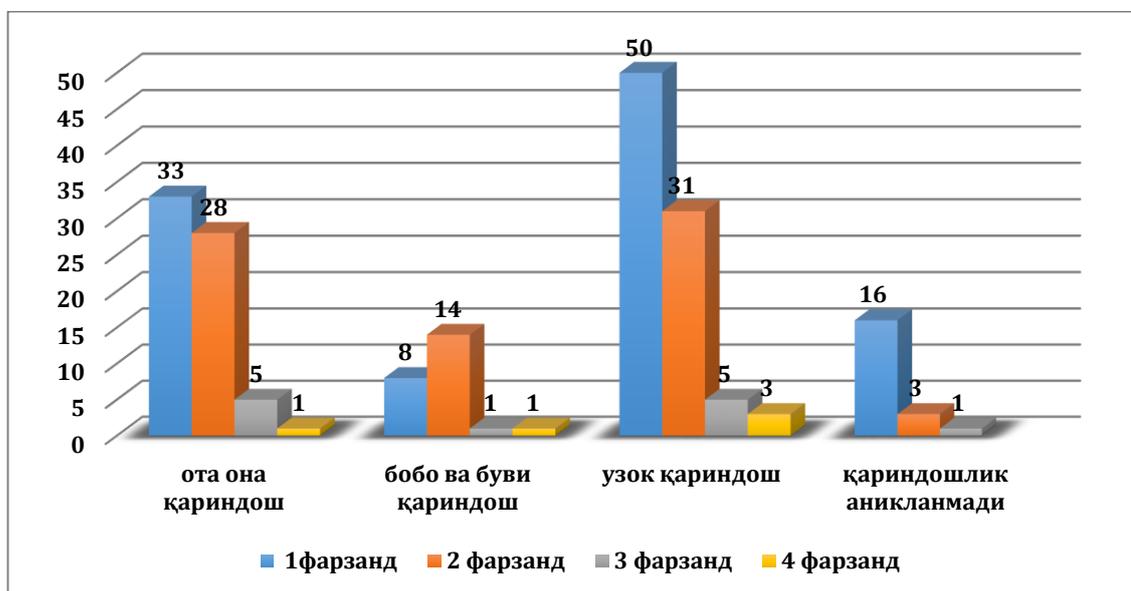
3-расм. Қариндошлар ўртасида никоҳлар фоизи.

Сурхондарё, Қашқадарё, Самарқанд ва Бухоро вилоятларида қариндошлар орасида никоҳларнинг энг кўп тарқалганлиги қайд этилди, энг кам сони Орол бўйи минтақаси, Сирдарё, Андижон ва Наманганда аниқланди. Шундай қилиб, талассемия билан касалланган фарзанд кўриш хавфи «талассемия камари» га кирувчи ҳудудларда ва қариндошлар орасида никоҳлар кўп бўлган жойларда энг юқори, яъни бундай ҳудудларга Сурхондарё, Қашқадарё, Самарқанд ва Бухоро вилоятлари кириши исботланди. Ўзбекистонда пренатал ташхис йулга қўйилмаганлиги сабабли оилаларда касал болаларни қайта тўғилиш тенденцияси кузатилмоқда. Оилаларда тиббий-генетик консультация ўтказиш асосида ҳар бир оиладаги касал болалар сонини ўрганиб чиқдик, маълумотлар қуйидаги расмда келтирилган (4-расм).



4-расм. Оиладаги касал болалар сони кўрсаткичи.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қариндошлик никоҳлар мавжуд бўлганда оилада 2-3 ёки ундан ортиқ касал бола тўғилади, қариндошлик ришталари йук оилаларда асосан битта касал бола бўлади. Шунинг учун, қариндошлар ўртасида тузилган никоҳлардан касал болаларни тўғилиш хавфини оширади (5-расм).



5-расм. Қариндошлик даражаси ва оилада касал болалар сони

Бу ҳолат республикада пренатал ташхисни йулга қўйишнинг ниҳоятда зарурлигини кўрсатади ва бу ҳудудларда, айниқса, қариндошлар орасида никоҳларнинг олдини олиш нуқтаи назаридан энг кўп эътиборни талаб қилади.

Биз ҳар бир беморнинг ҳаёт давомида олган гемотрансфузиялар сонини ва организмнинг темир билан йиллик ва суткалик йиғилишини ёшга қараб ўрганиб чиқдик, маълумотлар қуйидаги жадвалда келтирилган (2-жадвал)

2-жадвал

Беморнинг ёшига қараб, қабул қилинган инфузияларнинг умумий сони

№	Ёши	Йил мобайнида гемотрансфузиялар (литр)	Соф эритроцитов ҳажми	Темирнинг йиллик юки (гр)	Темирнинг кунлик юки (мг)
1	мактабгача	2,11±0,26	2-4 минг	2,3-4,6	4,7-9,5
2	ўқувчилар	2,28±0,40	3,5-7 минг	4,1-8,2	11,1-22,2
3	ўсмирлар	3,15±1,65	5-10 минг	5,8-11,6	15,9-31,8
4	катталар	4,62±0,94	6,5-13 минг	7,5-15,1	20,6-41,5

Тадқиқотлар натижаларига кўра, беморлар йилига эр массани 2,11±0,26 дан 4,62±0,94 литргача олишини кўрсатди, ва эр масса ҳажми ёшга мувофиқ ортади. Соф қизил қон таначаларининг ҳажми 2 дан 13 минггача бўлиб, у аста-секин йўқ қилинади, яъни уларнинг гемолизи кузатилади, бу эса организмни ортиқча темир йиғилишига сабаб бўлади. Ўзининг қизил қон

хужайралари гемолизидан ташқари, донор қизил қон хужайралари гемолизи сезиларли даражада беморнинг ҳолатини ёмонлаштиради.

Беморларимизда йиллик темир юкланиши 2,3-15,1 гр, кунлик юкланиш эса 4,7-41,5 мг ташкил этган. Нормага нисбатан (кунига 1-3 мг), беморларимизда темир юки юзлаб ва минглаб марта оширилади. Бу беморнинг танадан ортиқча темирни олиб ташлашга қаратилган хелатор терапия зарурлигини англатади, сабаб темир билан ички аъзолар ҳаддан ташқари юкланади. Бизнинг маълумотларимизга кўра, ўсмир ва катталарда организмни темир билан ортиқча юкланишининг энг катта хавфи, бу гемосидероз ривожланиши ва ички аъзолар функцияларининг бўзилишига сабаб бўлади. Шунинг учун бу ёшда талассемия билан касалланган беморлар ҳар томонлама текширилиши керак, яъни АЛТ, АСТ, тимол синамаси, креатинин, мочевина, ЭКГ, гипофиз МРТси, жинсий аъзоларнинг ултратовуш текшируви ва бошқалар.

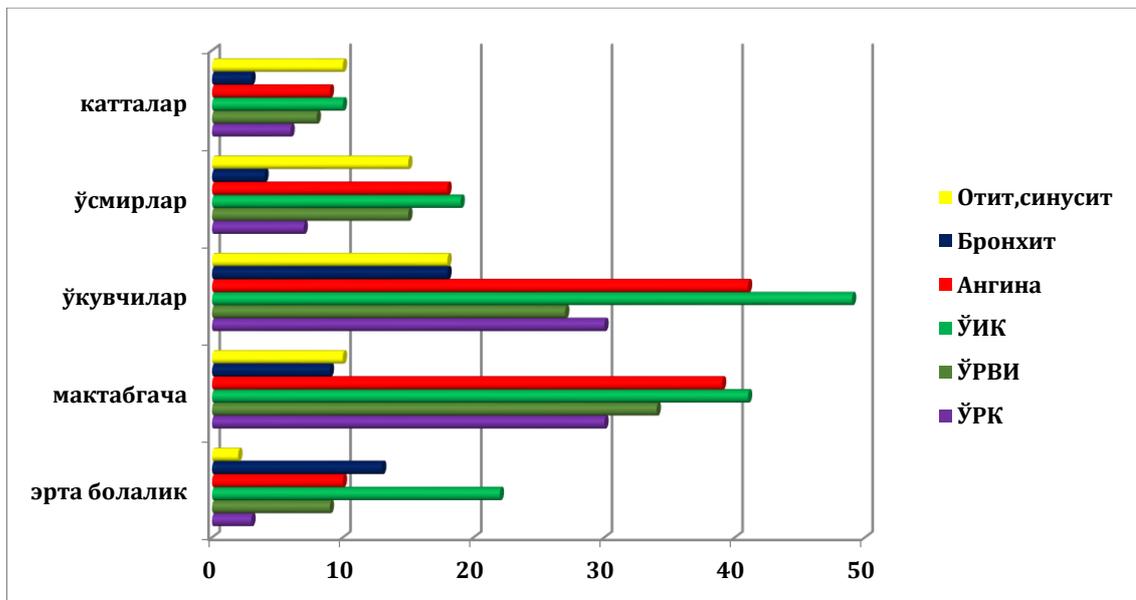
Биз ёш жиҳатдан талассемия билан касалланган 200 нафар беморларда ферритин параметрларини ўргандик. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, меъёрга нисбатан (10-120 нг/мг) барча ёш гуруҳларида ферритин сатҳи сезиларли даражада юқори бўлган ва меъёрдан 20 марта ошган. Энг юқори даражадаги ферритин кўрсаткичи эрта ёшдаги болалар ва катталарда – $2102,4 \pm 262,8$ нг/мг ва $2039,4 \pm 254,9$ нг/мг кузатилди, ва энг паст кўрсаткич мактабгача бўлган ёш болаларда $-1540,52 \pm 192,5$ нг/мг.

Ферритиннинг юқори кўрсаткичлари тананинг темир билан ортиқча юкланишини кўрсатади, яъни ички органларнинг гемосидерозини ривожланиши ва уларнинг функцияларини бўзилишини англатади.

Шундай қилиб, хелатор терапия беморнинг ёшидан ва жинсидан қатъий назар, гемосидерозни олдини олиш имконини беради. Ферритин даражасини нормал кўрсаткичга тушириш учун кўп йиллар давомида ва эрта ёшдан бошлаб хелатор терапия ўтказиш керак. Хелатор терапия ўтказилмаса, ферритин кўрсаткичи 10.000 нг /мг дан ошиб кетиши мумкин.

