

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДАВРОНОВА ГУЛРУХ БАХТИЁРОВА

**ОРТТИРИЛГАН НЕЙРОСЕНСОР ҚАТТИҚҚУЛОҚЛИКНИНГ
ТАШХИСЛАШ УСУЛЛАРИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДАВО ВА
ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

САМАРҚАНД – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Давронова Гулрух Бахтиёровна

Орттирилган нейросенсор қаттиққулоқликнинг ташхислаш усуллари,
дифференциал даво ва профилактикасини такомиллаштириш..... 3

Давронова Гулрух Бахтиёровна

Совершенствование методов диагностики, дифференциальной
терапии и профилактики приобретенной нейросенсорной тугоухости. 21

Davronova Gulrux Baxtiyorovna

Improvement of diagnostic methods, differential therapy and prevention of
acquired sensorineural hearing loss..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДАВРОНОВА ГУЛРУХ БАХТИЁРОВА

**ОРТТИРИЛГАН НЕЙРОСЕНСОР ҚАТТИҚҚУЛОҚЛИКНИНГ
ТАШХИСЛАШ УСУЛЛАРИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДАВО ВА
ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.04 – Оториноларингология

**ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

САМАРҚАНД – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.3.PhD/Tib1037 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.sammi.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хушвакова Нилуфар Журакуловна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Roberto Puxeddu (Италия)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Джахонгир Фазлиддинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

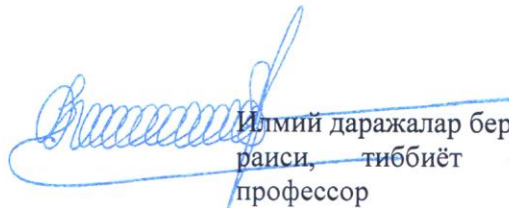
Етакчи ташкилот:

Вена тиббиёт университети (Австрия)

Диссертация химояси Самарқанд давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «17» сентябр соат 12⁰⁰ даги мажлисда бўлиб ўтади. (Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66, факс: 66233775 (366); e-mail: sammi@sammi.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (40753 рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66, факс: 66233775 (366)).

Диссертация автореферати 2020 йил «10» сентябр тарқатилди.
(2020 йил « » даги рақамли реестр баённомаси).



Ж.А. Ризаев

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



Г.У. Самиева

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

Қ.Э. Шомуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда нейросенсор эшитиш пасайиши (НСЭП) кўпайиб бориши шароитида тиббий муаммо билан бир қаторда ижтимоий муаммога ҳам айланиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти статистик маълумотларига кўра, «...4-7% аҳоли эшитиш фаолияти пасайишидан азият чекади (катталар – 1000 тага 17,6, болалар – 1000 тага 1,2 тўғри келади)...».¹ НСЭП омилларининг кўплиги ўз ичига организм билан боғлиқ ички сабабларни (ирсий, мутациялар), инсон яшаш тарзининг тажовузкорона шароитлари билан боғлиқ ташқи сабабларни (ишлаб чиқариш шовқини) ва дунёда касалланишнинг умумий ўсишини ҳам (ототоксик дори воситалари кўлланилади) мужассам этади (Jagger D. J., Forge A., 2015).² НСЭП ташхислаш ва даволашга замонавий ёндашув ва уларнинг амалий тиббиётга кенг жорий этилишига қарамасдан, долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Шу жиҳатдан ҳам бугунги кунда жаҳон миқёсида НСЭП касаллиги ташхиси ва даволашни самарали ташкил қилиш юзасидан амалий тиббиёт соҳасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда.

Жаҳон миқёсида НСЭП муаммосининг тадқиқотида молекуляр биологиянинг биотехнологик усулларининг ишлаб чиқилиши ва тиббий амалиётга тадбиқ этилиши натижасида илмий тараққиёт камол топди. Митохондриал орттирилган мутациялар сабабли келиб чиққан НСЭП ни эрта ташхислаш, олдини олиш ва даволашга қаратилган профилактик тадбирларнинг юқори самарадорлигини таъминлаш мақсадида кенг қўламли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Касалликга эрта ташхис қўйиш, даволаш, унинг келиб чиқиши ва ривожланишининг олдини олиш учун қилинадиган чора – тадбирларни яхшилаш, орттирилган эшитиш пасайиши этиопатогенези хусусиятларини ўрганиш, қиёсий ташхислаш-даволаш алгоритми таҳлили асосида даволаш тизимини ишлаб чиқиш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини илғор жаҳон андозалари асосида ташкил қилиш, аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, бу борада, жумладан аҳолига ихтисослаштирилган оториноларингологик ва унинг таркибида НСЭП бўлган беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш бўйича кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. ...«2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлар буйича ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф гуруҳларининг тўлақонли ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган». Ушбу вазифаларни амалга оширишда орттирилган НСЭПнинг клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш, шунингдек, ушбу беморлар

¹ ЖССТ маълумотига кўра, 2019

² Jagger Daniel J. Forge Andrew Connexins and gap junctions in the inner ear – it's not just about Recycling//Cell Tissue Res. 2015-360(3): 633–644.

гуруҳини ташхислаш ва даволаш тизимини янада такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ. Бугунги кунда энг информацион тадқиқот усуллари ўз ичига оладиган ва турли хил мутахасислик шифокорларнинг орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши (ОНСЭП) мавжуд беморлар билан ўзаро ишлаш тартиби ва кетма-кетлигини аниқлайдиган ташхислаш алгоритми мавжуд эмас.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июнидаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни келгусида ривожлантириш бўйича чора тадбирлар тўғрисида»ги...³ 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 йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ОНСЭП беморларни ташхислаш ва даволаш муаммоларни маҳаллий ва хорижий олимларнинг ишларида ҳам ўз аксини топган: кўпгина тадқиқотлар НСЭПни аниқлашга, эшитиш томонидан кузатиладиган функционал бузилишларни ўрганишга, консерватив ва оператив даво усуллари ва уларни такомиллаштириш усулларига йўналтирилган. Молекуляр – генетик табиатли тадқиқотлар етарлича кўп. Бу йўналишдаги тадқиқотларга шовқинли ва ототоксик дори воситалари (аминогликозидли антибиотиклар, цисплатин, полимиксин, ристомицин, фуросемид, этакрин кислотаси, софрадекс, салицилатлар, хинин ва бошқалар), шунингдек пресбиакузиснинг ривожланишига конституционал-детерминирланган юқори сезгирликда НСЭП вариантларининг бирламчи профилактикаси масалалари киради. Аммо кўшма омиллар, хусусан экзоген омиллар (умри давомида орттирилган митохондриал мутациялар мавжуд бўлганда) таъсири жуда кам ўрганилган, сабаби қатор қийинчиликлар билан боғлиқ (Тазетдинов, А.М., 2008; Шокарев Р.А., 2006). Дори воситалари (ототоксик дори воситалари) таъсирида келиб чиққан томирли генезга эга НСЭП патогенези бўйича тадқиқотлар мавжуд (Каримова Н.А, 2007).

Кўпгина муаллифлар томонидан болаларда НСЭП нинг молекуляр генетик хусусиятлари, ташхисоти ва даволаниш тамойиллари ўрганилган (Глазников Л.А., Пониделко С.Н., Говорун М.И., 2012; Джемилева Л.У.,

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947- сонли Фармони, УзР Қонун Ҳужжатлари тўплами 2017 йил.

Гринберг Э.Р., Хабибуллин Р.М. и др., 2006; Лазарева Л. А., 2013; Лалаянц М.Р., 2014., Хушвакова Н.Ж., 2016). Ҳозирги вақтда НСЭПнинг шаклланишида генетик омилларга муҳим ўрин ажратилган, бунда кўпинча НСЭПнинг сабаби бўлиб коннексин 26 (Cx26) ни – яъни ички қулоқнинг хужайралари орасида тўлақонли ионли алмашинувни таъминловчи трансмембранали оқсилни кодловчи GJB2 генидаги (gap junction (32) мутациялар ҳисобланади [Connexins and deafness Homepage; Hereditary Hearing Loss Homepage]. Аммо, охириги йилларда, туғма ва орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши билан боғлиқ бўлган ва аминогликозидлар қабули туфайли юзага келувчи 12SrRNA ва tRNASer(UCN) мтДНК генлари мутациясининг ҳиссаси илгаригидан кўра юқорироқ баҳоланмоқда (Das S, Bakshi SS, Seerana R., 2019).

Тиббий генетика вазифалари бу касалликларнинг ташувчисини оналар орасида ўз вақтида аниқлаш, касал беморларни эрта ташхислаш ва уларни даволаш бўйича тавсияларни ишлаб чиқишдир. Тиббий генетик консультациялар генетик сабабга эга бўлган касалликларнинг олдини олишда муҳим роль ўйнайди, афсуски ушбу минтақа бу жараён билан кам таъминланган. Ҳозирги вақтда туғма НСЭП нинг генетик мутацияларини аниқлаш, ўз вақтида ташхис қўйиш ва даволашнинг самарали алгоритмини яратиш мақсадида бир қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: НСЭП диагностик мезонларини аниқлаш, унинг асоратларини даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш, НСЭПда турли хил мутахасисликдаги шифокорлар ўзаро боғлиқлик ҳамда кетма-кетликда ишлаш дастурини такомиллаштириш, касалликни ташхислаш ва унинг башоратини аниқлаш, улар асосида НСЭП беморлар учун эрта ташхис усулини ва асоратларни ривожланишини олдини олиш учун патогенетик асосланган даволаш усулларини ишлаб чиқиш (Хушвакова Н.Ж., 2016). Шундай қилиб, орттирилган НСЭП нинг этиопатогенетик омиллари ва клиник хусусиятлари етарлича ўрганилган, аммо анамнездан ототоксик препаратлар олган ОНСЭП бўлган беморларда молекуляр – генетик тадқиқотлар ўтказилмаган.

Диссертацион тадқиқот НСЭП беморлар орасида 12S гени рибосомал РНК (рРНК) A1555G даги генетик мутацияларни эрта аниқлаш ва даволашдаги муаммоларни ечимини топишга қаратилган. Соҳадаги инсон саломатлиги билан боғлиқ муаммо ечими, албатта бир қатор тадқиқот ва чора-тадбирларни олиб бориш талаб этилади ва улар пировард мақсадга, аҳолини саломатлигини яхшиланишига олиб келди. Бу эса, мазкур диссертация ишини ЎЗР илмий тадқиқот ишларининг устувор йўналишларига мувофиқ тарзда бажарилганлигини белгилайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институти оториноларингология кафедрасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ “Қулоқ касалликлари ташхисоти, даволаш ва реабилитацияси самарадорлигини

ошириш, олдини олиш чораларининг оқилона усулларининг янги йўлларини излаш” (2017-2020) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши мавжуд беморларни олиб бориш услуги ва реабилитациясини муқобиллаштириш учун эрта ташхислаш, патогенетик асосланган киёсий даво ва касалликнинг башоратини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайишини шаклланишида этиопатогенетик омиллар аҳамиятини аниқлаш;

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши мавжуд беморларда клиник, аудиологик ва биокимёвий ўзгаришларни таҳлиллар асосида тавсифлаш;

молекуляр-генетик таҳлил асосида ОНСЭП беморларнинг митохондриял ДНКси 12S рРНК генида А1555G нуқтали мутациясининг эҳтимолини аниқлаш;

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши бўлган беморларда таққосий даволаш самарадорлигини баҳолаш, унинг алгоритмини ишлаб чиқиш ва ўтказилган тадқиқот асосида ушбу касалликни башоратини илмий асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2014-2019 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт институти 1-клиникаси ва СВБКТТМ ЛОР бўлимларида 12-18 ёшгача бўлган 32 нафар болалар, 19-45 ёшгача бўлган 57 нафар анамнезидан ототоксик дори воситалари олган беморлар ва уларнинг тиббий касалликлар тарихи ўрганилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида нейросенсор эшитиши пасайиши мавжуд беморларнинг аудиологик маълумотлари ва қон зардоби.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, оториноларингологик кўрик, аудиологик текшириш (тонал бўсағали аудиометрия), акуметрия, тимпанометрия, акустик рефлекс, биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқот, шунингдек тадқиқотнинг статистик усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Орттирилган нейросенсор эшитиш пастлигига олиб келувчи экзоген омиллар билан бир қаторда, генетик омиллар - 12S рРНК генида А1555G мутациясига олиб келувчи эшитишга жавоб берувчи номзод генлар аҳамияти исботланган;

ўткир нейросенсор эшитиш пасайиши билан оғриган беморлар қонида АОТ дисбалансига олиб келган ортикча NO^- ва O_2^- стимуляцияси ҳамда эритроцитлар мембранасидаги ONOO^- миқдорига корреляцион боғлиқлиги ва касаллик кечиши даражасига таъсири аниқланган;

ишлаб чиқарилган алгоритм асосида нейросенсор эшитиш пасайишига олиб келувчи митохондриял ДНК даги 12S рРНК генида А1555G гетероплазмияси аниқланган ҳолатларда, электроакустик коррекцион ўтказиш, касаллик авж олганда эса кохлеар имплантациянинг самарадорлиги исботланган;

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши билан оғриган беморларни комплекс даволаш таркибига метаболитик дори воситасини қўшиш орқали, даволаш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўзбек популяциясига хос булган ОНСЭП олиб келувчи генлар мутациясини аниқлашга, касалликни олдиндан башорат қилиш ва таққосий ташхислаш-даволашга асосланган алгоритм ишлаб чиқилган;

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши мавжуд беморларни эшитиш фаолиятини пасайиши ташхисотининг комплексли изчил алгоритмига қўра текшириш ва олиб бориш, эшитиш пастлиги мавжуд беморларда тиббий-ижтимоий реабилитация қилишдаги аҳамияти аниқланган;

авлодида эшитиш паст бўлган инсонларда ототоксик воситаларни тавсия қилишдан олдин, митохондриял ДНКнинг 12S рРНК генида А1555G мутациясини аниқлаш, ушбу касалликнинг асоратларини ривожланишини ва хаттоки ногиронлик ҳавфини камайтириши аниқланган.