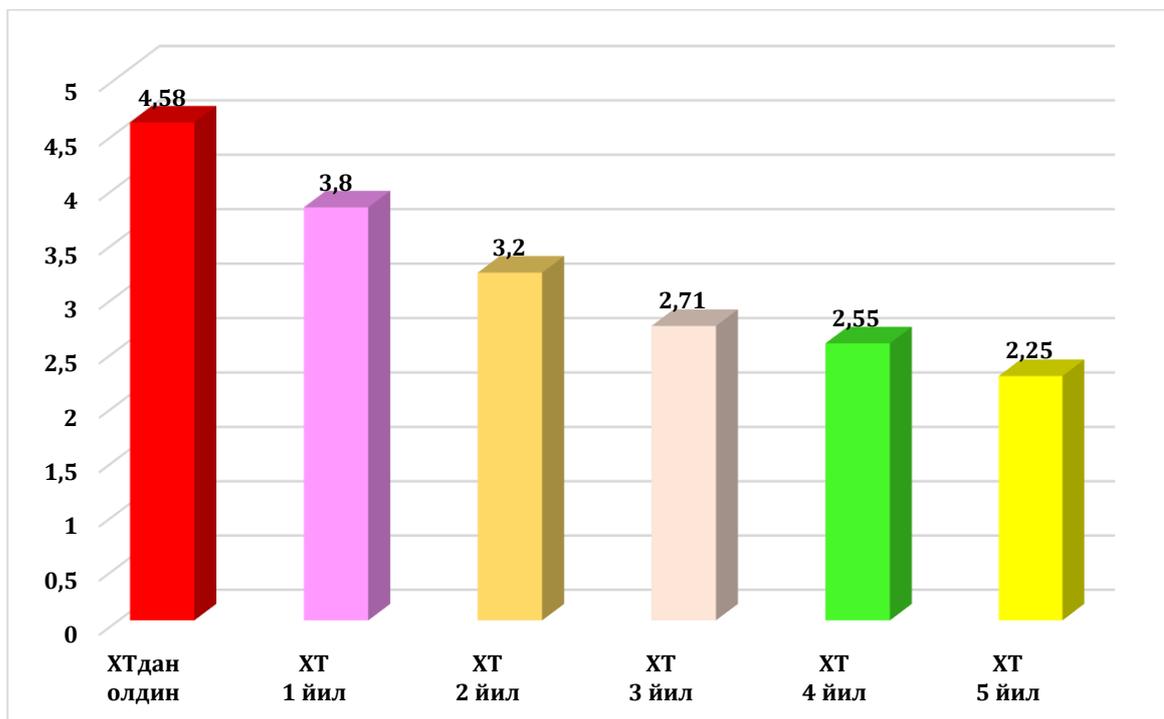
Тадқиқотлар натижасида талассемия билан оғриган беморларни текшириш ва ташхис қўйиш алгоритми ишлаб чиқилди (9-расм).

Тўртинчи бобда «Хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия билан оғриган беморларда иммунологик жиҳатларни ўрганиш», илмий ишнинг асосий вазифаларини ҳал этишни назарда тутувчи тадқиқотлар натижалари келтирилган. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, мактабгача ёшдаги ва мактаб ўқувчилари орасида энг юқори касалланиш қайд этилади, катталар орасида энг кам касалланиш қайд этилади. Ёш болалардаги барча ўрганилган инфекциялардан бронхопневмония ва ЎИК, мактабгача ёшдаги болалар орасида ангина, ЎИК, ЎРВИ, мактаб ўқувчилари орасида ЎИК, ангина, ЎРК, ЎРВИ энг кўп тарқалган. Ўсмирлар ва катталар ЎРВИ, ЎИК ва ангина каби инфекцияларга мойилиги аниқланди. Барча ёш гуруҳларида ЎИК билан касалланиш энг кўп кузатилади, иккинчи ўринда ЎРВИ билан касалланганлар, ундан кейин ЎРК (6-расм).



6-расм. Беморлар ёшига нисбатан касалланиш кўрсаткичи

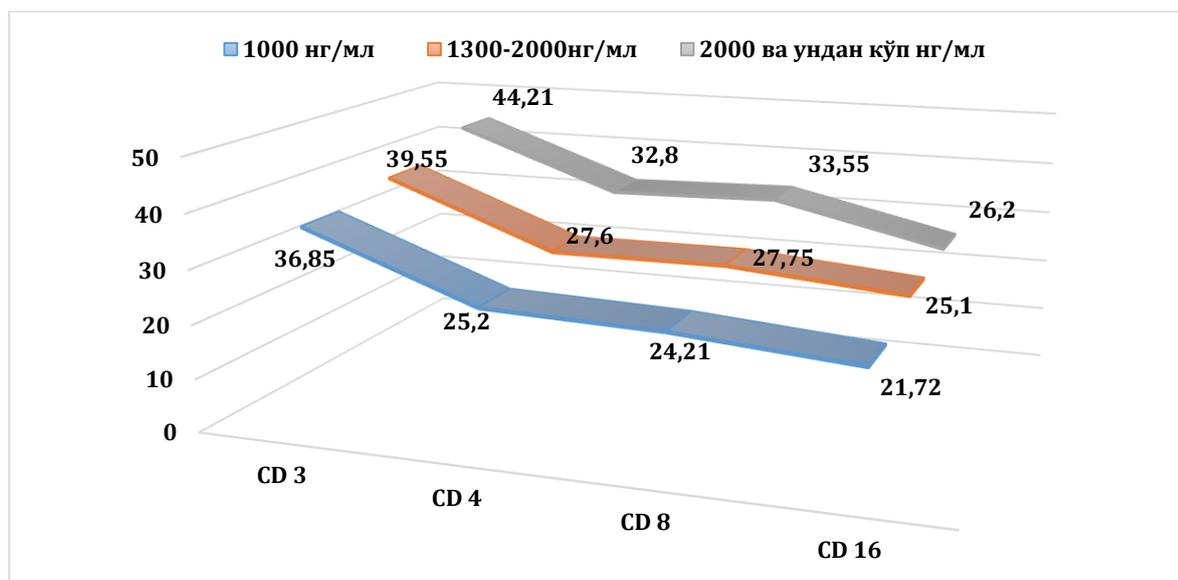
Тадқиқот натижалари хелатор терапияни қабул қилишни биринчи йилидан бошлаб сезиларли даражада пасайиши борлигини, хелатор терапиянинг 5 йилида касалланиш кўрсаткичлари деярли 2 баробар камайганини кўрсатади. (7-расм)



7-расм. Хелатор терапия пайтида ва ундан олдин талассемия беморларида умумий касалланиши кўрсаткичини қиёсий баҳолаш

Хужайравий иммунитетини ўрганиш маълумотларида кўрсатилишича, CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+- нинг барча кўрсаткичларида ферритин кўрсаткичларига қараб сезиларли фарқ бўлган. CD3+-, CD4+- кўрсаткичларида айниқса юқори фарқ топилди-2000 нг/мг ва ундан юқори

ферритин ортиши билан бу кўрсаткичлар деярли икки баробар ошди (8-расм).



8-расм. Ферритинга қараб хужайравий иммунитетни кўрсаткичлари

Хелатор терапиядан олдин ва кейин хужайра иммунитет кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш CD3+- ва CD4+- кўрсаткичларида сезиларли фарқни аниқлашга имкон берди, яъни: хелатор терапиядан олдин бу кўрсаткичлар паст ва хелатор терапиядан кейин анча юқори эди. Бироқ, CD8+- ва CD16+- ўртасида хелатор терапиядан олдин ва кейин сезиларли фарқ йўқ. Шу билан бирга, гуморал иммунитетнинг барча параметрларида меъёрдан сезиларли даражада ўзгаришлар кўзатилди, бу эса β-талассемия билан касалланган беморларда иммун ҳолатининг пасайишини кўрсатади (3-жадвал).

3-жадвал

Иммуноглобулинларнинг ХТ қабул қилиш давомийлигига қараб кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ig A (1,48±0,05 г/л)	Ig M (1,26±0,04 г/л)	Ig G (11,2±0,41 г/л)
ХТдан олдин	0,98±0,08	1,75±0,14	18,28±1,27
ХТ 1 йил	1,01±0,09	1,61±0,39	17,16±1,73
ХТ 2 йил	1,06±0,07	1,57±0,21	16,56±2,22
ХТ 3 йил	1,13±0,11	1,42±0,13	15,21±2,21
ХТ 4 йил	1,39±0,17	1,31±0,15	15,01±2,52
ХТ 5 йил	1,41±0,13	1,29±0,28	12,98±1,54

Гуморал иммунитетни, яъни иммуноглобулинларни ўрганиш натижалари Ig A ошишини, Ig M ва Ig G кўрсаткичларида эса хелатор терапия давомийлигига қараб дастлабки юқори қийматлардан бошлаб пасайиш тенденцияси мавжудлигини кўрсатди.

Сўнги йилларда цитокинларнинг кашф этилиши ва уларнинг кенг кўламдаги касалликлар патогенезидаги ролини ўрганиш уларнинг турли патологиялардаги тадқиқотларининг устувор йўналишларини белгилаб берди. Цитокинлар организмнинг ҳимоя реакцияларини шакллантириш ва тартибга солишда иштирок этадиган полипептид медиаторлар гуруҳи бўлиб, улар иммунитетнинг деярли ҳар бир бўғинида иштирок этади. Цитокинлар фаолиятнинг мураккаб тармоқ хусусияти билан ажралиб туради, унда улардан бирининг ишлаб чиқарилиши бошқа бир қатор фаолиятнинг шаклланиши ёки намоён бўлишига таъсир қилади.

4-жадвал

Цитокинлар кўрсаткичларининг қиёсий характеристикалари.

№	Кўрсаткичлар	Назорат (n=20)	ТА беморлар (n=74)	p < 0,05
1	IL 6 (пг/мл)	19,9±2,0	57,96±2,35*	0,001
2	IL 18 (пг/мл)	68,6±3,7	595,73±43,28	0,001

Цитокинларни ўрганишда IL-6 даражаси касал болаларда деярли 3,5 марта оширилганлиги аниқланди. Яллиғланишга қарши цитокиннинг IL-18 даражаси ҳам 8,7 марта кескин ошган. IL-18 плейотроп яллиғланиш олди цитокини бўлиб, бевосита IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2 ишлаб чиқаришни, шунингдек апоптоз омиллари ва адгезия молекулалар ишлаб чиқаришни рағбатлантиради, Т-лимфоцитлар пролифератив фаолиятини оширади, ва НК хужайралари литик фаолиятини оширади. IL-18 нинг энг муҳим роли, хужайра ва гуморал иммунитетни шакллантиришда фаол иштирок этишидир (4-жадвал).

5-жадвал

Хелатор терапия давомийлигига нисбатан цитокинлар кўрсаткичлари

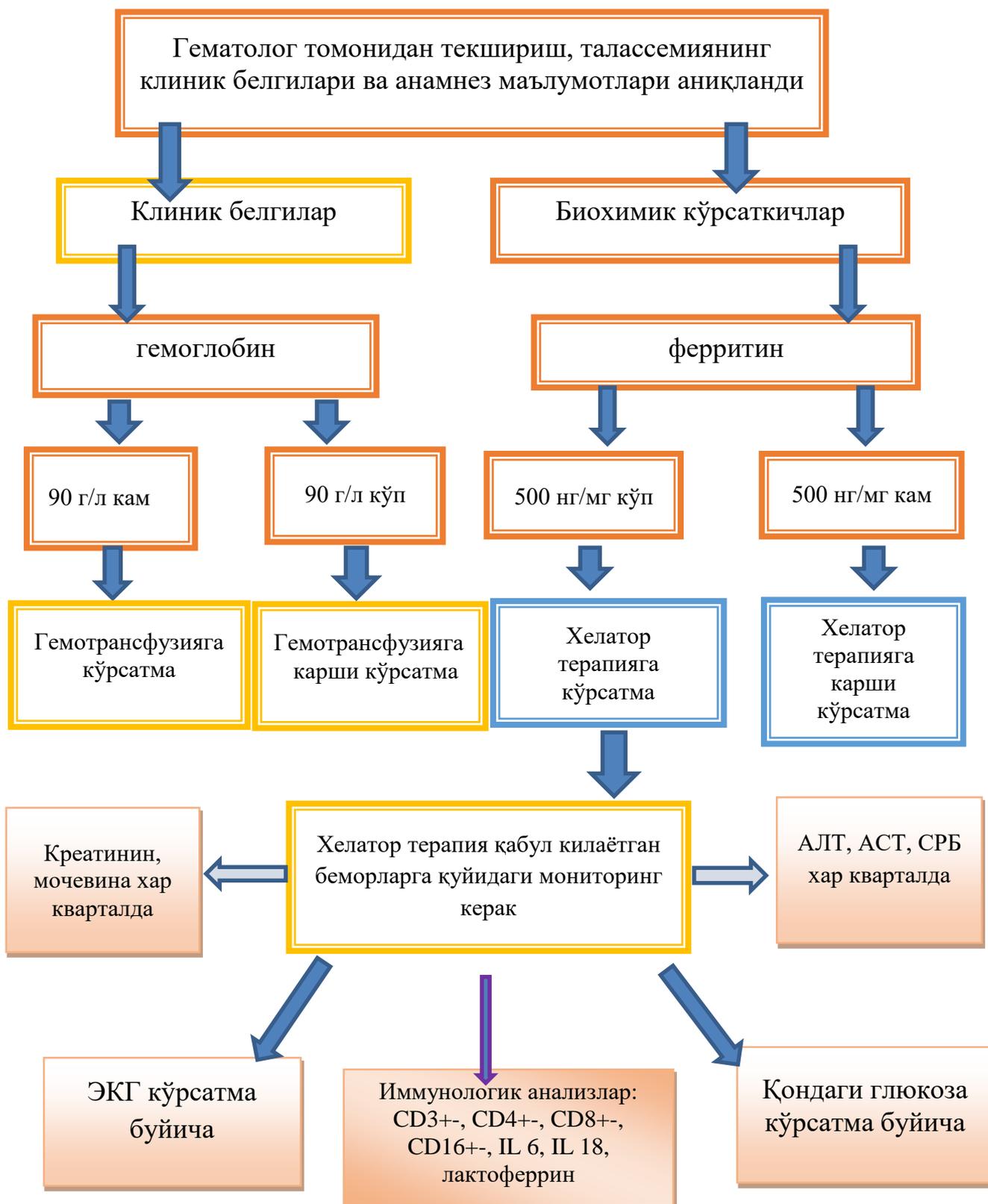
№	ХТ давомийлиги	IL 6 (19,9 ±2,0 пг/мл)	IL 18 (68,6 ± 3,7 пг/мл)
1	ХТдан олдин	77,50±7,99	797,56±87,99
2	ХТ 1 йил	57,22±7,57	709,8±90,54
3	ХТ 2 йил	56,76±5,73	668.60±95,34
4	ХТ 3 йил	53,01±5,43	651,5±104,67
5	ХТ 4 йил	50,16±6,60	542,97±85,90
6	ХТ 5 йил	47,92±3,29	404,81±63,87

Хелатор терапиядан доимий фойдаланиш ўрганилаётган параметрларнинг ижобий динамикасига ёрдам беради.

6-жадвал

Яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсилларининг кўрсаткичлари

№	Кўрсаткичлар	Назорат (n=20)	ТА беморлар (n=74)	p < 0,05
1	Lactoferrin (нг/мг)	890±21,8	211,42±9,63*	0,001
2	CRP (нг/мг)	3,8±0,1	15,33±0,17*	0,001



9-расм. Соғлиқни сақлаш бирламчи бўғинида талассемияни эрта ташхислаш ва гемосидерозни олдини олиш учун хелатор терапия олиб борилиши алгоритми

Маълумки, лактоферрин организмнинг иммун тизимининг таркибий қисмларидан бири бўлиб, носпецифик гуморал иммунитет тизимида иштирок этади, иммунокомпетент хужайралар функцияларини тартибга солади ва

яллиғланишнинг ўткир фазасининг оксили ҳисобланади. С-реактив оксил – ўткир фазали оксил, фаол яллиғланиш ва тўқималарнинг шикастланишига жуда сезгир ва носпецифик маркер. С-реактив оксил жигар томонидан ишлаб чиқарилган гликопротеин ва яллиғланишнинг ўткир босқичи оксилларига тегишли. β-талассемия билан касалланган болалар гуруҳида С-реактив оксил даражаси назорат гуруҳига нисбатан 4 марта юқори бўлди. Касал болаларда лактоферрин даражаси эса назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 4,2 мартага қамайган.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, талассемия билан касалланган беморларда, ферритин ва С-реактив оксилнинг кескин ошиши ва лактоферрин даражасининг пасайиши билан характерланади. Талассемияда иммун тизими ҳолатида Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар умумий сони пасайиши кузатилади. Шу билан бирга Т-супрессорлар ва Т-киллерлар даражаси ошди. Цитокин тизимида IL-6 ва IL-18 даражасининг ошиши аниқланди. Хелатор терапиядан доимий фойдаланиш ўрганилаётган параметрларнинг ижобий динамикасига ёрдам беради.

ХУЛОСАЛАР

«Хелатор терапиясини қабул қилаётган β-талассемия беморларда клиник ва иммунологик жиҳатларни ўрганиш» мавзусида фалсафа фанлари доктори диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар берилди:

1. Талассемиянинг аниқланиш сони энг юқори Сурхондарё вилоятида– 22,5 %, энг кам Қарақалпоғистон Республикасида–1% бемор, β-талассемия билан касалланган беморларнинг, 90% касалда кариндошлар орасидаги никоҳлар аниқланди, фақат 10% беморларда кариндошлик ришталари аниқланмаган.
2. Хелатор терапия талассемия беморларнинг ҳаёт сифати баъзи параметрларига ижобий таъсир кўрсатади, ва хелатор терапия сезиларли даражада талассемия беморларида умумий касалланишни қамайтириши мумкин, 5 йил мобайнида хелатор терапия қабул қилган беморларда касалланиш ҳолати, хелатор терапия олишдан олдинги ҳолатга нисбатан 2 баробар кам.
3. β-талассемия CD3+- ва CD4+- хужайралари даражасининг пасайиши ва CD8+- ва CD16+- хужайраларининг кўпайиши билан характерланади. Шу билан бирга Ig A даражаси камаяди, Ig M ва Ig G ортади. Яллиғланиш ўткир фазаси оксил омиллари – С-реактив оксил ва лактоферриннинг дисрегуляцияси мавжуд. β-талассемияда яллиғланишга қарши цитокинлар даражасининг кескин ошиши билан характерланади-IL-6 даражаси 2,9 марта, IL - 18 даражаси - 8,7 марта ошади.
4. Хелатор терапияни кўлланилиши ўрганилаётган иммун тизими параметрларнинг ижобий динамикасига ёрдам беради- ферритин

даражаси қанча паст бўлса, лактоферрин, CD3+, CD4+, Ig A даражаси шунча юқори бўлади ва IL-6, IL-18, С-реактив оксил миқдори камаяди.

5. Ишлаб чиқилган алгоритм β -талассемия ва гемосидерозни эрта ташхислашга ёрдам беради, бу эса хелатор терапияни ўз вақтида ўтказиш имконини беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РАХМАНОВА УМИДА УЛУГБЕКОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ У
ПАЦИЕНТОВ С β -ТАЛАССЕМИЕЙ ПОЛУЧАЮЩИХ
ХЕЛАТОРНУЮ ТЕРАПИЮ**

**14.00.29 – Гематология и трансфузиология
14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib712.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководители:

Сулейманова Дилора Нагаловна
доктор медицинских наук, профессор

Шамсутдинова Максуда Илясовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Махмудова Азиза Джумановна
доктор медицинских наук

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от « ____ » _____ 2021 года)

А.Г. Гадаев

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.А. Каюмов

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Больные талассемией нередко погибают в период новорожденности, некоторые доживают до школьного и подросткового возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...1,5% населения мира являются носителями гена β -талассемии...»¹ Многочисленные гемотрансфузии, перегрузка организма железом, частые инфекционные осложнения приводят к образованию в крови больных талассемией циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) антиген – антитело. Множественные гемотрансфузии на протяжении всей жизни больных талассемией являются причиной перегрузки организма железом и при отсутствии эффективной хелаторной терапии больные погибают от гемосидероза внутренних органов. В связи с этим, сохраняется важность дальнейшего изучения механизмов развития болезни и поиска патогенетически обоснованных подходов лечения.

Во всем мире в последнее время уделяется большое внимание проблеме гемосидероза внутренних органов при талассемических синдромах и изучению повышения чувствительности иммунного статуса. Проводится ряд научных исследований направленных на изучение роли цитокинов (IL 6 и IL 8) и показателей клеточного иммунитета, CD4+, и CD8+ клеток в периферической крови у пациентов с β -талассемией. В связи с этим, необходимо обосновать специфичность клинико-лабораторных исследований гемосидероза (ферритина) у больных с β -талассемией, получающих хелаторную терапию. Оценка и анализ иммунного статуса на основе изучения Ig A, Ig G, Ig M в периферической крови больных β -талассемией и уровня цитокинов в сыворотке крови (IL-6, IL-18) и лактоферрина, а также исследование CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ клеток. Особое значение имеет разработка современных способов исследования эффективности хелаторной терапии у пациентов с β -талассемией на основе изучения показателей ферритина, клеточного и гуморального иммунитета.

В нашей стране для развития медицинской сферы ставится ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, снижению и предотвращению распространения наследственных заболеваний среди населения. А также «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание системы, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счёт создания эффективных моделей патронажа...»². Выше упомянутые задачи служат снижению уровня инвалидности и смертности от осложнений заболевания за счёт повышения уровня современных медицинских услуг и ранней диагностики. Вместе с тем, служит изучению:

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death.2018 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2018 Dec 12.