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайишини эрта аниқланиши хисобига, ототоксик дори воситалари ва шовқинли ишлардан озод қилиш натижасида беморларнинг стационарда бўлиш муддати қисқариши, ногиронлик кўрсаткичлари камайиши исботланган;

орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши беморларда шифохонада даволаниш давомийлиги қисқарганлиги, дори-дармонларга харажатлар камайганлиги, ногиронлик учун нафақа тўланиши, реабилитация даври қисқариши имконини берган;

ДНКнинг 12S рРНК генида А1555G мутацияси аниқланган ҳолатларда самарасиз қиммат дорилардан, юқори токсик, ототоксик препаратларни нораціонал буюришдан вос кечиш кераклиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи, клиник, молекуляр – генетик, биокимевий ва статистик таҳлил усуллар ёрдамида ишлов берилган. Хулоса ва барча олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши мавжуд беморларда касалликни эрта ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича тадқиқотда ишлаб чиқилган алгоритм касалликни ташхислаш ва даволашнинг методологик-услубий асосларини такомиллаштиришга хизмат қилиши ҳамда митохондриял ДНКнинг 12S рРНК генида А1555G мутацияси аниқланган беморларни тиббий-ижтимоий реабилитациясини муқобиллаштиришдаги аҳамияти билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг тадбиқ этилиши беморларни эрта ташхислаш ва даволаш режасини тузиш касалликни

ривожланиши секинлашишига олиб келиши билан ифодаланади. Ушбу натижалар ёрдамида ОНСЭП билан касалланган беморларни даволаш, беморлар хаёт сифати ва иш қобилиятини яхшилашга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Орттирилган нейросенсор эшитиши пасайиши бўлган беморларда молекуляр–генетик мутацияларни ўрганиш ва комплекс даволашни такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

ССВ томонидан “Орттирилган нейросенсор эшитиш пастлиги мавжуд беморларда ташхислаш–даволаш алгоритми” мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 28 февралдаги 8н-р/73 – сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ОНСЭП бўлган беморларда эрта ташхислаш, тиббий-ижтимоий реабилитация ва даволашни муқобиллаштириш имконини берган.

Орттирилган нейросенсор эшитиш пасайиши бор беморларда касалликни эрта ташхислаш ва келиб чиқадиган асоратларни олдини олиш учун митохондриал ДНКда 12S рРНК генида А1555G генининг полиморфизми ва мутацияси билан боғлиқлигини ўрганиш асосида даволаш тадбирлари самарадорлигини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд туман тиббиёт бирлашмаси ва Самарқанд шаҳар 12 сонли оилавий поликлиникасига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш Вазирлигини 2020 йил 15 сентябр 8н-д/130-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий этилиши даволаш самарадорлигини оширилиш, даволашнинг умумий давомийлигини қисқартириш, юқори токсик, ототоксик препаратларни норационал буюришдан вос кечиш ва ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 127 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқотнинг **кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги

кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**», деб номланган биринчи бобида, муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. ОНСЭП нинг клиник-патогенетик аспекти, таснифи, диагностикаси ва профилактикаси бўйича замонавий маълумотлар келтирилган. Ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар таҳлили асосида жиддий ёндашувни талаб қилувчи бир қатор масалалар аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзу ўрганилишининг зарурати асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Беморлар ва уларни текшириш усулларининг клиник хусусиятлари**» деб номланган иккинчи бобида беморларда ўтказилган лабаратор ва инструментал тадқиқот усулларининг умумий тавсифи берилган маълумотлар баён қилинган. 2014-2019 йиллар давомида Самарқанд вилоят БКТТМ ва СамМИ 1-сон клиникасининг ЛОР бўлимида анамнездан ототоксик дори препаратлари олган бир томонлама ёки икки томонлама эшитиш пастлиги бўйича даволанган 89 нафар бемор тиббий кўриқдан ўтказилди. Улардан 32 нафарини 12 ёшдан 18 ёшгача ва 57 нафарини 18 ёшдан 45 ёшгача бўлган беморлар ташкил қилди. Бу бўлимда беморларни текширилган усуллар ҳақида сўз юритилган. Беморлар иккита катта ўткир ва сурункали нейросенсор эшитиш пасайиши гуруҳларига бўлинган. Бундан ташқари, НСЭП ривожланишига олиб келадиган этиопатогенетик омиллар, шунингдек эшитиш қобилиятининг шикастланиши хусусияти батафсил тавсифланган. Беморларнинг анамнези таҳлил қилинган. НСЭП ривожланиши ва касаллик келиб чиқишида мойил бўлган омиллар ва бирга кечадиган патологиялар ҳақида сўз юритилган.

Даволаш режасига асосан беморлар гуруҳларга ажратилди: ўткир нейросенсор эшитиш пасайиши (ЎНСЭП) ва сурункали нейросенсор эшитиш пасайиши (НСЭП), ҳар бир гуруҳ тадқиқот ва таққосий гуруҳларга бўлинди. ЎНСЭП беморларга ГКС стандарт пульс терапия суткада ≥ 250 мг дозада 5 кун давомида– хусусан катталар тана вазнига 2 мг/кг, ҳисоб преднизолонга олиб борилди. Нейропротектор (антигипоксанти ва антиоксиданти) сифатида Цитофлавин - 10 – 20 мл (0,15 мл/кг) ҳисобидан в/ига томчилаб, 0,9 %ли натрий хлор эритмаларида суткасига икки марта, 10 кун курс билан юборилди. НСЭП беморларга электроакустик коррекция ва Цитофлавин комбинирланган воситаси ишлатилди.

Барча беморларда тонал бўсағали аудиометрия, тимпанометрия, акустик рефлекс натижалари асосида эшитиш функциясини баҳолаш ўтказилди. ЎНСЭП беморлар гуруҳида хавф омилларининг эҳтимолий таъсири натижасида оксиген стресси мавжудлигини аниқлаш учун биокимёвий тадқиқотлар ўтказилди. Бунда эритроцитларда NO^- ни аниқлаш яллиғланиш жараёнининг фаоллигини ва интоксикация оғирлигини баҳолаш учун сезувчан тест бўлиб ҳисобланади. Тонал бўсағали аудиометрия умумқабул

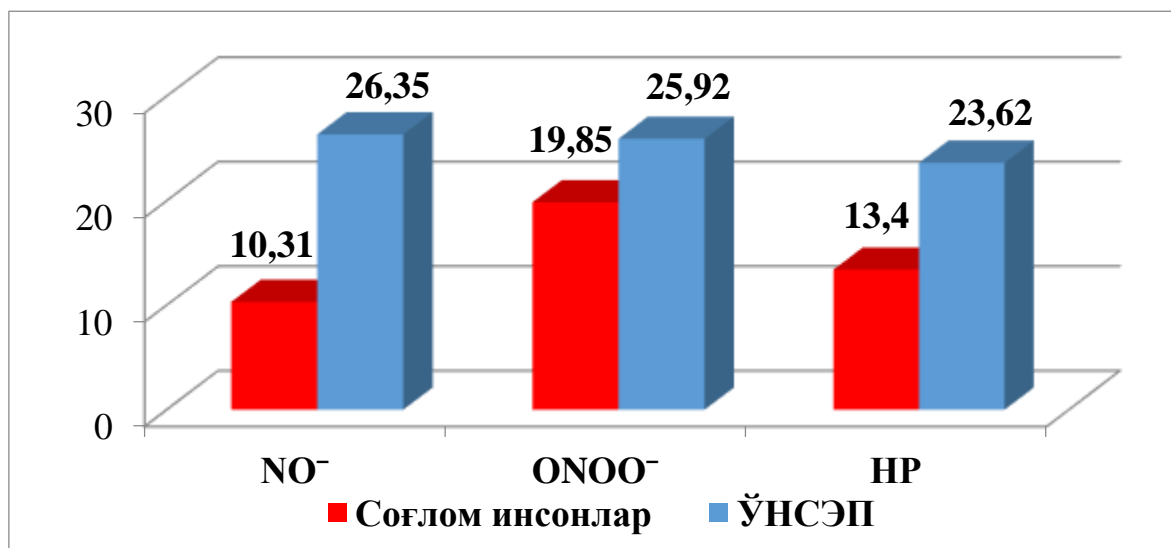
қилинган усул бўйича МА-31 (Германия) аудиометридан фойдаланиб ўтказилди. Асосий биокимёвий текширувлар СВБКТТ маркази ва СамМИ 1-клиникаси таҳлилхоналарида ва молекуляр-генетик текширувлар Инновацион вазирлик қошидаги Илғор технологиялар маркази “Биотехнология” лабораториясида ўтказилди. Беморлардан эрталаб тирсак венасидан қон олиниб, митохондриял ДНКда 12S рРНК генида A1555G мутациясини аниқлашда ДНК ни ажратиш каби таҳлиллар ўтказилди. Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Microsoft Excel for Windows 2010» компьютер амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди. Кўрсаткичлар орасидаги фарқ ҳаққонийлиги Стьюдентнинг t- критерияси бўйича баҳоланди.

Диссертациянинг **“Нейросенсор эшитиши паст беморларни текшириш натижалари”**, деб номланган учинчи бобда эшитиш паст беморларни текшириш натижалари, эшитишнинг зарарланиши тавсифи, унинг ривожланиш сабаблари ва ҳолатлари таҳлил қилинган. Шу билан бирга ўткир ва сурункали НСЭП билан касалланган беморларни текшириш ва клиник хусусиятлари алоҳида кўриб чиқилган. Аудиологик тадқиқот натижасида, ЎНСЭП беморларнинг барчасида кузатиладиган суякли-ҳаволи интервалнинг мавжудлиги 15 дБ дан 30 дБ гача нутқли зоналарда аниқланди, бунда катта узилиш 500 Гц частотада кузатилди. Акустик рефлексни ўлчаш натижасида, кўпгина тадқиқотларда акустик рефлекснинг йўқлиги аниқланди, бунда 11 ҳолатда акустик рефлекс паст частоталарда, эгри чизикнинг паст амплитудаси билан намоён бўлди. Импедансометрияда ЎНСЭП акустик рефлекснинг йўқлиги ёки паст кўрсаткичларини кўрсатди.