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

клинико–гематологического статуса больных β -талассемией; основных показателей перегрузки железом и оценке эффективности хелаторной терапии; иммунного статуса больных β -талассемией на основе изучения клеточного и гуморального иммунитета; взаимосвязи иммунного статуса с показателями гемосидероза и хелаторной терапии и способствует улучшению качества жизни.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствуют задачам предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП 4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», № УП 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Зарубежные научные исследования, посвященные изучению механизмов развития талассемии проводятся в основном в тех странах, где данная проблема является актуальной и имеется высокая распространенность, т.е. «пояс талассемии» – это страны Средиземноморья (Турция, Греция, Кипр и др.), Юго-Восточной Азии (Индонезия, Китай, Тайланд и др.), а также Азербайджан и Узбекистан. Изучаются молекулярно–генетические механизмы возникновения талассемии, особенности мутации гена в разных странах;

Ведется ряд научных исследований для достижения высокой эффективности диагностики и лечения талассемии в выше указанных странах, больших успехов в пренатальной диагностике талассемии достигнуты в Турции, где за последние 10 лет резко сократилось число рождений детей с талассемией, высоких результатов, а пересадке костного мозга достигли Израиль, Индия. В Азербайджане проведенные национальные исследования по частоте талассемии среди населения, показали высокую частоту носительства гена талассемии. Имеются единичные работы по изучению эпидемиологии гемолитических анемий, проведенные в 70-х годах прошлого столетия (Бахрамов С.М., Фарманкулов Х.К., Махмудова К.К., Салиев М.А. и др.), однако, в те годы не определялись молекулярно–генетические аспекты диагностики, не проводилась хелаторная терапия и не изучались показатели ферритина и иммунологического статуса.

Анализируя публикации современных научных исследователей можно сделать вывод, что не существует однозначного мнения об эффективности хелаторной терапии, о диагностике гемосидероза, о взаимосвязи показателей гемосидероза, хелаторной терапии с показателями иммунитета. И, хотя

имеется научное утверждение, что нормальное кроветворение обеспечивается балансом стимулирующих и подавляющих гемопоэз цитокинов, до настоящего времени не изучались иммунологические аспекты у пациентов с β -талассемией, получающих хелаторную терапию.

Также в нашей Республике ранее не проводилась хелаторная терапия среди больных талассемией, не изучали такие проблемы, как вопросы клинико– гематологического статуса больных с β - талассемией, исследования основных показателей перегрузки железом и эффективность хелаторной терапии, не оценен иммунный статус больных β -талассемией на основе изучения клеточного и гуморального иммунитета, не уточнены вопросы взаимосвязи иммунного статуса с показателями гемосидероза и хелаторной терапии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательского плана ТМА. Прикладная НИР № 011800229. «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2019-2021 гг.)

Цель исследования: Изучить клинико–гематологические и иммунологические особенности у пациентов с β -талассемией, получающих хелаторную терапию, оценить взаимосвязь иммунного статуса с перегрузкой железом.

Задачи исследования:

охарактеризовать клинико–гематологические и биохимические особенности у больных с β - талассемией;

изучить уровень ферритина у больных с β - талассемией в зависимости от возраста и оценить эффективность хелаторной терапии в зависимости от длительности приема препарата;

выявить изменения в состоянии клеточного, гуморального и цитокинового статуса у больных с β - талассемией;

показать взаимосвязь изученных параметров иммунной системы с уровнем ферритина;

на основании результатов проведенных исследований разработать алгоритм ведения и тактики лечения больных с β - талассемией.

Объект исследования 200 больных, в возрасте от 1 года до 27 лет, находящихся на «Д» учете в поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ).

Предметом исследования явилась периферическая венозная кровь.

Методы исследования: Для решения поставленных задач использованы следующие методы: общеклинические, биохимические, иммунологические методы. Клинико-лабораторные методы (общий анализ крови, С-реактивный белок, ферритин, лактоферрин), иммунологические (определение количества лимфоцитов (CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-), уровень IgA, IgG, IgM и цитокинов (IL6, IL18) определяли методом ИФА), статистические методы.

Научная новизна исследования: впервые у больных с β -талассемией показан дефицит уровня Т-лимфоцитов и дисбаланс его субпопуляционного состава (число CD4+-клеток снижено, CD8+ - повышено) и выявлено, что уровень показателя врожденного иммунитета –CD16+ клеток у больных с β -талассемией повышен;

впервые показано, что уровень интерлейкина-18 у больных с β -талассемией резко (в 8,7 раза) повышен;

впервые выявлено, что дисбаланс уровня белков острой фазы взаимосвязан с уровнем ферритина. Чем выше уровень ферритина и С-реактивного белка, тем ниже уровень лактоферрина;

впервые выявлено, что длительный прием хелаторной терапии положительно сказывается на параметры изученных показателей иммунной системы.

Практические результаты исследования:

основными клинико – лабораторными показателями гемосидероза при талассемии являются показатели ферритина, которые внедрены на уровне каждого региона с целью ранней диагностики, лечения и профилактики перегрузки железом;

оценена эффективность хелаторной терапии препаратом «Деферазирокс» показала необходимость раннего проведения ее в дошкольном возрасте, когда перегрузка организма железом не перешла необратимую стадию;

включение в стандарты диагностики и лечения больных талассемией показателей иммунного статуса и иммунокорректирующей терапии снизит показатели общей заболеваемости, снизит риск осложнений от инфекций, что в свою очередь позволит снизить риск летальных исходов, инвалидности, госпитализации и повысить качество жизни.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждена адекватными клиническими, биохимическими, иммунологическими методами исследованиями, современными методами статистического анализа и обоснована достаточным числом обследованных пациентов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что выявлены взаимосвязи между показателями иммунного статуса и показателями гемосидероза и эффективностью хелаторной терапии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что доказана и обоснована необходимость медико-генетической консультации на уровне первичного звена, с целью выявления родственных браков, и ранней диагностики талассемии. Доказана необходимость исследования иммунного статуса, а именно клеточного звена (CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+), и гуморального звена иммунитета (IgM, IgG, IL6, IL18, лактоферрин).

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных результатов при изучении различных методов диагностики и дифференцированных методов терапии у гематологических больных в Узбекистане :

утверждены методические рекомендации для гематологов и врачей общей практики «Способы определения иммунного статуса у больных β -талассемией, получающих хелаторную терапию» и «Лечебно –диагностический алгоритм для больных с β -талассемией получающих хелаторную терапию» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/104 от 19 марта 2021 года) Полученные результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение Бухарской и Кашкадарьинской областной многопрофильной детской больницы (Заключение Министерства здравоохранения №08-09/7636 от 6 июля 2021 года). Разработанные методы диагностики способствуют снижению показателей гемосидероза и показателей общей заболеваемости, снижению риска летальных исходов, а также сокращению сроков госпитализации, с экономической выгодой государственных бюджетных средств.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 22 научных работ, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 4 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложена на 110 страницах, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы. Этиология, патогенез, диагностика и лечение больных с β -талассемией»** приведен обзор литературы, изложены этиология, эпидемиология и механизмы развития талассемии, освещена роль иммунной системы в патогенезе β -талассемии, при перегрузке железом, современные методы диагностики и принципы лечения. Определены вопросы требующие детального изучения. Завершает главу резюме с обоснованием необходимости проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации под названием **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования»** дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В основу данной диссертационной работы положено

изучение клинико– гематологического статуса больных, исследования основных показателей перегрузки железом (ферритина), оценка эффективности хелаторной терапии, оценка иммунного статуса (клеточного и гуморального иммунитета) больных, изучение взаимосвязи иммунного статуса с показателями перегрузки организма железом (ферритина) и продолжительностью хелаторной терапии.

Клиническое обследование больных включало: подробный специализированный сбор анамнеза с детализацией жалоб, наличием подобных жалоб в анамнезе у близких родственников. Общий клинический осмотр пациента: общее состояние пациента и медико-генетической консультации (анемия на первом году жизни, требующая регулярных гемотрансфузий донорской крови, наличие родственных браков, проживание в эндемической зоне и другие), показателей клинической картины (монголоидный тип лица, «башенный череп», гепатоспленомегалия, иктеричность кожи и слизистых и др.), общего анализа крови, ретикулоцитов, морфология эритроцитов наличие «мишеневидных эритроцитов», осмотической резистентности эритроцитов, фетального гемоглобина, биохимических показателей крови (повышение непрямого билирубина, повышение сывороточного ферритина). Анализ амбулаторных карт 200 больных состоящих на диспансерном учёте в поликлинике РСНПМЦГ, с диагнозом β-талассемия за период 2015-2020 гг.

На диспансерном учете в поликлинике состояли больные со всех областей Республики Узбекистан, Республики Каракалпакстан и города Ташкента, так как первичный диагноз талассемии выставлялся непосредственно в данной поликлинике, и приезжали ежеквартально в поликлинику для бесплатного получения препарата Деферазирокс для хелаторной терапии. Наибольшее число пациентов фиксируется из Сурхандарьинской области, почти 22,5% от общего числа пациентов, больные из Самаркандской, Бухарской, Кашкадарьинской области составляют от 11% до 15 %, наименьшее число больных имеется в Приаралье и Ферганской долине 1-5%. (таблица 1)

Таблица 1

Характеристика целевых групп в зависимости от возраста

№	Регионы	Возрастные группы					Всего n=200 Абс/%
		1-3 г n=15 Абс/%	4-7 лет, n=67 Абс/%	8-12 лет, n=74 Абс/%	13 -16, n=28 Абс/%	17-27, n=16 Абс/%	
1	Андижан		1/1,5	2/2,7			3/1,5
2	Бухара	1/6,7	8/11,9	12/16,2	4/14,3	3/18,7	28/14,0
3	Джиззак	1/6,7	3/4,5	2/2,7	1/3,6	4/25,0	11/5,5
4	Кашкадарья	3/20	9/13,4	8/10,8	8/28,6	3/18,7	31/15,5
5	Навои	1/6,7	1/1,5	2/2,7	2/7,1		6/3,0
6	ККР			2/2,7			2/1,0
7	Наманган	1/6,7	1/1,5	2/2,7	2/7,1		6/3,0
8	Самарканд	2/1,0	9/13,4	7/9,4	2/7,1	2/12,5	22/11,0
9	Сирдарья		1/1,5	2/2,7			3/1,5
10	Сурхандарья	3/20	17/25,0	21/28,3	2/7,1	2/12,5	45/22,5

11	Таш обл	3/20	5/7,5	3/4,05	1/3,6		12/6,0
12	Ташкент		3/4,5	8/10,8	4/14,3		15/7,5
13	Фергана		6/8,9	2/2,7	1/3,6	1/6,25	10/5,0
14	Хорезм		3/4,5	1/1,3	1/3,6	1/6,25	6/3,0

При проведении анализа выявляемости талассемии среди детей в раннем возрасте, отмечено, что в основном диагностика болезни начинается в возрасте 3-х лет, в 2- 3 года диагностировано всего 0,02%, в возрасте 1 года не диагностировано ни одного случая. Это ещё раз подчеркивает необходимость широкого применения молекулярно генетических исследований (рисунок 1)

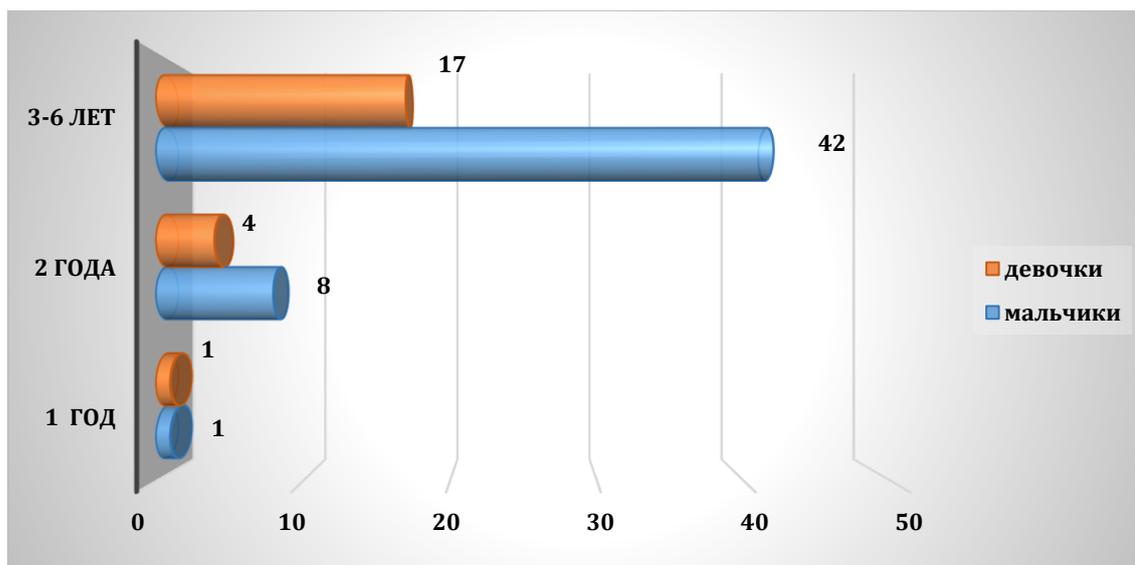


Рисунок 1. Выявляемость больных β – талассемией

Гемотрансфузии больные получали в РСНПМЦГ или по месту жительства в гематологических отделениях областных многопрофильных медицинских центров. У каждого больного индивидуальная частота гемотрансфузий от 1-2 раза в месяц до 1-2 раза в квартал.

Среди обследуемых 200 пациентов 15,5% получали хелаторную терапию менее 1 года, остальные 84,5% получали хелаторную терапию от 1 года до 5 лет. Чем больше масса тела и показатели ферритина, тем больше доза препарата, который назначался из расчёта 20-30 мг/кг веса. При показателях ферритина 500 мг и ниже хелаторная терапия противопоказана, во избежание истощения запасов железа в организме. Также хелаторная не проводится у детей до 2х лет, т.к. у них не проведены клинические испытания.

После окончания периода исследования полученные данные заносились в таблицы редактора Excel для проведения статистической обработки. Построение диагностической модели было произведено на основе учета информативности показателей. Модель строилась в виде линейного алгебраического уравнения при помощи метода наименьших квадратов. Статистическая обработка клинического материала произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0»

В третьей главе диссертации «Исследования клинико-гематологического статуса и оценка эффективности хелаторной терапии у больных β -талассемией» изучены ретроспективные данные 200 амбулаторных карт за период 2015-2020 гг. и определены возрастно-половые и демографические особенности β -талассемий в Узбекистане.

Согласно полученным данным в Узбекистане, где имеется всего 14 регионов, ежегодно вновь регистрируется около 10-15 новых случаев талассемии. Как было указано ранее, Узбекистан по географическому положению входит в «пояс талассемии», наиболее близко расположены к этому поясу Сурхандарьинская, Кашкадарьинская, Самаркандская и Бухарская области, поэтому именно в этих регионах нами выявлено наибольшее число больных талассемией. Кроме этого, на частоту талассемии влияют родственные браки, результаты этих исследований показаны ниже (рисунок 2).

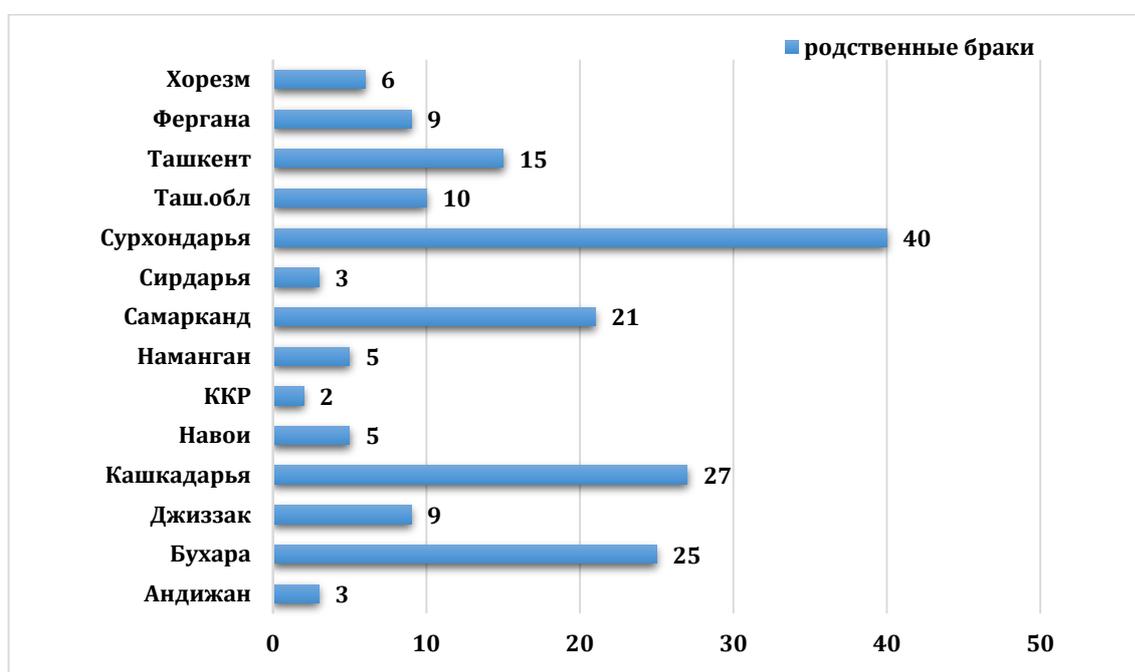


Рисунок 2. Количество родственных браков по регионам Республики.

Родственные браки широко распространены в нашей стране, изучение этого вопроса среди больных талассемией имеет научное и практическое значение, т.к. талассемия относится к наследственным заболеваниям.

Установлено, что у 90% больных талассемией в Узбекистане в анамнезе имеются родственные браки, а именно: родственные браки среди родителей выявлены у 34% пациентов, родственные браки среди дедушек и бабушек больных — у 12%, родственные браки среди более дальних родственников у 44%, не выявлено родственных браков всего у 10%. (рисунок 3)

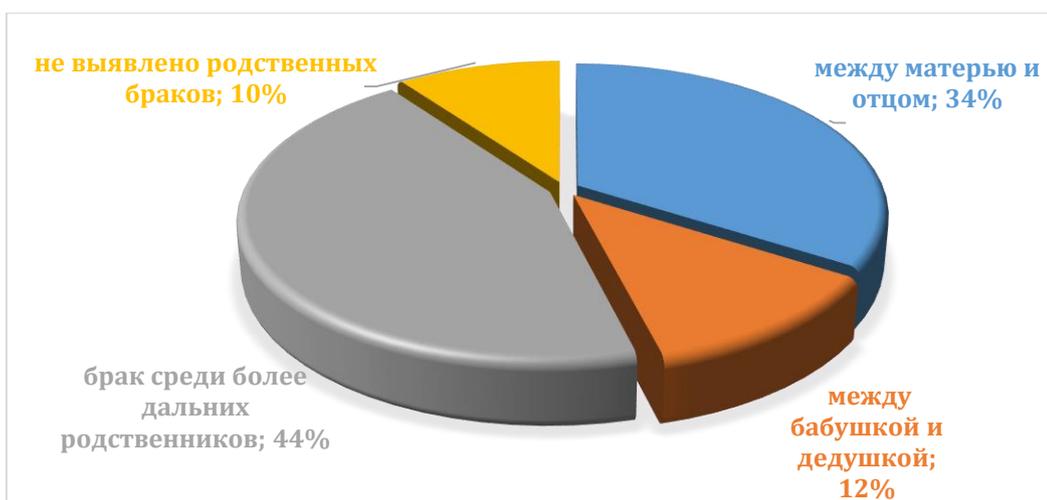


Рисунок 3. Родственные браки

В Сурхандарьинской, Кашкадарьинской, Самаркандской и Бухарской областях отмечена наиболее высокая распространенность родственных браков, наименьшее число выявлено в Приаралье, Сырдарье, Андижане, Намангане. Таким образом, наиболее высокий риск рождения детей с талассемией имеется именно в тех регионах, которые входят в “пояс талассемии” и в тех где, высокая встречаемость родственных браков, к таким регионам относятся Сурхандарьинская, Кашкадарьинская, Самаркандская и Бухарская области.

Поскольку пренатальная диагностика в Узбекистане не была налажена, наблюдается тенденция повторного рождения больных детей в семьях. На основании медико – генетической консультации семей, нами было изучено число больных детей в каждой семье, данные представлены ниже (рисунок 4).

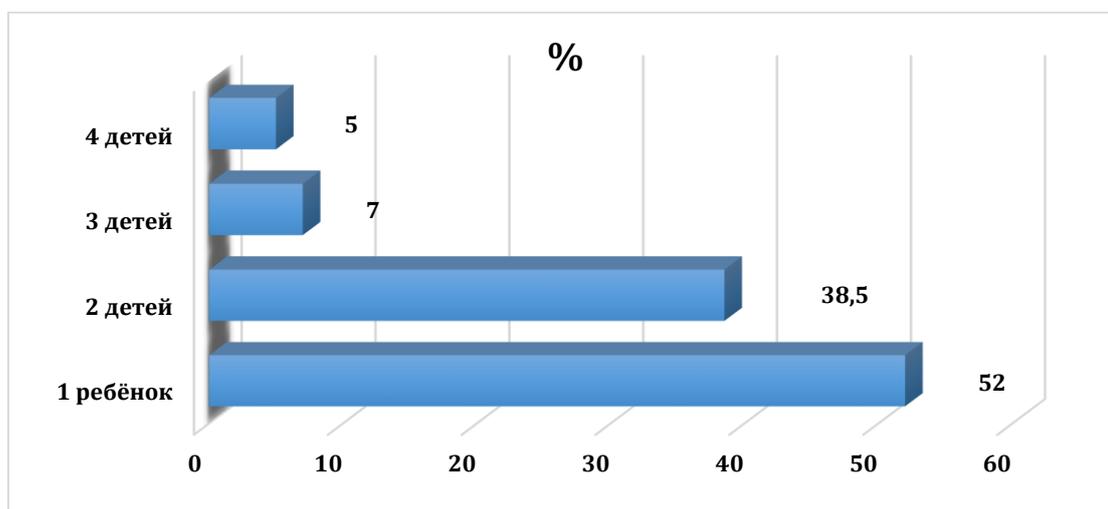


Рисунок 4. Показатель количества больных детей в семье.