НСЭП билан оғриган 63 нафар беморларда текшириш вақтида икки турдаги - эшитишнинг пасайиши ва қулоқларда шовқин кузатилди, бунда болалар гуруҳида беморлар шовқинни инкор этишди. Катталар гуруҳи орасида қулоқлардаги шовқинга 12 нафар (38,7%) беморлар шикоят қилди, бунда шовқин характери кучлидан тортиб сезилмас даражагача бўлган, ВАШ нинг 10 балли шкаласи бўйича беморлар қулоқлардаги шовқинни 3 баллдан 7 баллгача деб баҳоланди, бунда кўпчилик ҳолатда кучли ўрнашиб қолган шовқин икки томонлама зарарланишларда кузатилди. Аудиометрик тадқиқотларда 114 та текширилган қулоқлардан 35 ҳолатида эшитишнинг частотали диапазонининг қисқаришини, 11 ҳолатида ҳаволи эгри чизикнинг 4000 Гц да узилишини, 18 ҳолатида 8000 Гц частотада узилишини аниқланди. Суякли эгри чизикнинг узилиши ҳаволи эгри чизикқа нисбатан кўпроқ қайд этилди, кўпинча 4000 Гц да кузатилди.

Яна ушбу бобда ЎНСЭП ривожланишида хавф омилларининг таъсири мавжудлигини аниқлаш бўйича биокимёвий тадқиқотлар натижалари келтирилган. ЎНСЭП беморларда биокимёвий тадқиқотларнинг натижалари эритроцитлар мембранасида NO – синтазали механизмни баҳолаш имконини берди. Касалликнинг ўткир даврида эритроцитлар мембранасида NO-синтазали тизимда бир йўналишли бузилишлар кузатилди. NO– асосий метаболитлар йиғиндиси (NO_2^- и NO_3^-) назорат гуруҳидаги беморлардан 155,6% га ($P < 0,001$) ошди, эритроцитлар мембранасида НР фаоллиги эса

76,3% га ($P < 0,001$) ошди. Эритроцитлар мембранасида НД фаоллиги 29,9% га ($P < 0,05$) пасайди – шундай қилиб, НД фаоллиги ушбу вақт ичида, яъни касалликнинг бошида (биринчи ҳафтада) тадқиқот гуруҳидаги беморларда пасайди. Эритроцитлар мембранасида СОД ва КТ ферментлари фаоллигининг пасайиши глутатион тизимининг фаолланиши билан компенсацияланди. Кислороднинг супероксидли аниони (O_2^-) даражасини бошқаришда, мембранали тузилмаларда унинг тўпланиши юқори токсикликка эга $ONOO^-$ бирикмаси ҳосил бўлди. ЎНСЭП ишемия/яллиғланишнинг фаол даврида эритроцитлар мембранасида $ONOO^-$ даражаси назорат даражасидан 26,7% га ($P < 0,01$) ошди (1-расм).



1-расм. ЎНСЭП беморларда эритроцитларда NO^- миқдорининг (%-да), ҳамда $ONOO^-$ ва HP фаоллигининг ўзгариши

Биохимияда АОТ дисбалансига олиб келган ортиқча NO^- ва O_2^- стимуляцияси ҳамда эритроцитлар мембранасида $ONOO^-$ миқдорининг хаддан зиёд кўпайиб кетиши кузатилди. Бу ҳолат назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан 26,7 % га кўпроқ кузатилиб интоксикация мавжудлиги ва унинг эшитиш аъзосига ноҳўя таъсири ҳақида далолат беради.

Шунингдек ўткир ва сурункали НСЭП ривожланишида митохондриял мутацион омилларнинг таъсирини аниқлаш учун генетик тадқиқотларга ушбу бўлимда алоҳида ўрин берилган. Молекуляр генетик тадқиқот ўтказилган 60 та беморнинг 4 тасида (6,6%) митохондриял ДНКда 12S рРНК генида А1555G мутацияси аниқланди, бу эса ушбу беморларда ирсиятга боғлиқ равишда эшитиш пасайиши ривожланганидан далолат беради. Шунингдек бу беморларда 12S рРНК генида А1555G мутацияси аниқлангандан кейин қариндошлари кўшимча равишда текширилди ва улар орасида 28 та беморда А1555G гетероплазмияси борлиги исботланди. Отоксик дори воситалари сабабли келиб чиққан ОНСЭП беморнинг 19 тасида А1555G нинг гетероплазмияси, улардан 4 тасида А1555G мутацияси аниқланди, бу 21% ни ташкил қилди. Бизнинг маълумотларимизга кўра, А1555G мутацияси кўрсаткичлар паст бўлиб чиқди, бу адабиёт маълумотларига тўғри келди, аммо гуруҳларда беморлар сонини камлиги ва

тадқиқот давомийлиги туфайли мутацияни соғлом одамларда тарқалишини тасдиқлашнинг иложи йўқ. Ўзбек популяциясида кенг кўламли генетик тадқиқот ўтказилса, митохондриял мутациянинг тарқалиши ҳақида тўлиқ тасаввурга эга бўлиш мумкин. A1555G мутациясининг популяцияда тарқалишини аниқроқ аниқлаш учун тадқиқотлар маълум бир минтақада ўтказилиши керак. Аҳоли ўртасида ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотларда ДНКнинг 12S рРНК генида A1555G мутацияси аниқланган ҳолатларда, самарасиз қиммат дорилардан, юқори токсик, ототоксик препаратларни норационал буюришдан вос кечиш, шовқинли ишлардан озод қилиш натижасида ногиронлик кўрсаткичлари камайди.

Диссертациянинг **“Даволанишдан кейинги нейросенсор эшитиш паст беморларни текшириш натижалари ва комплекс даво”**, деб номланган тўртинчи бобда учинчи боб натижалари асосида эшитиш пасайишининг ўткир ва сурункали шакллари мавжуд беморларни олиб бориш тактикаси аниқланган, шу билан бирга ташхислаш усуллари стандартлаштириш ва даволаш амалга оширилган. Бундан ташқари ушбу бобда ўткир ва сурункали нейросенсор эшитиш пастлиги мавжуд беморларда биз тавсия этган ташхислаш –даволаш ва стандарт даволашдан кейин беморларни қиёсий ўрганиш натижалари келтирилган.

Таққослаш гуруҳида 18 та кулоқ бўйича натижалар таҳлилида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: даволашдан олдин эшитиш анализаторининг зарарланиши билан – 2-даражали – 11,1%, 3-даражали – 50%, 4-даражали - 38,9% бўлган, стандарт даводан кейин эшитиш анализаторининг зарарланиш оғирлиги эшитиш пасайишининг қуйидаги даражаси билан белгиланди– 2-даражали – 22,2%, 3-даражали – 61,1%, 4-даражали 16,7%. НСЭПнинг оғир даражаси (4-даражаси) 2,4 марта камайди, шу билан бирга 3-даражали зарарланиш (ўрта оғирлик) билан беморлар сони 1,2 мартага ва енгил даражаси 2 маротаба ошган – бу эшитишни 20-30дБ дан 40дБ гача яхшиланганлигидан далолат беради. Эшитишнинг 4-даражадан 3-даражага яхшиланиши кейинчалик эшитишни электроакустик коррекциялаш ва ижтимоий самарали эшитишни сақлаб қолиш ва нутқнинг йўқолишини олдини олиш имконини беради.

Тавсия этилган олиб бориш комплекси асосида даволанган беморлардан иборат тадқиқот гуруҳида даволашнинг таҳлили 17 та кулоқлар бўйича аниқланган: эшитиш анализаторининг даволашдан олдин қуйидаги зарарланиши аниқланган эди – 2-даражали - 5,9%, 3-даражали– 70,6%, 4-даражали - 23,5%, стандарт даводан кейин эшитиш анализаторининг зарарланиш оғирлиги эшитиш пасайишининг қуйидаги даражаси билан белгиланди–1-даражали – 58,8%, 2-даражали – 29,4%, 3-даражали – 11,7%, 4-даражали – қайд этилмади. НСЭП нинг оғир даражаси (4-даражаси) билан беморлар қайд этилмаган, бунда зарарланишнинг 3-даражаси (ўрта оғирлик) билан беморлар 6 марта камайди, 2-даражали беморлар сони 4,9 мартага ошди ва биринчи даражали беморлар пайдо бўлиб, улар мазкур гуруҳдаги барча беморларнинг 50%дан зиёдини ташкил этди (1, 2- жадвал).

1-жадвал.

ЎНСЭП билан оғриган беморларни даволанишга қадар эшитиш қобилиятининг пасайиши даражасига қараб тадқиқот гуруҳида тақсимланиши (тадқиқот гуруҳи n=12)

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=6		Бир томонлама зарарланиш n=6		Ҳаммаси		P
	AD n=6	AS n=6	AD n=2	AS n=4	n	%	
2 даража	-	2	-	-	2	11,1	>0,05
3 даража	3	2	2	2	9	50	>0,05
4 даража	3	2	-	2	7	38,9	>0,05
ҳаммаси	6	6	2	4	18	100	>0,05

2-жадвал.

ЎНСЭП билан оғриган беморларни даволанишга қадар эшитиш қобилиятининг пасайиши даражасига қараб қиёсий гуруҳда тақсимланиши (қиёсий гуруҳ n=14)

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=6		Бир томонлама зарарланиш n=6		Ҳаммаси		P
	AD n=3	AS n=3	AD n=4	AS n=7	n	%	
2 даража	1	-	-	-	1	5,9	>0,05
3 даража	-	3	4	5	12	70,6	>0,05
4 даража	2	-	-	2	4	23,5	>0,05
ҳаммаси	3	3	4	7	17	100	>0,05

Шундай қилиб, эшитишнинг яхшланиши қиёсий гуруҳда 11,1% га, тадқиқот гуруҳида 72,4% га ошган, бу эса ЎНСЭП беморларни мазкур даволаш-ташхисотли олиб бориш комплексининг етарли даражада юқори самарадорлиги ҳақида далолат беради, бу ҳолат беморларнинг реабилитацияси бўйича тадбирларни қўллашни талаб этмайди, балки фақатгина эшитишни пасайишининг профилактикаси, ҳаёти давомида диспансеризациядан ўтиши ва кузатиш лозимлигини талаб этади.

Аудиометрия маълумотлари акустик рефлексни рўйхатдан ўтказиш вақтида олинган маълумотлар билан тасдиқланган. Шундай қилиб, даволашдан сўнг қиёсий гуруҳда акустик рефлекс 6 та қулоқдаги частоталар бўйича қайд этила бошланди, 9 та қулоқда юқори частоталарда эгри чизикнинг паст амплитудаси аниқланди. Тадқиқот гуруҳида акустик рефлекс барча қулоқларда қайд этилган, бунда 2 та ҳолатда юқори частоталарда эгри чизикнинг паст амплитудаси аниқланди (3-жадвал).

Импедансометрия ўлчовлари билан эгри чизиклари ҳеч қандай махсус ўзгаришларга дуч келмади, бу эса ўрта қулоқ билан эмас, балки ички қулоқ, хусусан НСЭП билан боғлиқ бўлган эшитиш патологияси борлигининг далилидир.

ЎНСЭП билан оғриган беморларни даволашдан кейин гуруҳларда эшитиш фаолияти пасайиши даражасига қараб тақсимланиши

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=6		Бир томонлама зарарланиш n=6		Ҳаммаси		Икки томонлама зарарланиш n=3		Бир томонлама зарарланиш n=11		Ҳаммаси	
	AD n=6	AS n=6	AD n=2	AS n=4	n	%	AD n=3	AS n=3	AD n=4	AS n=7	n	%
1 даража	0	0	0	0	0	0	2	2	3	3	10*	58,8
2 даража	0	2	1	1	4	22,2	0	1	1	3	5	29,4
3 даража	5	3	1	2	11*	61,1	1	0	0	1	2	11,7
4 даража	1	1	0	1	3	16,7	0	0	0	0	0	0
ҳаммаси	6	6	2	4	18*	100	3	3	4	7	17*	100

Изоҳ: * - $P < 0,05$ ишончлилик фарқи тадқиқот гуруҳ кўрсаткичларга нисбатан

Шундай қилиб, даволашдан кейинги тадқиқот таҳлили ЎНСЭП мавжуд беморларда ўтказилган даволаш-ташхисотини олиб бориш комплексининг касаллик бошланишидан кейин эрта муддатларда, тадқиқот гуруҳида 72,4% ҳолларда яхшиланиши, қиёсий гуруҳда эса 11,1% ҳолларда яхшиланиш ҳолати кузатилди. Бунда эшитиш бўсағасининг тўлиқ тикланиши, уни бўсағаларининг меъёрга келиши таққослаш гуруҳида 5,9 ҳолларда бўлса, тадқиқот гуруҳида 58,8% ҳолларни ташкил этди.