В результате исследований установлено, что при наличии родственных браков в семье рождаются по 2-3 и более больных детей, в семьях где нет родственных связей, в основном имеется один больной ребенок. Следовательно, родственные браки повышают риск рождения больных детей. Установлено, что самое большее число больных детей имеется в семьях, где родственные браки созданы между дальними родственниками (рисунок 5).

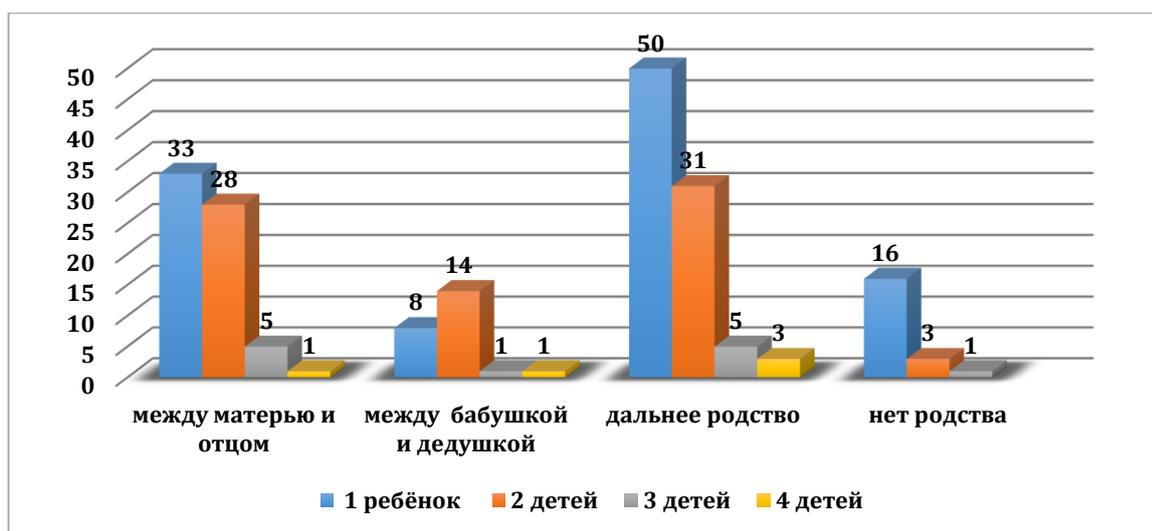


Рисунок 5. Степень родства и количество больных детей в семье

Такая ситуация свидетельствует о крайней необходимости пренатальной диагностики в нашей Республике, наибольшего внимания требуют именно эти регионы, особенно в плане предупреждения родственных браков.

Нами изучено количество гемотрансфузий полученных каждым пациентом на протяжении всей жизни, ежегодная и ежедневная нагрузка организма железом в зависимости от возраста, данные представлены ниже (таблица 2)

Таблица 2

Всего количество полученных трансфузий в зависимости от возраста больного

№	Возраст	Количество гемотрансфузий за год (литр)	Объём чистых эритроцитов	Ежегодная нагрузка железа (в гр)	Ежедневная нагрузка железа (в мг)
1	дошкольники	2,11±0,26	2-4 тыс	2,3-4,6	4,7-9,5
2	школьники	2,28±0,40	3,5-7 тыс	4,1-8,2	11,1-22,2
3	подростки	3,15±1,65	5-10 тыс	5,8-11,6	15,9-31,8
4	взрослые	4,62±0,94	6,5-13 тыс	7,5-15,1	20,6-41,5

Результаты исследований показали, что за год пациенты получают от 2,11±0,26 до 4,26±0,94 литров эр массы, причем объем эр массы возрастает в соответствии с возрастом. Объем чистых эритроцитов составляет при этом от 2 до 13 тысяч, которые постепенно будут разрушаться, т.е. будет наблюдаться их гемолиз, который обуславливает нагрузку организма железом. Кроме гемолиза собственных эритроцитов, гемолиз донорских эритроцитов значительно усугубляет состояние пациента. Ежегодная нагрузка железом у наших пациентов составила 2,3 – 15,1 гр, ежедневная нагрузка 4,7 – 41,5 мг. По сравнению с нормой (1-3 мг в сутки) нагрузка железом у наших пациентов повышена в сотни и тысячи раз. Именно перегрузка организма железом обуславливает необходимость хелаторной терапии, которая направлена на удаление излишков железа из организма больного. По нашим данным самый большой риск перегрузки организма железом наблюдается у подростков и взрослых, что

обуславливает развитие гемосидероза и нарушение функций внутренних органов. Следовательно, в этом возрасте больных талассемией необходимо всесторонне обследовать, а именно провести анализы АЛТ, АСТ, тимоловую пробу, креатинин, мочевину, ЭКГ, МРТ гипофиза, УЗИ половых органов и др.

Нами изучены показатели ферритина у 200 больных талассемией в возрастном аспекте до хелаторной терапии. Результаты исследований показали, что по сравнению с нормой (10 – 120 нг/мл) показатели ферритина достоверно выше во всех возрастных группах и превышают норму в десятки раз. Наиболее высокие показатели ферритина отмечены у детей раннего возраста и взрослых - $2102,4 \pm 262,8$ нг/мл и $2039,4 \pm 254,9$ нг/мл соответственно, наименьшие у дошкольников $1540,52 \pm 192,5$ нг/мл.

Таким образом, хелаторная терапия позволяет предупредить прогрессирование гемосидероза независимо от возраста и пола. Для достижения показателей ферритина до нормы необходимо проводить хелаторную терапию с раннего возраста, в течение многих лет. При отсутствии хелаторной терапии показатели ферритина могут достигать показателей свыше 10.000 нг/мл

В результате исследований был разработан алгоритм обследования и диагностики пациентов с β -талассемией (рисунок 9).

В четвертой главе «**Изучение иммунологических показателей у больных β -талассемией, получающих хелаторную терапию**» представлены результаты исследований, которые подразумевают решение основных задач научной работы.

Результаты исследований указывают, что самая высокая заболеваемость отмечена среди дошкольников и школьников, менее всего заболеваемость отмечена среди взрослых. Из всех изученных инфекций у детей раннего возраста наиболее часто встречается бронхопневмония и ОКЗ, среди школьников ангина, ОКЗ, ОРВИ, среди школьников ОКЗ, ангина, ОРЗ, ОРВИ. Подростки и взрослые более всего подвержены таким инфекциям как ОРВИ, ОКЗ, ангина. Во всех возрастных группах наиболее часто наблюдается заболеваемость ОКЗ, на втором месте ОРВИ, затем ОРЗ (рисунок 6)

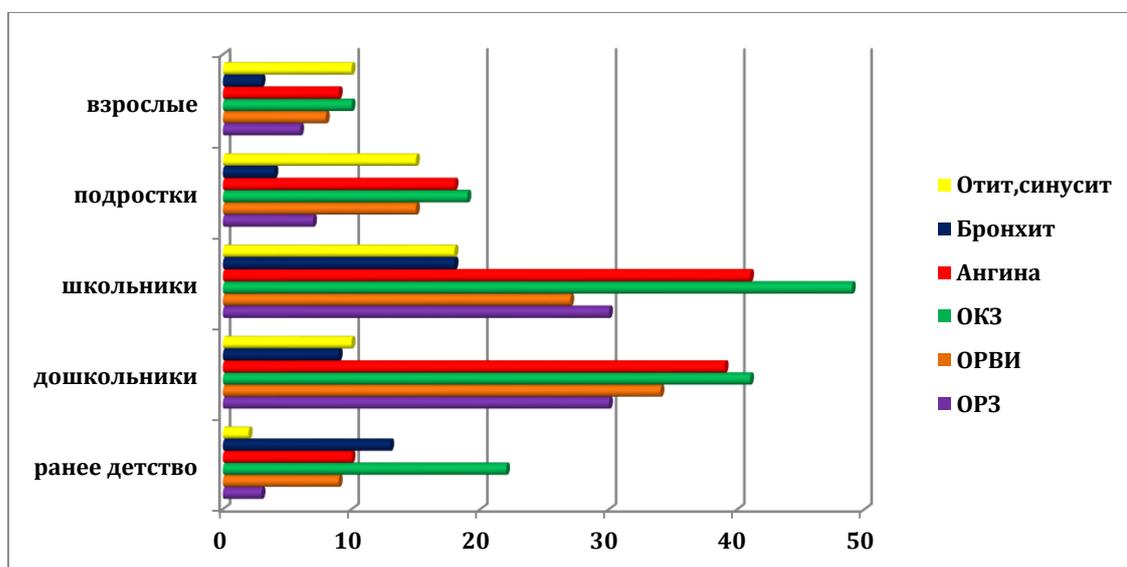


Рисунок 6. Показатель заболеваемости по возрастам

Нами установлено, что уже в первый год хелаторной терапии наблюдается достоверное снижение показателей заболеваемости, показатели заболеваемости на 5 году хелаторной терапии были почти в 2 раза ниже, разница достоверна (рисунок 7).

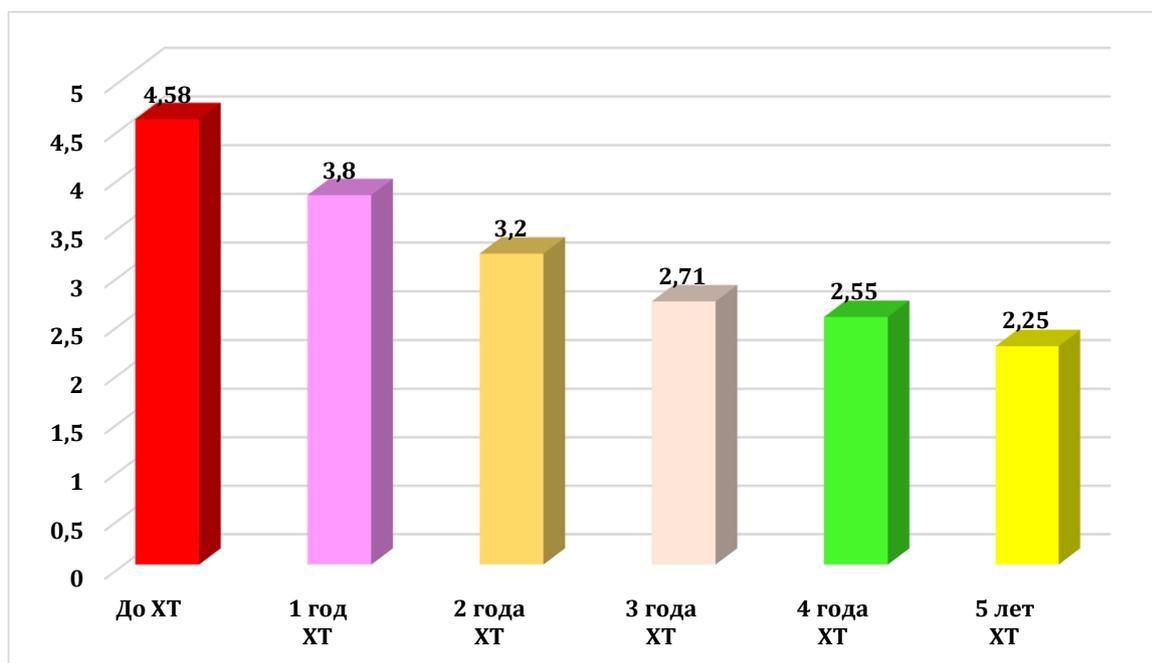


Рисунок 7. Сравнительная оценка общей заболеваемости у больных талассемией до и в процессе хелаторной терапии

Как указывают данные исследования клеточного иммунитета, выявлена достоверная разница во всех показателях CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+- в зависимости от показателей ферритина. Особенно высокая разница выявлена в показателях CD3+-, CD4+ - при повышении ферритина 2000 нг/мл и выше эти показатели повысились почти вдвое (рисунок 8).

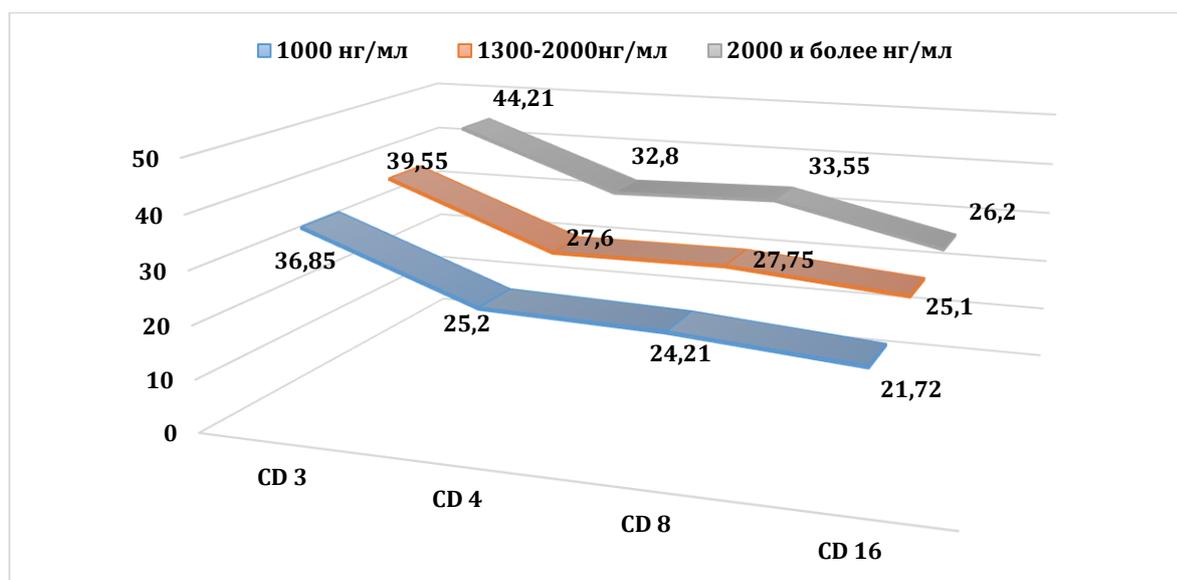


Рисунок 8. Показатели клеточного иммунитета в зависимости от ферритина

Как указывают данные исследования, выявлена достоверная разница во всех показателях CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺- в зависимости от показателей ферритина. Особенно высокая разница выявлена в показателях CD3⁺-, CD4⁺- при повышении ферритина в 2000 нг/мл и выше, эти показатели снижены CD3⁺- в 1,4, CD4⁺- в 1,3 раза, а показатели CD 8⁺- в 1,5, CD16⁺- в 1,2 раз выше контрольной группы. Установлена, взаимосвязь между показателями сывороточного ферритина и CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺ клеток, по мере уменьшения показателей ферритина отмечается изменение со стороны клеточного звена иммунитета.

Таблица 3

Показатели иммуноглобулинов в зависимости от срока получения ХТ

Показатели	Ig A (1,48±0,05 г/л)	Ig M (1,26±0,04 г/л)	Ig G (11,2±0,41 г/л)
До ХТ	0,98±0,08	1,75±0,14	18,28±1,27
ХТ 1 год	1,01±0,09	1,61±0,39	17,16±1,73
ХТ 2 года	1,06±0,07	1,57±0,21	16,56±2,22
ХТ 3 года	1,13±0,11	1,42±0,13	15,21±2,21
ХТ 4 года	1,39±0,17	1,31±0,15	15,01±2,52
ХТ 5 лет	1,41±0,13	1,29±0,28	12,98±1,54

При изучении иммуноглобулинов выявлено что, уровень Ig A ниже уровня контрольной группы, а уровень IgG и Ig M повышены в сравнении с контрольной группой. Результаты исследований гуморального иммунитета, а именно иммуноглобулинов показали, что наблюдается повышение IgA, а в показателях IgM и IgG наблюдается тенденция к снижению, от начальных высоких значений в зависимости от длительности хелаторной терапии.

Таблица 4

Сравнительная характеристика цитокинов

№	Показатели	Контроль (n=20)	Больные ТА (n=74)	p < 0,05
1	ИЛ 6 (пг/мл)	19,9±2,0	57,96±2,35*	0,001
2	ИЛ 18 (пг/мл)	68,6±3,7	595,73±43,28	0,001

При изучении цитокинов было выявлено, что уровень ИЛ-6 повышен почти в 3,5 раза у больных детей. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-18 также был резко повышен в 8,7 раз. ИЛ-18 это плеiotропный провоспалительный цитокин, который непосредственно стимулирует продукцию IFN γ , TNF α , ИЛ-1, ИЛ-2, а также продукцию факторов апоптоза и молекул адгезии, повышает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, увеличивает литическую активность НК-клеток. Важной ролью ИЛ-18 является активное участие в формировании клеточного и гуморального иммунитета (таблица 4).

Таблица 5

Показатели интерлейкинов 6 и 18, в зависимости от длительности ХТ

№	Сроки ХТ	IL6 (19,9 ± 2,0 пг/мл)	IL 18 (68,6 ± 3,7 пг/мл)
1	До ХТ	77,50±7,99	797,56±87,99
2	1 год ХТ	57,22±7,57	709,8±90,54
3	2 года ХТ	56,76±5,73	668.60±95,34
4	3 года ХТ	53,01±5,43	651,5±104,67
5	4 года ХТ	50,16±6,60	542,97±85,90
6	5 лет ХТ	47,92±3,29	404,81±63,87

Длительное применение хелаторной терапии способствует улучшению динамики изученных параметров.

Таблица 6

Показатели белков острой фазы воспаления

№	Показатели	Контроль (n=20)	Больные ТА (n=74)	p < 0,05
1	Lactoferrin (нг/мл)	890±21,8	211,42±9,63*	0,001
2	CRP (нг/мл)	3,8±0,1	15,33±0,17*	0,001

В группе больных β-талассемией детей уровень С-реактивного белка (СРБ) был в 4 раза выше значений контрольной группы. А уровень лактоферрина у больных детей был снижен в 4,2 раза по сравнению с данными контрольной группы. При сравнении показателей С-реактивного белка у больных β-талассемией в зависимости от длительности ХТ, показывают увеличение показателей до, и незначительное снижение после применения ХТ, что указывает, на положительное влияние ХТ на показатели С-реактивного белка, у наших больных. Выявлены низкие показатели уровня лактоферрина до хелаторной терапии, а после применения хелаторной терапии результаты показали значительное повышение уровня лактоферрина.

Полученные результаты позволяют полагать, что сниженный уровень сывороточного лактоферрина прямо отражает степень выраженности деструктивных процессов во внутренних органах, активности воспаления, выраженности эндогенной интоксикации на фоне иммунной недостаточности и нарушений процессов гомеостаза.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что для талассемии характерно резкое повышение ферритина, С-реактивного белка и снижение уровня лактоферрина. В состоянии иммунной системы при талассемии наблюдается снижение общего пула Т-лимфоцитов и Т-хелперов. При этом уровень Т-супрессоров и Т-киллеров повышен. В системе цитокинов выявлено повышение уровня IL-6 и IL-18.