СНСЭП беморлар даволаш самарадорлигини аниқлаш учун уч гуруҳга ажратилган: 1 гуруҳ – таққослаш гуруҳи (n=12) – бу ерга фақатгина бир томонлама зарарланишлар билан беморлар киритилди, даволаш стандарт услубда ўтказилди. 2-гуруҳ – СНСЭП тавсия этилган комплекс давони қабул қилган беморлар, монотерапия сифатида цитофлавинни қабул қилишган, эшитиши протезланган, барча икки томонлама зарарланишлари бор беморлар киритилган (n=51). Мазкур гуруҳ 2 гуруҳчага бўлинган – биринчисига манфий скринингли беморлар, иккинчисига – A1555G митохондриал ген гетероплазмияси бўйича мутациялари аниқланган беморлар киритилган (4-жадвал).

СНСЭП билан оғриган беморларни даволанишга қадар эшитиш қобилиятининг пасайиши даражасига қараб тақсимланиши

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=51				Бир томонлама зарарланиш n=12/%		Ҳаммаси
	A1555G мутациясиз N=40/%		A1555G мутация бор гуруҳ N=11/%				
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11	AD n=8	AS n=4	
3 даража	24/60*	14/35*	5/45,4*	4/36,4	5/62,5*	1/25	53/46,5*
4 даража	16/40*	26/65*	6/54,6*	7/63,6	3/37,5	3/75*	61/53,5*
ҳаммаси	40	40	11	11	8	4	114

Изоҳ: * - натижаларнинг ишончли фарқи $P < 0,05$

СНСЭП билан оғриган беморлар учун тавсия этилган даволанишни таҳлил қилиш 10 кун, 6 ой ва 12 ой ичида ўтказилди.

Даволанишдан 10 кун ўтгач, шикоятларга кўра, кулоқда шовқин интенсивлигининг пасайиши қайд этилди, беморлар эшитиш қобилиятини субъектив равишда яхшиланмадилар, фақат баъзи ҳолатларда нутқнинг тушунарли бўлиши яхшиланди. Аудиометрик маълумотлар барча гуруҳларда даволанишдан 10 кун ўтгач, эшитиш чегараларида ўзгаришлар аниқланмади (5-жадвал).

5-жадвал.

СНСЭП билан оғриган беморларни даволашдан кейин эшитиш қобилиятининг пасайиши даражасига қараб тақсимланиши (10 кун)

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=51				Бир томонлама зарарланиш n=12/%		ҳаммаси
	A1555G мутациясиз N=40/%		A1555G мутация бор гуруҳ N=11/%		AD n=8	AS n=4	
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11			
3 даража	24/60	14/35	5/45,4*	4/36,4	5/62,5*	1/25	53/46,5
4 даража	16/40*	26/65*	6/54,6*	7/63,6	3/37,5*	3/75*	61/53,5*
ҳаммаси	40	40	11	11	8	4	114

Изоҳ: * - натижаларнинг ишончли фарқи $P < 0,05$

Даволанишнинг иккинчи курсидан 6 ой ўтгач, A1555G мутацияси бўлмаган тадқиқот гуруҳида эшитишнинг барқарор чегаралари аниқланди. A1555G ген мутациясига эга гуруҳда эшитиш чегаралари 18,1% 10-30 дБ га ёмонлашди, қиёсий гуруҳда эса эшитиш фаолиятининг 12,5% ҳолларда пасайиши кузатилди (6-жадвал).

6-жадвал.

СНСЭП билан оғриган беморларни даволашдан кейин эшитиш қобилиятининг пасайиши даражасига қараб тақсимланиши (6 ой)

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=51				Бир томонлама зарарланиш n=12/%		Ҳаммаси
	A1555G мутациясиз N=40/%		A1555G мутация бор гуруҳ N=11/%		AD n=8	AS n=4	
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11			
3 даража	24/60*	14/35*	3/37,5	3/37,5*	4/50	1/25	49/43
4 даража	16/40	26/65*	8/72,7	8/72,7*	4/50*	3/75*	65/57
ҳаммаси	40	40	11	11	8	4	114

Изоҳ: * - натижаларнинг ишончли фарқи $P < 0,05$

Даволашнинг учинчи курсидан сўнг 12 ойдан кейин эшитиш бўсағаларининг тадқиқоти қуйидаги ўзгаришларни аниқланди: тадқиқот гуруҳида A1555G мутацияси мавжуд бўлган беморларда эшитиш бўсағасининг 6 ойлик кўрсаткичлар билан солиштирганда 9,1% ҳолларда ва

бошланғич кўрсаткичлар билан солиштирганда 27,2% ҳолларда ёмонлашуви; қиёсий гуруҳда эшитиш бўсағаларининг 6 ойлик кўрсаткичлар билан солиштирганда 37,5% ҳолларда ва бошланғич кўрсаткичлар билан солиштирганда 50% ҳолларда ёмонлашуви; A1555G мутацияси бўлмаган тадқиқот гуруҳида эса эшитиш бўсағаси пасаймасдан турғун сақланганлиги кузатилди (7-жадвал).

7-жадвал.

ОНСЭП билан оғриган беморларни даволашдан кейин эшитиш қобилиятининг пасайиши даражасига қараб тақсимланиши (12 ой)

Зарарланиш томони	Икки томонлама зарарланиш n=51				Бир томонлама зарарланиш n=12/%		ҳаммаси
	A1555G мутациясиз N=40/%		A1555G мутация бор гуруҳ N=11/%		AD n=8	AS n=4	
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11			
3 даража	24/60*	14/35	2/18,2*	3/37,5*	1/12,5	1/25*	45/39,5
4 даража	16/40*	26/65	9/81,8*	8/72,7	7/87,5*	3/75*	69/60,5
ҳаммаси	40	40	11	11	8	4	114

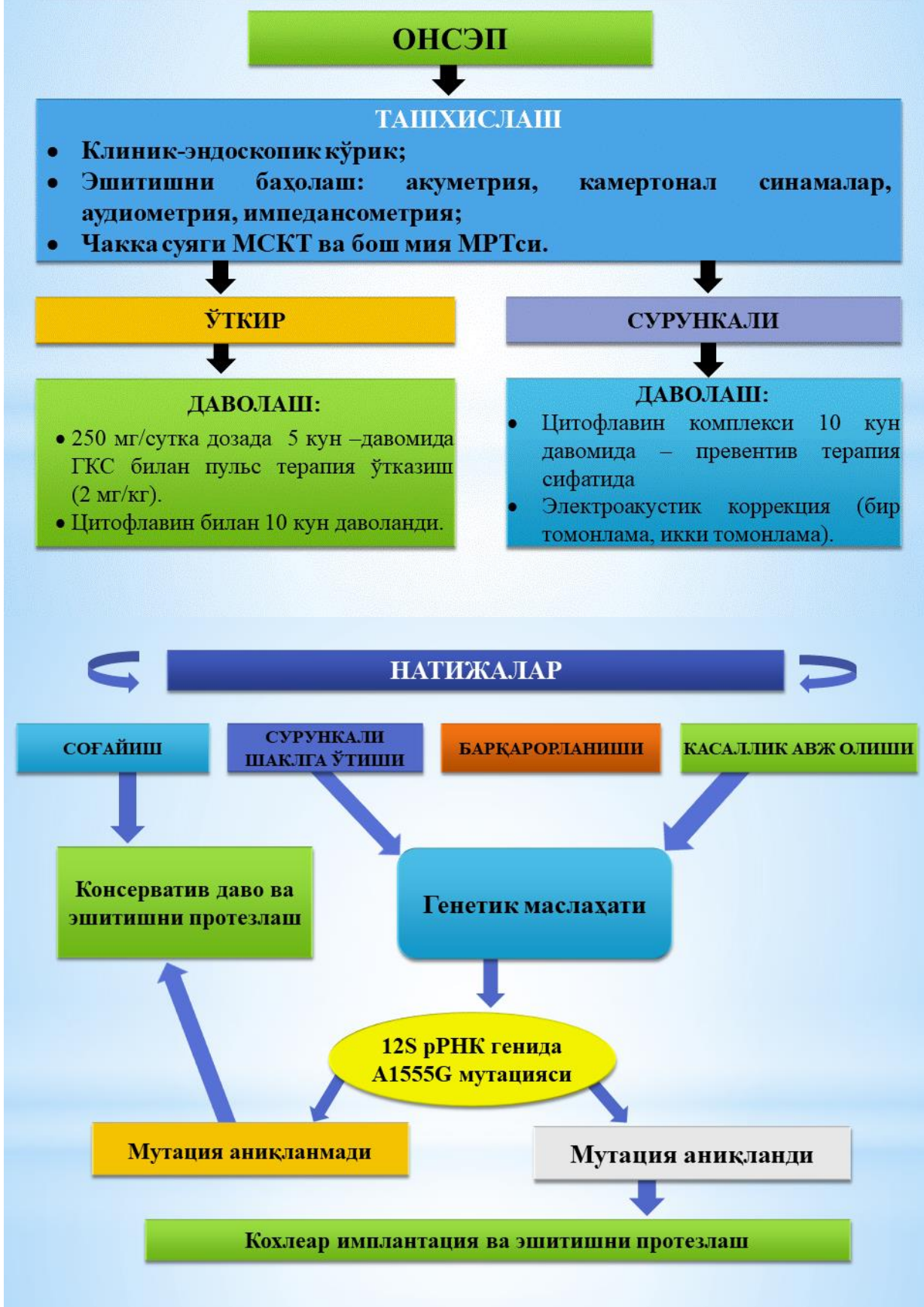
Изоҳ: * - натижаларнинг ишончли фарқи $P < 0,05$

Цитофлавиннинг қўлланилиши сурункали ОНСЭП беморларни даволашда, A1555G митохондриял генининг мутацияси бўлмаганда, профилактик даво учун эшитиш бўсағалари барқарорлигини ушлаб туриш мақсадида самарали бўлиб ҳисобланади, A1555G мутациясининг мавжудлиги эшитиш пасайишининг ривожланиш омили ҳисобланади, бу эса электроакустик коррекцияни ўтказишни, кейинчалик эса келажақда кохлеар имплантацияни режалаштиришни талаб этади. Стандарт даволаш ўтказилган гуруҳда ифодаланган статистик аҳамиятли ўзгаришлар аниқланмаган, аммо, шунинг ҳисобига олиш лозимки, монотерапия ҳам иқтисодий жиҳатдан, ҳам тиббий жиҳатдан афзал саналади, чунки бир неча воситаларни қўллаш харажатли ва қийин жараён бўлиб, ҳамма вақт ҳам ижобий натижага эришиб бўлмайди.

Бизнинг илмий ишимиз давомида ОНСЭП ни эрта ташхислаш ва келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларини ўз вақтида олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилган (2-расм).

Хулоса қилиб шунини айтиш мумкинки, орттирилган нейросенсор эшитиш пасайишининг нафақат клиник шакллари, балки унинг келиб чиқиши ва этиопатогенетик ривожланиш тамойилларини ҳам белгилайдиган даволаш ва ташхислаш алгоритми даволаш тадбирларини ва ирсиятга боғлиқ шаклларида профилактика усулларини аниқлаш учун самарали восита ҳисобланади.

ОНСЭП НИНГ ТАШХИСЛАШ-ДАВОЛАШ АЛГОРИТМИ



2-расм. ОНСЭП нинг ташхислаш-даволаш алгоритми.

ХУЛОСА

1. ОНСЭП ривожланишида 12S рРНК генидаги A1555Gнинг гетероплазмияли митохондриял мутациясининг роли исботланди. ОНСЭП нинг ривожланиш таркибида беморларда касалликнинг ўткир фазасида NO^- ҳосил бўлишининг NO -синтазали йўлидаги биохимик регулятор бузилишларнинг аҳамияти аниқланди.

2. Нейросенсор эшитиш пасайишида беморларда 38,7% ҳолларда кулоқда шовқин кузатилиб, аудиометрияда ўНСЭП беморларда суяк ҳаво ўтказувчанлик эгри чизиқлари орасида интервалнинг бўлмаслиги, лекин нутқ чегарасида барқарор юқори бўсағаларнинг сақланганлиги билан ажралиб турди. СНСЭП эса аудиометрияда нутқ чегарасида барқарор бўсағаларнинг бўлмаслиги ва уларнинг етарли даражадаги паст частоталарда жойлашиши аниқланди. Биохимияда АОС тизимидаги дисбалансга олиб келган ортиқча NO^- ва O_2^- стимуляцияси ҳамда ONOO^- миқдорининг эритроцитлар мембранасидаги ONOO^- ортиқча кўпайиши кузатилди. Бу ҳолат таққослаш гуруҳга нисбатан 26,7% га кўпроқ кузатилиб интоксикация мавжудлиги, ва унинг эшитиш органига таъсири ҳақида далолат беради.

3. ОНСЭП ривожланишида 12S рРНК генидаги A1555G нинг гетероплазмияли митохондриял мутациясининг роли исботланди ва ОНСЭП бор беморларнинг 6,6% 12S рРНК генидаги A1555G мутация ва соғлом популяцияда 1,5% ҳолларда ташувчанлик аниқланди.

4. ОНСЭПни кортизонли пульс терапия ҳамда цитофлавин препаратини кўшиш орқали комплекс даволаш юқори самарадорликни кўрсатиб, тадқиқот гуруҳда эшитиш бўсағасининг 72,4 % ҳолларда яхшиланиши, қиёсий гуруҳда эса 11,1 % ҳолларда яхшиланиш ҳолати кузатилди. Бунда эшитиш бўсағасининг нормаллашуви тадқиқот гуруҳида 58,8% ҳолларда, қиёсий гуруҳда 5,9 % ҳолларда кузатилди. A1555G митохондриял генининг мутацияси кузатилмаган НСЭПда цитофлавин комплекси билан монотерапия ўтказиш превентив даво ҳисобланиб, эшитиш бўсағаларини оширмасдан барқарорликда ушлаб туриш мақсадида ўтказилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ДАВРОНОВА ГУЛРУХ БАХТИЁРОВА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ
ПРИБРЕТЕННОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ**

14.00.04 - Оториноларингология

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

САМАРКАНД – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.3.PhD/Tib1037

Диссертация выполнена в Самаркандском медицинском государственном институте.

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

Научный руководитель: **Хушвакова Нилюфар Журакуловна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Roberto Puxeddu (Италия)**
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Джахонгир Фазлиддинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Медицинский университет Вены (Австрия)**

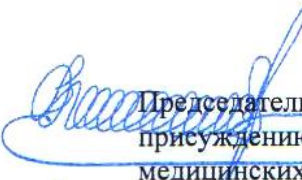
Защита диссертации состоится «19» сентября 2020 г. в 12⁰⁰ часов на заседании Научного Совета DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 при Самаркандском медицинском государственном институте (Адрес: 140100, г. Самарканд, ул. Амира Темура 18. Тел/факс: (+99866) 233-07-66, факс: 66233775 (366); e-mail: sammi@sammi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского медицинского государственного института (зарегистрирована за № 40153)
Адрес: 140100, г. Самарканд, ул. Амира Темура 18. Тел/факс: (+99866) 2330766


Автореферат диссертации разослан «10» 12 2020 года.

(реестр протокола рассылки № от 2020 года).


Ж.А. Ризаев


Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.У. Самиева


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

К.Э. Шомуродов


Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент



ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в условиях роста заболеваемости нейросенсорной тугоухостью (НСТ), последняя наряду с медицинской, приобретает и социальное значение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...4-7% населения страдает нарушениями слуховой функции (взрослых - 17,6 на 1000, детей 1,2 на 1000)...»¹. Многофакторность НСТ включает в себя как внутренние причины, связанные с самим организмом (наследственные, мутации) так и внешние причины, связанные с агрессивными условиями обитания человека (внешние шумы включая производственные), а также общий рост заболеваемости в мире (использования ототоксических лекарственных средств)². Несмотря на современные подходы к диагностике и лечению НСТ остается одной из актуальных проблем. Поэтому на сегодняшний день по всему миру практической медицины проводятся широко масштабные мероприятия по диагностике и лечению НСТ.

Разработка биотехнологических методов молекулярной биологии при изучении проблемы НСТ по всему миру и внедрение их в медицинскую практику привели к научному прогрессу. Проводятся широкомасштабные научные исследования по обеспечению высокоэффективных мероприятий по ранней диагностике, лечению и профилактике НСТ в следствие приобретенных митохондриальных мутаций. Приобретает особое значение улучшение мероприятий по ранней диагностике, лечению, а также по профилактике возникновения и дальнейшего развития заболевания, изучение этиопатогенетических свойств приобретенной тугоухости и совершенствование мероприятий по разработке лечебных систем, улучшению качества жизни на основе анализа дифференциального лечебно-диагностического алгоритма.

В нашей стране на сегодняшний день для развития медицинской сферы по мировым стандартам, проводятся мероприятия по совершенствованию методов диагностики и хирургического лечения аномалий зубочелюстной системы с учетом функциональной связи между смежными анатомическими структурами. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы включены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности.³ Для выполнения этих задач целесообразно проведение таких исследований как изучение особенности клинического течения приобретенной НСТ, а также совершенствование системы диагностики и

¹ ЖССТ маълумотиға кўра, 2019

² Jagger Daniel J. Forge Andrew Connexins and gap junctions in the inner ear – it is not just about Recycling//Cell Tissue Res. 2015-360(3): 633–644.

³ Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

лечения больных этой группы. Вместе с тем, на сегодняшний день отсутствует диагностический алгоритм, который включил бы в себя наиболее информативные методы исследования и определял бы порядок взаимодействия и очередности работы врачей различных специальностей при НСТ.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит решению задач предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Проблемы диагностики и лечения приобретенный НСТ отражены в работах как отечественных, так и зарубежных ученых: Многие исследования посвящены выявлению НСТ, изучению функциональных нарушений слуха методам консервативного и оперативного лечения и методам их совершенствования. Достаточно много исследований молекулярно – генетического характера. Поэтому исследования в этом направлении - решение задачи первичной профилактики вариантов НСТ при конституционально-детерминированной повышенной чувствительности к шумовому и ототоксическому (аминогликозидные антибиотики, цисплатин, полимиксин, ристомицин, фуросемид, этакриновая кислота, софрадекс, салицилатлар, хинин и др.) повреждению, а также развитию пресбиакузиса. Однако достаточно мало изучены сочетанные факторы в частности влияние экзогенных факторов при наличии приобретенных митохондриальных мутаций в течении жизни), что сопряжено с рядом трудностей (Тазетдинов, А. М., 2008; Шокарев Р. А., 2006). Проведены исследования по определению и развитию НСТ при влиянии лекарственных средств (ототоксические препараты), имеются исследования по патогенезу НСТ сосудистого генеза (Каримова Н.А., 2007).

Многими авторами изучены молекулярно-генетические особенности, диагностика и лечение НСТ у детей (Глазников Л. А., Пониделко С. Н., Говорун М. И., 2012; Джемилева Л.У., Гринберг Э.Р., Хабибуллин Р.М. и др., 2006; Лазарева Л. А., 2013; Лалаянц М. Р., 2014; Хушвактова Н.Ж., 2016).

В настоящее время в формировании НСТ важная роль отведена генетическим факторам, при этом чаще всего причиной становятся мутации в гене GJB2 (gap junction (32) кодирующие коннексин 26 (Cx26) -

трансмембранный белок, обеспечивающий полноценный ионный обмен между клетками внутреннего уха [Connexins and deafness Homepage; Hereditary Hearing Loss Homepage].

Однако, в последнее время, предполагается, что вклад мутаций генов 12SrRNA и tRNA^{Ser}(UCN) мтДНК, ассоциированных как с врожденной, так и острой нейросенсорной тугоухостью/глухотой, инициированных приемом аминогликозидов, возможно, более высокий, чем оценивалось ранее (Das S, Bakshi SS, Seerana R., 2019).

Своевременное выявление носителей заболеваний среди родителей, раннее выявление больных и выработка рекомендаций по их лечению являются задачами медицинской генетики. Большую роль в профилактике генетически обусловленных заболеваний играют генетико-медицинские консультации которое, к сожалению, мало обеспечено в нашем регионе по данной патологии. В настоящее время в с целью дальнейшего определения генетических мутаций НСТ и создания эффективного алгоритма диагностики и лечения ведутся научно-исследовательские работы по ряду приоритетных направлений, в том числе: определение диагностических критериев НСТ, разработка эффективных методов лечения осложнений НСТ, усовершенствование программы порядка взаимодействия и очередности работы врачей различных специальностей при НСТ, выявление генетических мутаций при диагностике и прогнозирования заболевания, на их основе разработать метод ранней диагностики НСТ и патогенетический обоснованные методы лечения с целью профилактики развития осложнений (Хушвакова Н.Ж., 2016).

Таким образом, этиопатогенетические факторы и клинические особенности приобретенной НСТ достаточно изучены, но не проведены молекулярно-генетические исследования больных с ПНСТ, которые в анамнезе получали ототоксические препараты. Все вышеуказанные факторы послужили основанием для проведения исследования.

Диссертационное исследование посвящено раннему выявлению генетических мутаций в A1555G гена 12S рибосомальной РНК (рРНК) и решению проблем лечения. Решение проблем, связанных со здоровьем человека конечно требует проведение ряд исследований и мероприятий и которые в итоге проводят к конечной цели-улучшению здоровья населения. Это определяет соответствие данной диссертационной работы приоритетным направлениям научно-исследовательских работ РУз.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (2017-2020) кафедры оториноларингологии Самаркандского медицинского института по теме: «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики, лечения и реабилитации рациональных способов профилактики заболеваний уха».

Целью исследования явились ранняя диагностика, разработка патогенетически обоснованной дифференциальной терапии и прогноза

приобретенной НСТ для оптимизации тактики ведения и реабилитации пациентов.

Задачи исследования:

выявить степень значимости этиопатогенетических факторов в формировании приобретенной НСТ;

изучить клинические, аудиологические и биохимические особенности НСТ у больных приобретенной нейросенсорной тугоухостью;

изучить возможность точечной мутации A1555G гена 12S рРНК митохондриальной ДНК у больных с приобретенной нейросенсорной тугоухостью на основании молекулярно-генетического анализа;

оценить эффективность дифференциальной терапии больных приобретенной нейросенсорной тугоухостью, разработать лечебно-диагностический алгоритм и научное обоснование прогноза заболевания на основании проведенных исследований;

Объектом исследования послужили истории болезни 89 больных с приобретенной НСТ получившие ототоксические препараты в анамнезе в ЛОР отделении 1- клиники СамМИ и СОДМЦ в 2014-2018 гг., в том числе 32 детей в возрасте от 12 - 18 лет, 57 взрослых в возрасте от 19 -45 лет.

Предмет исследования составили аудиологические данные и сыворотка крови больных нейросенсорной тугоухостью.

Методы исследований. В научной работе были использованы общеклинические исследования, оториноларингологический осмотр, аудиологические исследование (тональная пороговая аудиометрия), акуметрия, тимпанометрия, акустический рефлекс, биохимическое и молекулярно-генетическое исследование, а также статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Доказана значимость генетических факторов - генов отвечающих за слух и приводящих к генетическим мутациям в A1555G гена в 12S рРНК, наряду с экзогенными факторами приводящими к приобретенной нейросенсорной тугоухости;

определена роль чрезмерной стимуляции NO^- и O_2^- приводящего к дисбалансу антиоксидантной системы в крови больных острой нейросенсорной тугоухостью на степень течения заболевания, а также их корреляционная связь с количеством ONOO^- в мембранах эритроцитов;

доказана эффективность проведения электроакустической коррекции при выявлении на основе разработанного алгоритма гетероплазии A1555G гена в 12S рРНК митохондриальной ДНК приводящего к нейросенсорной тугоухости, а при прогрессировании заболевания кохлеарной имплантации;

доказана высокая эффективность метода лечения больных нейросенсорной тугоухостью, путем включения в комплексную терапию метаболических препаратов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан алгоритм, основанный на выявление генов свойственных узбекской популяции, приводящих к приобретенной НСТ, прогнозировании заболевания, дифференцированную диагностику и лечение;

определено значение осмотра и ведения больных согласно комплексному и тщательному алгоритму диагностики снижения слуховой функции у больных приобретенной НСТ при их медико-социальной реабилитации;

выявление мутации A1555G в гене 12S рРНК митохондриальной ДНК перед назначением ототоксических препаратов людям у кого в родословной встречались родственники со снижением слуха, позволило предотвратить развитие осложнений заболевания вплоть до снижения риска инвалидизации;

доказано снижение показателей инвалидизации и пребывания в стационаре за счет раннего выявления приобретенной нейросенсорной тугоухости и освобождения от шумной работы и ототоксических препаратов;

укорочение пребывания в стационаре, снижение трат на лекарственные препараты у больных с приобретенной НСТ позволили снижению выплат по инвалидности и укорочению периода реабилитации;

обоснован отказ от назначения неэффективных дорогих лекарств, нерационального назначения ототоксических препаратов при выявлении случаев мутации A1555G в гене 12S рРНК митохондриальной ДНК.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена примененными современными, широко используемыми в практике клиническими, молекулярно-генетическими, биохимическими и статистическими методами. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования у больных с ПНСТ для ранней диагностики и лечения снижения слуха, при исследовании был разработан алгоритм для диагностики и лечения на основании совершенствования методологических особенности и обнаруженной у больных мутации A1555G гена в 12S рРНК митохондриальной ДНК выражается в значимости медицинско-социальной реабилитации.

Практическая значимость результатов исследования характеризуется тем, что выполнение практических рекомендаций, основанных на зафиксированных результатах, приводит к более медленному прогрессированию заболевания при ранней диагностике и лечении пациентов. Эти результаты объясняются тем, что лечение пациентов с приобретенной нейросенсорной тугоухостью, а также улучшение качество жизни и трудоспособность пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению молекулярно-генетических мутации и совершенствованию комплексного лечения:

Утверждена методическая рекомендация «Диагностический и тактический алгоритм ведения больных с приобретенной нейросенсорной

тугоухостью» (Заключение Министерством здравоохранения от 2020 года 28 февраля №8нр/73). Данная методическая рекомендация позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогнозировать течение заболевания, своевременную медицинскую-социальную реабилитацию, и повышение эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Научные результаты по оптимизации эффективности лечебных мероприятий, основанные на изучении мутации A1555G гена 12S рРНК митохондриальной ДНК для ранней диагностики и профилактики осложнений у пациентов с НСТ были внедрены в практическое здравоохранение, в Самаркандской районной медицинской больнице и Самаркандской городской семейной поликлиники № 12 (Заключение Министерством здравоохранения от 2020 года 15 сентября №8н-д/130). Внедрение полученных результатов в практику позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогнозировать течение заболевания, сократить продолжительность общего лечения, прекращения нерационального применения высокотоксичных и ототоксичных препаратов, и возможности снижения показателей инвалидизации.

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

Публикация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 12 журнальных статей, 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 127 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов, приводятся сведения о научной новизне и практических результатов исследования, об апробации и опубликованности результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» приведён обзор литературы, подробно описаны последние литературные данные об этиологии, патогенезе нейросенсорной тугоухости. Даны современные методы диагностики и лечения. На основании данных литературы по изучаемой проблеме определен ряд вопросов, требующих детального

изучения, обосновано актуальность работы и необходимость дальнейшего изучения выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика больных и методы их исследования»** приводятся сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования. Обследованы 89 больных с приобретенной НСТ получившие ототоксические препараты в анамнезе, в возрасте от 12 до 45 лет, в ЛОР отделении 1- клиники СамМИ и ОМДМЦ Самаркандской области, в период 2014 – 2018 гг. по поводу понижения слуха одностороннего или двухстороннего характера. Так же в исследование вошли 20 оториноларингологические здоровых лиц, представляющие контрольную группу. Из них 32 детей в возрасте от 12 до 18 лет, 57 взрослых в возрасте от 18 до 45 лет. В данной главе приведена характеристика обследованных больных. В частности, больные подразделены на две большие группы, такие как группа с острой и хронической нейросенсорной тугоухостью. Кроме того, подробно описаны этиопатогенетические моменты, способствующие развитию НСТ, а также характер поражения слуха. Также проведен подробный анализ анамнеза больных. Описаны сопутствующие патологии и возможные способствующие факторы развития и прогрессирования НСТ.

Все больны распределились на группы: острая НСТ и хроническая НСТ, каждую группу подразделили на группы исследования и сравнения, при этом в группе с хроническим исследованием выделяли подгруппы в зависимости от результатов генетического исследования на мутацию A1555G митохондриальных генов. нами рекомендована следующая схема лечения острой НСТ: Стандартная пульс терапия ГКС в дозе ≥ 250 мг в сутки в течение нескольких дней (5 дней) – в частности 2 мг/кг веса взрослым, расчет производится на преднизолон. В качестве нейропротектора (антигипоксанта и антиоксиданта) вводится Цитофлавин - вводят из расчета 10 – 20 мл (0,15 мл/кг) в/в капельно, в 5% растворах глюкозы дважды в сутки, курсом 10 дней.

Всем больным проводили оценку слуховой функции на основании результатов тональная пороговая аудиометрия, тимпанометрия, акустический рефлекс. Проведены биохимические исследования для определения наличия оксигенного стресса от возможного воздействия факторов риска. Определение NO⁻ в эритроцитах является высокочувствительным тестом активности воспаления и степени интоксикации организма. Тональная пороговая аудиометрия проводили с использованием стандартной аудиометрической процедуры с использованием аудиометра MA-31 (Германия). Исследование мутации A1555G в гене 12S рибосомальной РНК (рРНК) генов-кандидатов проводились в лаборатории «Биотехнология» в Центре передовых технологий Республики Узбекистан.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием пакета программ SPSS версии 2011 г. и MS Excel 2010.

В третьей главе диссертации - «**Результаты исследования больных с нейросенсорной тугоухостью**» описаны результаты исследования больных с нейросенсорной тугоухостью, дана характеристика поражения слуха, проведен анализ причин и обстоятельств её развития (в случаях с острой нейросенсорной тугоухостью), а также проведен анализ предрасполагающих факторов. При этом отдельно рассмотрены обследование и клиническая характеристика больных острой и хронической НСТ. Так же в данной главе даны результаты биохимических исследований для определения наличия оксигенного стресса от возможного влияния факторов риска при развитии острой НСТ. Особая роль в данной главе отведена генетическим исследованиям для выявления влияния факторов митохондриальной мутации на развитие НСТ как при острой так и при хронической её форме.

Результаты клинических исследований у больных хронической нейросенсорной тугоухостью у 63 больных, предъявляли два вида жалоб снижение слуха и шум в ушах, при этом в детской группе – шум в ушах больные отрицали. Среди взрослого контингента шум в ушах предъявляли 12 больных (38,7%) при этом характер шума был от интенсивного до незначительного, по 10 бальной шкале ВАШ больные оценивали свой шум от 3 баллов до 7 баллов, при этом в большинстве случаев интенсивный навязчивый шум встречался при двухсторонних поражениях. Аудиометрическое исследование выявило из 114 обследованных ушей в 35 случаях укорочение частотного диапазона восприятия, при этом обрыв воздушной кривой отмечен в 13 случаях на 4000Гц, в 18-х случаях на частоте 8000 Гц. Обрыв костной кривой фиксировался чаще чем воздушной, при этом не только при IV степени потери, но и при III степени потери восприятия – так обрыв костной кривой наблюдался в 7 случаях, и чаще при частоте 4000Гц.

Результаты биохимических исследований у больных с острой нейросенсорной тугоухостью позволил оценить NO-синтазный механизм в мембранах эритроцитов у больных с острой НСТ. В острый период заболевания, в мембранах эритроцитов, наблюдаются однонаправленные нарушения в NO-синтетазной системе содержание суммы основных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-) превышали данные в контроле на 155,6% ($P < 0,001$), активность НР в мембранах эритроцитов превышала данные в контроле на 76,3% ($P < 0,001$). Активность НД в мембранах эритроцитов была снижена на 29,9% ($P < 0,05$) – таким образом активность НД была на данный момент времени, то есть в начале заболевания (в первую неделю), в исследуемых биологических образцах была угнетена. Следовательно, у больных с острой НСТ в развитии патологического процесса играет роль нарушение NO-синтазного механизма в мембранах эритроцитов. Вместе с тем, активация NO-синтазного механизма в мембранных структурах тесно взаимосвязана с активностью свободнорадикальных процессов, одним из возможных механизмов нарушения NO-синтазного пути образования NO^- , является нарушение антиоксидантной активности. В мембранах эритроцитов сниженная активность ферментов СОД и КТ компенсируется активацией

глутатионовой системы. В регуляции уровня супероксидного аниона кислорода (O_2^-), в мембранных структурах, вполне можно допустить, что его накопление может быть одной из причин образования высокотоксичного соединения $ONOO^-$ в активную фазу ишемии/воспаления при острой НСТ уровень $ONOO^-$ в мембранах эритроцитов превышал контрольный уровень на 26,7% ($P < 0,01$) (Рис 1).

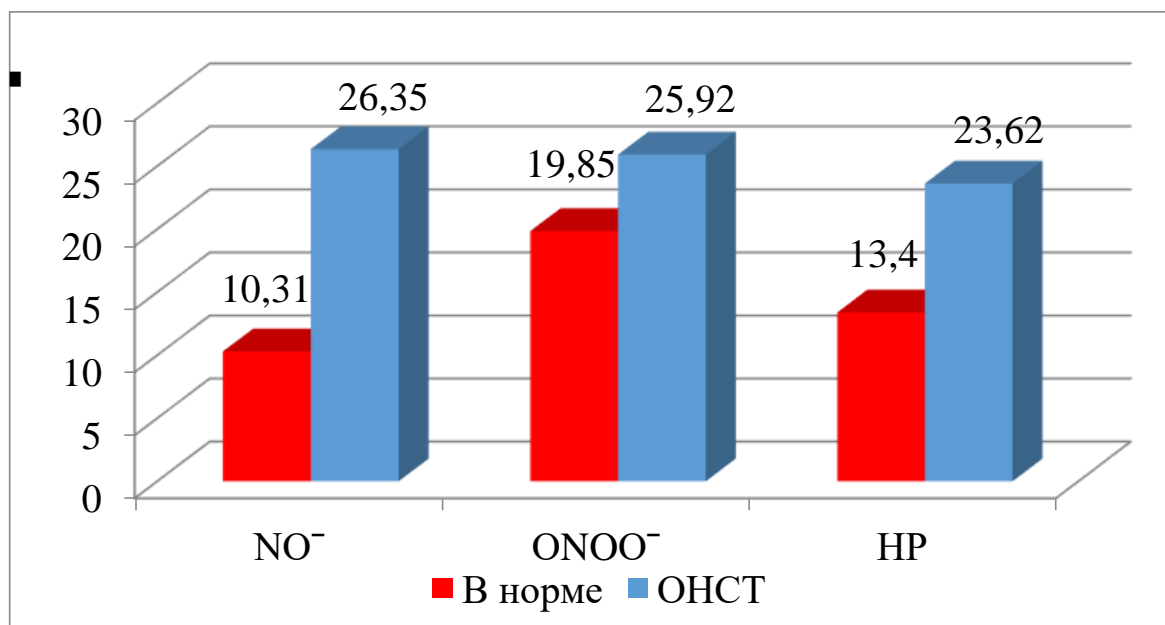


Рис1. Показатели изменения (в %) содержания NO^- , активности $ONOO^-$ и HP в эритроцитах по сравнению с контролем

С острым НСТ со снижением слуха развитие патологического процесса играет роль биохимических регуляторных нарушений NO-синтазном пути образования NO^- у больных в острую фазу поражения слухового анализатора, с дисбалансом в системе АОС являются, со стимуляцией избытка NO^- с O_2^- , и увеличения избыточного количества $ONOO^-$ в мембранах эритроцитов превышающий контрольный на 26,7% ($P < 0,01$), что свидетельствует о наличии интоксикации с влиянием на орган слуха.

Нами изучена распространенность мутации A1555G в мтДНК у пациентов с НСТIII - IV степени. Генетические исследования проведены у 60 больных: 51 больной с ХСНТ и 9 больных с ОСНТ, все больные были с двухсторонним поражением. У 4 больных (6,6%) из 60 была обнаружена мутация A1555G в гене 12S рРНК, что говорит о наследственном характере тугоухости у этих больных. Также после обнаружении мутации A1555G в гене 12S рРНК у этих больных, дополнительно были обследованы родственники и у 28 из них была выявлена данная мутация. Все выявленные случаи представляли собой фенотип ототоксической НСТ. У 19 из 89 пациентов данной группы была выявлена ототоксическая НСТ, 4 из которых были носителями мутации A1555G, что составило 21 %. на основании генетических исследований можно констатировать что в развитии приобретенной СНТ не маловажную роль играет наличие митохондриальной мутации A1555G, которая составила 6,6% среди всех больных с приобретенной НСТ, при этом

распространенность носительства митохондриальной мутации A1555G в малой популяционной группе составило 0,5%, что свидетельствует о необходимости проведения генетических исследований не только у больных с врожденными поражениями слуха, но и больных с приобретенными НСТ. Проведение генетических исследований среди популяции позволит при выявленности митохондриальной мутации A1555G избегать предраполагающих и стимулирующих факторов развития НСТ (применения ототоксических препаратов), сохраняя тем самым слух у уязвимых групп и предотвращая тем самым инвалидизацию и снижения качества жизни населения.

В четвертой главе диссертации **«Комплексное лечение и результаты исследования больных с нейросенсорной тугоухостью после лечения»** по результатам третьей главы определена тактика ведения больных с острыми и хроническими формами нейросенсорной тугоухости, при этом проведена стандартизация как методов диагностики, так и лечения, и ведения данного контингента больных. Кроме того в данной главе даны результаты исследования больных сравнительно при стандартном лечении и рекомендованном нами лечебно-диагностическом комплексе отдельно по формам нейросенсорной тугоухости: острой и хронической.

Анализ результатов по 18 ушам в группе сравнения выявил следующие изменения: до лечения поражение слухового анализатора было: 2 степени – 11,1%, 3 степени – 50%, 4 степени 38,9%, после стандартного лечения определена тяжесть поражения слухового анализатора фиксировано следующие степени тяжести - 2 степени – 22,2%, 3 степени – 61,1%, 4 степени 16,7%. Анализируя эти данные можно констатировать, что НСТ тяжелой степени (4 степени) стало в 2,4 раза меньше, в тоже время возросло количество больных с 3 степенью поражения (средняя тяжесть) в 1,2 раза и легкой степени в 2 раза – что свидетельствует об улучшении восприятия слуха на 20-30дБ, до 40дБ. Улучшение слуха с 4 степени на 3 степень, дает возможность проведения в дальнейшем электроакустической коррекции слуха с сохранением социально эффективного порога слуха и предотвращении потери речи.

Анализ лечения в группе исследования, где больные были пролечены по рекомендованному комплексу ведения, выявлены по 17 ушам: было выявлено следующие поражения слухового анализатора до лечения - 2 степени – 5,9%, 3 степени – 70,6%, 4 степени 23,5%, после стандартного лечения определена тяжесть поражения слухового анализатора следующей степени тяжести 1 степени – 58,8%, 2 степени – 29,4%, 3 степени – 11,7%, 4 степени - не регистрировалась. Анализируя эти данные можно констатировать что больные с тяжелой степенью НСТ (4 степени) не регистрировались, при этом так же больных с 3 степенью поражения (средняя тяжесть) стало в 6 раз меньше, количество больных со 2 степенью увеличилось в 4,9 раз и появились больные с первой степенью, которых стало более 50% от всех больных данной группы (таблица 1-2).

Таблица 1

Распределение больных острой НСТ по степени поражения слуха по группам до лечения (группа сравнения n=12)

Сторона поражения	2-х стороннее поражение n=6		Одностороннее поражение n=6		Всего поражений		P
	AD n=6	AS n=6	AD n=2	AS n=4	n	%	
2 степень	-	2	-	-	2	11,1	>0,05
3 степень	3	2	2	2	9	50	>0,05
4 степень	3	2	-	2	7	38,9	>0,05
всего	6	6	2	4	18	100	>0,05

Таблица 2

Распределение больных острой НСТ по степени поражения слуха по группам до лечения (группа исследования n=14)

Сторона поражения	2-х стороннее поражение n=3		Одностороннее поражение n=11		Всего поражений		P
	AD n=3	AS n=3	AD n=4	AS n=7	n	%	
2 степень	1	-	-	-	1	5,9	>0,05
3 степень	-	3	4	5	12	70,6	>0,05
4 степень	2	-	-	2	4	23,5	>0,05
всего	3	3	4	7	17	100	>0,05

Таким образом улучшение слуха увеличилось в группе сравнения - на 11,1%, а в группе исследования на 72,4%, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности данного лечебно-диагностического комплекса ведения больных с острой НСТ, что не требует применения мер по реабилитации больных, а лишь о необходимости профилактики снижения слуха и диспансеризации и наблюдении в течении жизни.

Данные аудиометрии подтверждались данными полученными при регистрации акустического рефлекса. Так в группе сравнения после лечения акустический рефлекс стал регистрироваться на всем протяжении частот в 6 ушах, в 9 ушах была низкая амплитуда кривой на высоких частотах. В группе же исследования акустический рефлекс удалось регистрировать во всех ушах, при этом в двух случаях с низкой амплитудой на высоких частотах, что является подтверждением приведенных выше данных аудиометрии (таблица 3).

При импедансометрии тип кривых не претерпел особых изменений, что опять же является свидетельством патологии слуха не связанной со средним ухом, а патологией, связанной с внутренним ухом, в частности НСТ.

Таким образом, анализ исследования после лечения определил высокую эффективность проведенного лечебно-диагностического комплекса ведения больных с острой НСТ в ранние сроки после начала заболевания с улучшением слуха в 72,4% случаев, против 11,1% случаев в группе сравнения. При этом полное восстановление слуха с нормализацией её

порогов отмечено в 58,8% случаев в группе исследования против 5,9% в группе сравнения, что так же подтверждалось данными импедансометрии при регистрации акустического рефлекса.

Таблица 3

Распределение больных острой НСТ по степени поражения слуха по группам после лечения

Сторона пораж-я	2-х стороннее поражение n=6		Одностороннее поражение n=6		Всего поражений		2-х стороннее поражение n=3		Одностороннее поражение n=11		Всего поражений	
	AD n=6	AS n=6	AD n=2	AS n=4	n	%	AD n=3	AS n=3	AD n=4	AS n=7	n	%
1 степень	0	0	0	0	0	0	2	2	3	3	10*	58,8
2 степень	0	2	1	1	4	22,2	0	1	1	3	5	29,4
3 степень	5	3	1	2	11*	61,1	1	0	0	1	2	11,7
4 степень	1	1	0	1	3	16,7	0	0	0	0	0	0
всего	6	6	2	4	18*	100	3	3	4	7	17*	100

Примечание: * - P<0,05 при сравнении с данными группы исследования

Больные с хронической НСТ для определения эффективности лечения поделены на три группы: 1 группа – группа сравнения (n=12) – сюда вошли больные только с односторонними поражениями, лечение проводится по стандартной методике – применение препаратов следующего характера: нейропротекторы; антигипоксанты; нейротрофические средства; препараты, влияющие на процессы тканевого и клеточного обмена, а также на процессы регенерации нервной ткани. 2 группа – больные, получавшие рекомендованный комплекс ведения ХНСТ с использованием в виде монотерапии цитофлавина и слухопротезированием, вошли все больные с двухсторонними поражениями (n=51). Данная группа была подразделена на 2 подгруппа – в первую вошли больные с отрицательным скринингом, во вторую – больные, у которых выявлено наличие мутации по гетероплазмии митохондриального гена A1555G (таблица 4).

Таблица 4

Распределение больных с хронической НСТ по группам с характеристикой степени тяжести НСТ до лечения

Сторона поражения	2-х стороннее поражение n=51				Одностороннее поражение n=12/%		всего
	Группа без A1555G N=40/%		Группа с A1555G N=11/%				
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11	AD n=8	AS n=4	
3 степень	24/60*	14/35*	5/45,4*	4/36,4	5/62,5*	1/25	53/46,5*
4 степень	16/40*	26/65*	6/54,6*	7/63,6	3/37,5	3/75*	61/53,5*
всего	40	40	11	11	8	4	114

Примечание: * - P<0,05 достоверная разница в результатах

Анализ рекомендованного лечения больных с ХНСТ проведен в сроки 10 дней, 6 месяцев и 12 месяцев

Через 10 дней после лечения по жалобам отмечено снижение интенсивности шума в ушах, субъективное улучшение слуха больные не отмечали, лишь в некоторых случаях отмечено улучшение разборчивости речи без значимой разницы по группам исследования. Аудиометрические данные через 10 дней после лечения во всех группах не выявили никаких сдвигов порогов слуха (таблица 5).

Таблица 5

Распределение больных с хронической НСТ по группам с характеристикой степени тяжести НСТ после лечения (10 дней)

Сторона поражения	2-х стороннее поражение n=51				Одностороннее поражение n=12/%		всего
	Группа без A1555G N=40/%		Группа с A1555G N=11/%				
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11	AD n=8	AS n=4	
3 степень	24/60	14/35	5/45,4*	4/36,4	5/62,5*	1/25	53/46,5
4 степень	16/40*	26/65*	6/54,6*	7/63,6	3/37,5*	3/75*	61/53,5*
всего	40	40	11	11	8	4	114

Примечание: * - P<0,05 достоверная разница в результатах

Через 6 месяцев после второго курса лечения стабильные пороги слуха в группе исследования без наличия мутации A1555G. В группе с мутацией по гену A1555G отмечена ухудшение порогов слуха на 10-30дБ 18,1% ушах, в то время как в группе сравнения ухудшение отмечено в 12,5% ушах (таблица 6).

Таблица 6

Распределение больных с хронической НСТ по группам с характеристикой степени тяжести НСТ после лечения (6 месяцев)

Сторона поражения	2-х стороннее поражение n=51				Одностороннее поражение n=12/%		всего
	Группа без A1555G N=40/%		Группа с A1555G N=11/%				
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11	AD n=8	AS n=4	
3 степень	24/60*	14/35*	3/37,5	3/37,5*	4/50	1/25	49/43
4 степень	16/40	26/65*	8/72,7	8/72,7*	4/50*	3/75*	65/57
всего	40	40	11	11	8	4	114

Примечание: * - P<0,05 достоверная разница в результатах

Исследования порогов слуха через 12 месяцев после третьего курса лечения выявили следующие изменения: в группе исследования при наличии A1555G мутации ухудшение порогов слуха по сравнению с показателями 6 месяцев в 9,1% ушах и по сравнению с начальными показателями в 27,2% ушах; в группе сравнения ухудшение порогов слуха по сравнению с показателями 6 месяцев в 37,5% ушах и по сравнению с начальными

показателями в 50% ушах, в группе же исследования без A1555G мутации пороги слуха оставались стабильными без их снижения (таблица 7).

Таблица 7

Распределение больных с хронической НСТ по группам с характеристикой степени тяжести НСТ после лечения (12 месяцев)

Сторона поражения	2-х стороннее поражение n=51				Одностороннее поражение n=12/%		всего
	Группа без A1555G N=40/%		Группа с A1555G N=11/%		AD n=8	AS n=4	
	AD n=40	AS n=40	AD n=11	AS n=11			
3 степень	24/60*	14/35	2/18,2*	3/37,5*	1/12,5	1/25*	45/39,5
4 степень	16/40*	26/65	9/81,8*	8/72,7	7/87,5*	3/75*	69/60,5
всего	40	40	11	11	8	4	114

Примечание: * - P<0,05 достоверная разница в результатах

Таким образом, можно резюмировать, что применение цитофлавина является эффективным в лечении больных с ХНСТ для превентивной терапии с целью поддержания стабильности слуховых порогов при отсутствии мутации A1555G митохондриального гена, наличие которой является факторов прогрессирования тугоухости, что требует проведения электроакустической коррекции с планированием в будущем кохлеарной имплантации. В группе со стандартным лечением выраженных статистически значимых изменений не выявлено, однако стоит учесть, что монотерапия является предпочтительной как с экономической позиции, так и медицинской позиции, когда применение нескольких препаратов является затратным и трудоемким процессом, не всегда влекущим положительный результат.

По нашей научной работе был разработан алгоритм ранней диагностики и лечения НСТ (рисунок 2).

Резюмируя можно констатировать, что предложенный нами лечебно-диагностический алгоритм, определяющий не только клинические формы приобретенной нейросенсорной тугоухости, но и этиопатогенетические механизмы её развития и прогрессирования является эффективным инструментом как определения лечебной тактики, так и путей профилактики при генетически обусловленных её формах.



Рисунок 2. Лечебно-диагностический алгоритм ПНСТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Доказана роль мутации A1555G гена 12S рибосомальной РНК митохондриальной гетероплазмии в этиопатогенетическом факторе развития приобретенной НСТ. В структуре развития приобретенной НСТ определена роль биохимических регуляторных нарушений NO-синтазном пути образования NO⁻ у больных в острую фазу поражения слухового анализатора.

2. Особенности клинической картины нейросенсорной тугоухости детского возраста отмечено снижение слуха, у взрослого контингента в 38,7% случаев сопровождалось шумом в ушах, при этом в аудиометрических кривых нисходящая кривая острой НСТ отличалась отсутствием костно-воздушного интервала с сохранением стабильных высоких порогов в речевой зоне, при хронической же НСТ отсутствие стабильных порогов в речевой зоне с расположением их на достаточно низких частотах. У больных с острым НСТ со снижением слуха развитие патологического процесса играет роль биохимических регуляторных нарушений NO-синтазном пути образования NO⁻ у больных в острую фазу поражения слухового анализатора, с дисбалансом в системе АОС являются, со стимуляцией избытка NO⁻ с O₂⁻, и увеличения избыточного количества ONOO⁻ в мембранах эритроцитов превышающий контрольный на 26,7% (P<0,01), что свидетельствует о наличии интоксикации с влиянием на орган слуха.

3. В развитии приобретенной нейросенсорной доказана роль митохондриальной мутации с гетероплазмией A1555G в гене 12S рРНК, определившееся в 6,6% среди больных с приобретенной НСТ и в 1,5% в виде носительства в здоровой популяции.

4. Анализ применения комплекса лечебно-диагностических мероприятий при острой НСТ с включением кортизоновой пульс терапии с комплексом цитофлавина определил высокую эффективность с улучшением порогов слуха 72,4% случаев, против 11,1% случаев в группе со стандартным лечением, с нормализацией её порогов в 58,8% случаев в группе исследования против 5,9% в группе сравнения. При этом монотерапия комплексом цитофлавина при хронической НСТ с отсутствием мутации A1555G митохондриального гена является превентивной терапией с целью поддержания стабильности слуховых порогов, без их улучшения.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc 04/05.06.2020.Tib.102.02
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

DAVRONOVA GULRUKH BAXTIYOROVNA

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC METHODS, DIFFERENTIAL
THERAPY AND PREVENTION OF ACQUIRED SENSORINEURAL
HEARING LOSS**

14.00.04 – Otorhinolaryngology

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

SAMARKAND – 2020

The theme of doctoral philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan under the number B2019.3.PhD/Tib1037

The doctoral philosophy (PhD) dissertation has been prepared at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.sammi.uz) and the Informational and Educational portal of «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific chief: **Khushvakova Nilufar Jurakulovna**
doctor of medicine, dotsent,

Official opponents: **Roberto Puxeddu**
doctor of medicine, professor
Shamsiyev Djahongir Fazliddinovich
doctor of medicine, professor

Leading organization: **Vienna medical University (Austria)**

The defense of the dissertation will be held « 17 » 12 2020 at 12⁰⁰ hour at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 at the Samarkand State Medical Institute (Address: 140100, Samarkand, Amir Temur street 18, (Tel./Fax: (+99866) 233-07-66; fax: 66233775(366) e-mail: www.sammi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Samarkand State Medical Institute (registered under № 40753), (Address Samarkand, Amir Temur Street 18, 140100. (Tel/fax: (+99866) -233-07-66; e-mail: www.sammi.uz.

The abstract of dissertation was distributed « 10 » 12 2020 y.
(Registry report № ___ on _____ 2020 y.)



J.A. Rizayev
Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor



G.U. Samieva
Scientific Secretary of the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

Q.E. Shomurodov
Chairman of the Scientific Seminar under the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research: the aim of the study was the early diagnosis of acquired SNHL, identification of etiopathogenetic factors with subsequent development of pathogenetically based differential therapy and prognosis.

The object of the research work were 89 history of disease of patients with acquired SNHL who received ototoxic drugs in anamnesis in otorhinolaryngology department of 1st clinic of Samarkand state medical institute and Samarkand regional multidisciplinary medical center of children in 2014-2018 years including 32 children at the age of 12-18 years and 57 adults at the age of 19-45 years.

The scientific novelty of the study is as follows:

the significance of genetic factors - genes responsible for hearing and leading to genetic mutations in the A1555G gene in 12S rRNA, along with exogenous factors leading to acquired sensorineural hearing loss;

the role of excessive stimulation of NO^- and O_2^- leading to an imbalance of the antioxidant system in the blood of patients with acute sensorineural hearing loss on the degree of the disease was determined, as well as their correlation with the amount of ONOO^- in erythrocyte membranes;

the effectiveness of electroacoustic correction was proved when heteroplasmy of the A1555G gene in 12S rRNA of mitochondrial DNA leading to sensorineural hearing loss was detected on the basis of the developed algorithm, and in the case of progression of disease of cochlear implantation;

the high efficiency of the method of treating by including metabolic drugs in the complex therapy of patients with sensorineural hearing loss has been proven.

Research methods. In research general clinical, special research methods were used: otorhinolaryngological examination, audiological examination (tone threshold audiometry), acumetry, biochemical, molecular genetic research, as well as statistical research methods.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of a study of molecular genetic mutations and improvement of comprehensive treatment:

The methodological recommendation "Diagnostic and tactical algorithm for the management of patients with acquired sensorineural hearing loss" was approved (Approved by the Ministry of Health from 2020 February 28, № 8np/73). This guideline allowed to optimize early diagnosis, to predict the course of diseases, timely medical and social rehabilitation, and an increase in the effectiveness of medical measures.

Scientific results to optimize the effectiveness of therapeutic measures based on the study of the A1555G mutation of the 12S rRNA gene of mitochondrial DNA for early diagnosis and prevention of complications in patients with SNHL were introduced into practical health care, in the Samarkand regional medical hospital and the Samarkand city family polyclinic № 12 (Conclusion by the Ministry of Health from September 15, 2020, № 8n-d / 130). The introduction of the obtained results into practical medicine made it possible to optimize early diagnosis, predict the course of the disease, shorten the duration of general

treatment, stop the irrational use of highly toxic and ototoxic drugs, and the possibility of reducing disability rates.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, inference, practical recommendations and references. The volume of text material is 127 pages.

НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Исхакова Ф.Ш. Усовершенствование методов лечения приобретенной сенсоневральной тугоухости // Журнал «Российская оториноларингология» -Россия, 2015. -№ 4 (77). -С. 102-105. (14.00.00; 16)
2. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б. Усовершенствование методов лечения наследственно обусловленных форм приобретенной нейросенсорной тугоухости // «Sciences of Europe» -Прага, 2018. -№27, vol 2, -С. 27-30.
3. Hushvakova N.J, Davronova G.B. The effectiveness of cytoflavin in the treatment of sensorineural hearing loss // Mount Katahdin Trail, Alpharetta, Georgia, USA. JUNE 24-25, 2019. -P. 215-219.
4. Давронова Г.Б., Хушвакова Н.Ж. Результаты местного лечения сенсоневральной тугоухости с использованием препарата цитофлавин // «Stomatologiya» -Ташкент, 2020. -№ 1 (78). -С. 99-102. (14.00.00;12)
5. Хушвакова Н.Ж. Давронова Г.Б. Ортирилган нейросенсор каттиққулоқликни даволаш усулларини такомиллаштириш // Журнал «Доктор ахборотномаси». –Самарканд, 2020. -№ 1, -С. 89-92.(14.00.00; 20)
6. Davronova G.B., Hushvakova N.J. The current diagnostic approach to the problem sensorineural hearing loss // «International Journal of Advanced Science and technology». – USA, 2020. Vol 29, -№1s. -P. 2033-2037. Scopus халқаро илмий-техник базалар рўйхатиға киритилган.
7. Давронова Г.Б., Хушвакова Н.Ж. Усовершенствование метода диагностики и лечения острой приобретенной нейросенсорной тугоухости // Журнал «Проблемы биологии и медицины».- Самарканд, 2020. - №4 (120). - С.38-43. (14.00.00; 19)

II бўлим (II часть; part II)

8. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Соатмурадов Х.Б. Оптимизация лечения нейросенсорной тугоухости у детей с неврологической патологией // «Вестник КазНМУ» - Казахстан, 2014. - №4. -С.65-68.
9. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Исакова Ю.Н. Эффективность озонотерапии при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза // «Интер-медикал» - Москва, 2015. - № 5 (11). -С. 42-46.
10. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б. Современный взгляд на диагностику и лечение приобретенной нейросенсорной тугоухости // «Журнал стоматологии и краниофациальных исследований» -Самарканд, 2020. - №1,-С. 43-47.
11. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Исхакова Ф.Ш. Оптимизация лечения приобретенной нейросенсорной тугоухости // «Новые технологии в оториноларингологии» - Омск, 2014. - №2. -С.118-124.

12. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б. Эффективность озонотерапии при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза // «IN SITU» - Москва, 2016. - №5. -С. 41-43.

13. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б. Диагностический и тактический алгоритм ведения больных с приобретенной нейросенсорной тугоухостью: Методическая рекомендация, -Ташкент, 2020. 1-27

14. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б. Оптимизация диагностики молекулярно-генетического анализа приобретенной нейросенсорной тугоухости // Методическая рекомендация, -Ташкент, 2020. 1-35

15. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Махмудова С.К. «Программа для диагностики и выбора тактики лечения наследственных форм приобретенной нейросенсорной тугоухости» //Агенство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан № DGU 06912, Ташкент 2019.

16. Давронова Г.Б., Сайиткулова Г.Д. Оценка эффективности цитофлавина у больных с приобретенной нейросенсорной тугоухости // «Проблема биологии и медицины» - Самарканд, 2018. -№2.1(101) -С.49.

17. Давронова Г.Б., Хамракулова Н.О. Лечение больных с приобретенной формой нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза // XVIII-ой всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодёж и медицинская наука в XXI веке», Киров, 2017 г. -С. 282-283.

18. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б. Лечение больных с приобретенной формой нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза // Ўзбекистон Оториноларингологлари конференцияси «Оториноларингологияда замонавий илмий-амалий технологиялар» материаллари, Бухоро, 2017. -Б. 37.

19. Давронова Г.Б., Махмудова С.К. Современные диагностические подходы к проблеме нейросенсорной тугоухости // «Тиббиёт долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика ёш олимлар ва иктидорли талабаларнинг илмий амалий видеоконференция материаллари, Андижон, 2020. - Б. 194-195.

20. Давронова Г.Б., Сайиткулова Г.Д. Оценка эффективности цитофлавина у больных с приобретенной нейросенсорной тугоухости // «ХИСТ», Украина, 2018. Выпуск 20. -С.263.

21. Давронова Г.Б., Авезова М.М. Лечение больных с приобретенной формой нейросенсорной тугоухости с внутривенным введением озонированной жидкости // Иктидорли студентлар ва ёш олимларнинг 70-илмий анжумани, Самарканд, 2016. -Б. 14-15.

22. Давронова Г.Б., Оптимизация лечения обусловленных форм приобретенной нейросенсорной тугоухости // «Оториноларингологиянинг замонавий йўналишлари» мавзусидаги Ўзбекистон оториноларингологларининг IV съезди, Ташкент, 2015. - С. 47.

23. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Камилов Х.Б., Хамракулова Н.О., Исхакова Ю.Н. Лечение больных с приобретенной формой нейросенсорной тугоухости с внутривенным введением озонированной жидкости // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных и

приобретенных патологий в детской оториноларингологии II - научно – практическая конференция, Ташкент, 2012. -С.96-98.

24. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Хамракулова Н.О., Камолова Х.Б. Генетические аспекты и лечение наследственных несиндромальных нарушений слуха у детей // Генетические аспекты и лечение наследственных несиндромальных нарушений слуха у детей // 51-ая научная конференция студентов Западно Казахстанского государственного мед. университета имени Марата Оспанова с международным участием, Казахстан, 2011г. - С.94-95.

25. Давронова Г.Б. Оптимизация лечения приобретенной нейросенсорной тугоухости // «ХИСТ», Украина, 2015. Выпуск 17. -С.247.

26. Хушвакова Н.Ж., Давронова Г.Б., Камилов Х.Б., Хамракулова Н.О., Исхакова Ю.Н. Генетические аспекты нейросенсорной тугоухости у больных с приобретенными формами заболевания // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных патологий в детской оториноларингологии II- научно – практическая конференция, Ташкент, 2012. -С.126-127.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тиллардаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Отпечатано в типографии Самаркандского государственного
медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.
Подписано в печать 03.12.2020 г. усл. печ. л. 2,79. Формат 60x84,^{1/16}.
Тираж: 60 экз. Заказ № 179-2020
Тел/фах: 0(366)233-07-66
e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz**