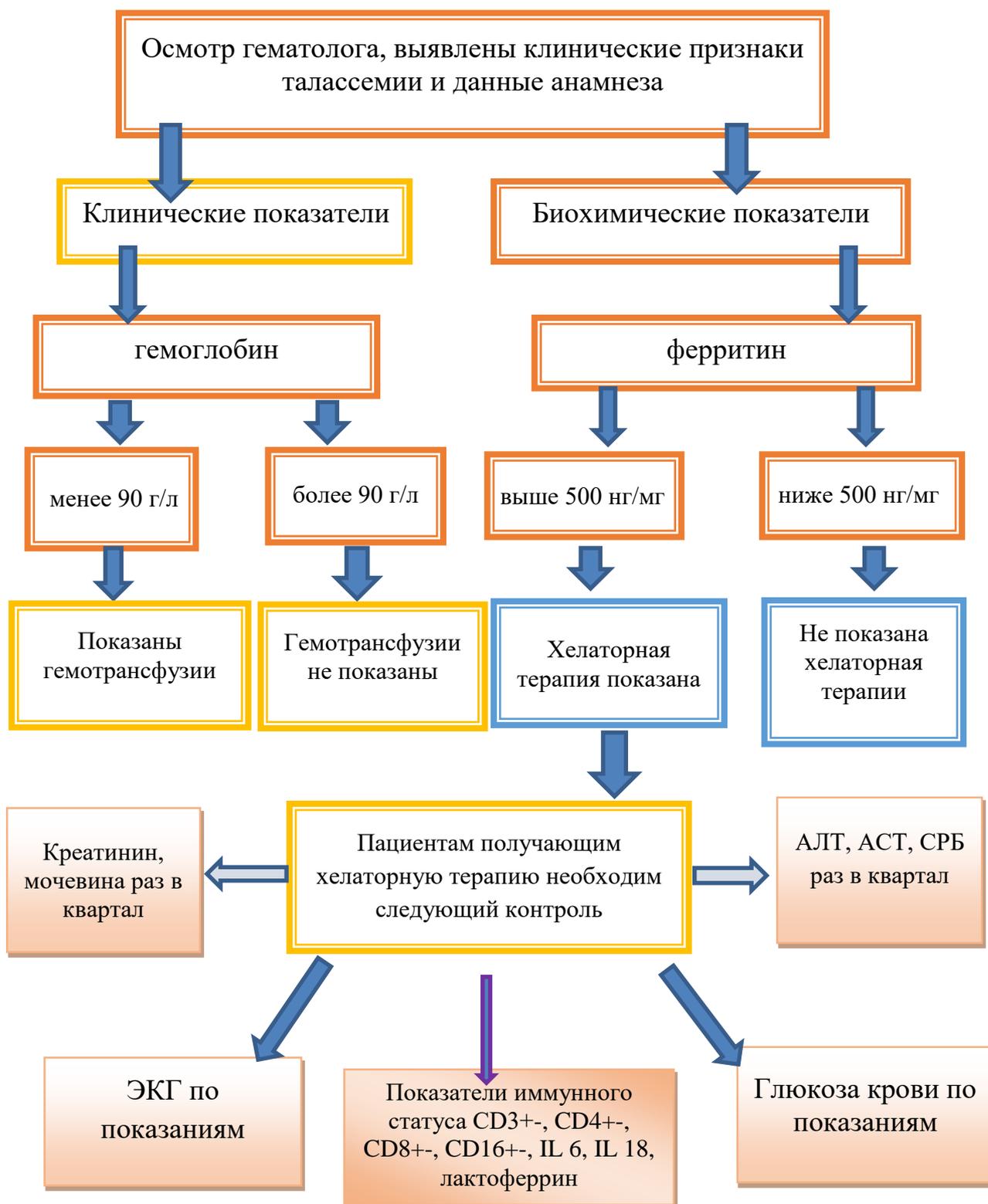


Рисунок 9. Алгоритм ранней диагностики талассемии и гемосидероза на уровне первичного звена здравоохранения с целью проведения своевременной хелаторной терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации (PhD) доктора философии по медицинским наукам на тему: «Изучение клинико-иммунологических аспектов у пациентов с β -талассемией получающих хелаторную терапию» представлены следующие **выводы**:

1. В Узбекистане выявляемость β -талассемии от общего числа больных (200) составляет от 1% в Республике Каракалпакстан, до 22,5%-в Сурхандарьинской области. У 90% больных талассемией в анамнезе имеются родственные браки.
2. Хелаторная терапия положительно влияет на некоторые параметры качества жизни больных талассемией, также хелаторная терапия позволяет достоверно снизить показатели общей заболеваемости у больных талассемией, показатели заболеваемости на 5 году хелаторной терапии были почти в 2 раза ниже, чем до хелаторной терапии.
3. Для β -талассемии характерно снижение уровня CD3+- и CD4+-клеток и повышение CD8+-и CD16+-клеток. При этом уровень IgA снижен, IgG и IgM-повышен. Наблюдается дисрегуляция факторов белков острой фазы – С-реактивный белок и лактоферрин. Для β -талассемии характерно резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов – уровень IL-6 повышен в 2,9 раза, а уровень IL-18 – в 8,7 раза.
4. Применение хелаторной терапии способствует положительной динамике изученных параметров- чем ниже становится уровень ферритина, тем выше уровень лактоферрина, CD3+,CD4+, IgA и снижается уровень IL-6, IL-18, С-реактивный белок.
5. Разработанный алгоритм способствует ранней диагностике β -талассемии и гемосидероза, что дает возможность своевременному проведению хелаторной терапии.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RAKHMANOVA UMIDA ULUGBEKOVNA

**STUDY OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS IN PATENTS
WITH β -THALASSEMIA RECEIVING CHELATOR THERAPY**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

14.00.36 – Allergology and immunology

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2021.1.PhD/Tib712.

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent medical academy.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific advisers:

Suleimanova Dilora Nagalovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shamsutdinova Maksuda Ilyasovna
Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Mahmudova Aziza Djumanovna
Doctor of Medical Sciences

Musahodjayeva Diloram Abdullaevna
Doctor of Biological Sciences, Professor

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2021 y.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2021 y.)

A.G. Gadaev

Chairman of the One-time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Docent

A.A. Kayumov

Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the research work is to study the clinical, hematological, immunological aspects in patients with β -thalassemia receiving chelation therapy, to assess the relationship between the immune status and iron overload.

The object of the scientific research was 200 patients with β -thalassemia. According to the results of clinical and laboratory studies, the main group included 200 patients aged from 1 to 27 years, who are registered at the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time in patients with beta-thalassemia, a deficiency of the level of T-lymphocytes and an imbalance of its subpopulation composition was shown (the number of CD4+ cells was reduced, CD8+ cells were increased) and it was revealed that the level of the indicator of innate immunity-CD16+ cells in patients with beta-thalassemia was increased;

for the first time, it was shown that the level of interleukin-18 in patients with β -thalassemia was sharply (8.7 times) increased;

for the first time, it was revealed that the imbalance in the level of acute phase proteins is interrelated with the level of ferritin. The higher the level of ferritin and C-reactive protein, the lower the level of lactoferrin;

for the first time, it was revealed that long-term chelation therapy has a positive effect on the parameters of the studied indicators of the immune system.

Implementation of the research results. The scientific results of the application of various diagnostic methods and differentiated methods of therapy in hematological patients in Uzbekistan have been introduced into the practical health care of the republic, based on:

Methodical recommendations for hematologists and general practitioners "Methods for determining the immune status in patients with β -thalassemia receiving chelation therapy" and "Therapeutic and diagnostic algorithm for patients with β -thalassemia receiving chelation therapy" (Conclusion No. 8n-d/ 104 dated 19.03. 2021 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

The results of the study were implemented in the practical healthcare of the Bukhara and Kashkadarya regional Multidisciplinary Children's Hospital (Conclusion of the Ministry of Health No. 08-09/7636 dated of July 6, 2021). The developed diagnostic methods help to reduce the indicators of hemosiderosis and indicators of general morbidity, reduce the risk of fatal outcomes, as well as reduce the time of hospitalization, with the economic benefit of state budget funds.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Шамсутдинова М.И., Болтаева Ф.Г. Роль значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. // Инфекция, иммунитет и фармакология № 2. - 2020. - С.135-138. (14.00.00; №15)

2. Рахманова У.У. Связь показателей гуморального иммунитета и сывороточного ферритина у больных β -талассемией. // Вестник ТМА. – №2. – 2020. – С. 152-155. (14.00.00; № 13)

3. Рахманова У.У. Медико-генетическая консультация больных талассемией в Узбекистане. // Инфекция, иммунитет и фармакология № 4. - 2020. - С.106-111. (14.00.00; №15)

4. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Машарипова И.Ю., Болтаева Ф.Г. Значение и роль клеточного и гуморального иммунитета при талассемии. // Теоретическая и клиническая медицина. – №2. – 2020г. – С. 126-128. (14.00.00; №3)

5. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Юсупова И.А. Взаимосвязь интерлейкина 2 и 6 с показателями общей заболеваемости у больных с β -талассемией. // Медицинские новости. –2020. – №7(310). – С.86-88 (14.00.00; № 82)

6. Rakhmanova U.U., Yusupova I.A., Bobojonova Sh.D., Rustamova N.X. Diagnostic and predictive significance of immunological disorders in β -thalassemia // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021, 11(1): – P.22-24. DOI: 10.5923/j.ajmms.20190906.01 (14.00.00; №2)

7. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Шамсутдинова М.И., Маматкулова Д.Ф., Давлатова Г.Н. Изучение показателей ферритина, интерлейкина 2 и 6 в сыворотке крови у больных талассемией. // Вестник науки и образования. Москва. - 2020. - №1 (79). - С.48-51. ISSN2541-7851

II бўлим (II часть; II part)

8. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Шамсутдинова М.И. Способы определения иммунного статуса у больных β -талассемией, получающих хелаторную терапии. // Методические рекомендации. г.Ташкент, 2021 г. - 40с.

9. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Шамсутдинова М.И. Лечебно – диагностический алгоритм для больных с β -талассемией получающих хелаторную терапию. // Методические рекомендации. г.Ташкент, 2021 г. - 40с.

10. Рахманова У.У., Шамсутдинова М.И., Сулейманова Д.Н. Изучение состояния иммунного статуса при талассемии «Молодые учёные –медицине»

Материалы XIX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. Владикавказ. 2020г. – С. 257-260.

11. Rakhmanova U.U., Suleymanova D.N., Shamsutdinova M.I., Masharipova I.Yu., Ishchanova N.H. The study of the relationship of indicators of immune status and serum ferritin in patients with thalassemia. «International journal of psychosocial rehabilitation» London, United Kingdom. – Vol.24, Issue 09. –2020. – p.423-426. ISSN: 1475-7192

12. Rakhmanova U.U., Suleymanova D.N., Shamsutdinova M.I. Study of the connection of ferritin and interleukins in patient with thalassemia. Materials of the XVI international scientific and practical conference Cutting-Edge Science-2020. Volume 9. Anglia. ISSN 2312-2773.

13. Rakhmanova U.U. Features of the cellular status of immunity in patients with beta-thalassemia. Materials of the international scientific and practical conference. «Science problem and solution». -2020. Germany.

14. Rakhmanova U.U., Shamsutdinova M.I. Aspects of klinico-immunologik of data at a β -thalassemia. Сборник научных трудов. Ургенч. - 2019. - С. 121.

15. Rakhmanova U.U. State of the immune status at thalassemia. Сборник научных трудов. Фергана. - 2020. - С. 34-35.

16. Рахманова У.У. Взаимосвязь показателей гуморального иммунитета, С-реактивного белка и сывороточного ферритина у больных β -талассемией. «Профилактик тиббиётда юкори инновацион технологияларни куллаш» республика илмий-амалий анжумани. Андижон. - 2020. - С.1030.

17. Рахманова У.У. Оценка клинико-иммунологических показателей у пациентов с талассемией. Сборник научных трудов. «Наука, образование, инновации: апробация результатов исследований» Башкортостан. -2020. – С.795-803.

18. Рахманова У.У. Бета - талассемия и лактоферрин. Сборник научных трудов. «Вопросы современной науки: новые достижения» Болгария. -2020. – С.148-151.

19. Рахманова У.У. Изучение выявляемости больных талассемией в некоторых регионах Узбекистана. Сборник научных трудов. «Инновационное развитие и потенциал современной науки» Прага. - 2020, – С.287-291.

20. Рахманова У.У. β -thalassemia. Relationship of humoral immunity and serum ferritin. Сборник научных трудов. «Вопросы современных научных исследований» Молдова. - 2020. – С. 167-170.

21. Рахманова У.У., Шамсутдинова М.И. Изучение клинико-биохимических данных при гемолитической анемии в зоне Южного Приаралья.Сборник научных трудов. Ургенч. - 2019. - С. 112-113.

22. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Шамсутдинова М.И. «Программа для диагностики гемосидероза и иммунодефицитного состояния у больных талассемией» Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. DGU № 09074

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 13 августа 2021 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1121-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru