

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХМЕДОВ АХАД ТОХИРОВИЧ

**БОЛАЛАРДА ТУҒМА ЮРАК НУҚСОНЛАРИНИНГ ЖАРРОҲЛИК
КОРРЕКЦИЯСИ ОҚИБАТИНИНГ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК
ПРЕДИКТОРЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.35 – Болалар хирургияси**

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

БУХОРО – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ахмедов Ахад Тохирович

Болаларда туғма юрак нуқсонларининг жарроҳлик коррекцияси
оқибатининг клиник иммунологик предикторлари

..... 3

Ахмедов Ахад Тохирович

Клинико-иммунологические предикторы исхода хирургической
коррекции врожденных пороков сердца у детей

..... 23

Akhmedov Ahad Tokhirovich

Clinical and immunological predictors of the outcome of surgical correction
of congenital heart defects in children

..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published papers

..... 47

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХМЕДОВ АХАД ТОХИРОВИЧ

**БОЛАЛАРДА ТУГМА ЮРАК НУҚСОНЛАРИНИНГ ЖАРРОҲЛИК
КОРРЕКЦИЯСИ ОҚИБАТИНИНГ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК
ПРЕДИКТОРЛАРИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

14.00.35 – Болалар хирургияси

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

БУХОРО – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib1015 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Наврузова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Файзуллаева Нигора Яхъяевна
тиббиёт фанлари доктори

Жиан Баттиста Париги
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Италия)

Етакчи ташкилот

Доғистон давлат тиббиёт университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2021 йил «16» сентябр соат 12³⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№042 рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2021 йил «30» август кунлари тарқатилган.
(2021 йил «30» август даги 032 рақамли реестр баённомаси)



(Handwritten signature)

А.Ш. Ипоятов

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

Д.Н. Ачилова

Илмий даражалар берувчи берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

Н.А. Нуралиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти ва Америка педиатрлари академияси берган маълумотларга асосан «...болаларда туғма юрак нуқсонлари тарқалиш хусусиятига қўра бошқа туғма норасоликларга нисбатан етакчи ўринларни эгаллаган...»¹. Юрак нуқсонлари - туғма норасоликлар ичида энг кўп учрайдиган нуқсонлар сирасига кириб, ривожланиш аномалиялари сабабли келиб чиқадиган болалар ўлимининг асосий сабабчисидир. Бутун дунёда туғма юрак нуқсонлари билан касалланиш ҳар 1000 туғилган боладан 8 дан 10 оралиғида бўлиб, охириги ўн йилликларда ўсиш тенденциясига эга. Сўнги йилларда, туғма юрак нуқсонларининг тузилишида ўзгаришлар, хусусан, комбинациаланган оғир кечувчи турларининг салмоғи ошиши ҳисобига бемор ҳаётининг дастлабки ойларидаёқ қон айланишининг чуқур бузилишлари юзага келиши билан бирга нохуш ҳолатлар кузатиляпти. Болалар кардиохирургиясида жарроҳлик амалиётларининг устувор ривожланиши билан болалар аҳолисига кардиологик хизматни такомиллаштириш зарурияти бирламчи аҳамиятга эгадир.

Дунё миқёсида, ҳозирги вақтда кардиохирургия соҳасидаги ютуқлар энг мураккаб туғма юрак нуқсонларини операция қилиш имкониятини яратмоқда. Туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялаш, сунъий қон айланиши, гипотермия ва кардиоплегия шароитида амалга ошириш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориляпти. Кўпгина ҳолларда болаларда операция ўрта стернотомия усулини қўллаш билан амалга оширилади. Узоқ муддатли фойдаланиш тарихига қарамай, ўрта стернотомия бир қатор камчиликларга эга, уларнинг асосийларидан бири эрта болалик даврида тимэктомиядир. Тўлиқ ёки қисман тимэктомия *T*-хужайралар дифференциацияси манбасини олиб ташлашни ўз ичига олади ва иммун тизимида турли бузилишларни келтириб чиқаради, ўрта стернотомия ва тўлиқ тимэктомия ўртасида иммунологик ўзгаришларга эга боғлиқликни аниқлашга йўналтирилган. Шунинг учун туғма юрак нуқсонларини иммун йўналтирилган хирургик коррекциялаш ҳозирги болалар юрак қон томир жарроҳлигининг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига юқори сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, жахон андозаларига мос даволаш усулларини қўллаш бўйича маълум ишлар амалга оширилган. Бу борада болалар турли касалликларини даволаш ва асоратларини камайтириш, шу жумладан туғма юрак нуқсонларини ўз вақтида хирургик коррекциялашда ижобий натижалар қўлга киритилган. Ўзбекистон Республикаси ривожланиш стратегияси асосида аҳолига, шу жумладан болаларга «...тиббий ёрдам сифатини ошириш ва яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Шу муносабат билан, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, 3 ёшгача бўлган болаларда туғма юрак

¹ World Health Organization. Fact sheet: Congenital anomalies <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (01.12.2020)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

нуқсонлари жарроҳлик коррекцияси истикболини аниқлаш, болаларга сифатли кардиологик хизмат кўрсатиш даражасини ошириш, улар ҳаёти сифатини ошириш ва узоқ йиллар иммун тизими фаолиятини кафолатлайдиган, жарроҳлик усулида даволашга янги ёндашувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меърий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда туғма юрак нуқсонлари (ТЮН) болалар орасида ногиронлик ва ўлим сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Болалар орасида қоринчалараро тўсиқ нуқсони 28,3% бўлмачалараро тўсиқ нуқсони 10,3%, ўпка артерияси стенози 9,8%, Фалло тетрадаси 9,7%, аорта стенози 7,1%, аорта коарктацияси 5,1% ва 4,9% ҳолларда магистрал томирлар транспозицияси учрайди. Шунингдек, уч тавақали клапаннинг гипоплазия синдроми, очик артериал йўлак, тўлик аномал веноз қайтиш ҳам кўп учраб турибти (Скворцов В.В. ва ҳаммуал., 2017).

Юрак аномалиялари билан туғилган болаларнинг 14% и ҳаётининг биринчи ҳафтасида, 25% и биринчи ойида вафот этади, 40% и 1 ёшга етмайди (Зарипов Д.Е. ва ҳаммуал., 2020). Маълумки, ТЮНларининг 90 дан ортиқ варианты ва уларнинг кўплаб комбинациялари мавжуд. Радикал коррекциясиз болаларнинг 50-60% и ҳаётининг биринчи йилидаёқ вафот этади.

ТЮН бўлган болаларнинг адаптация имкониятлари, узоқ муддатли кузатув тактикаси ва реабилитация қилиш масалалари ҳалигача мунозарали бўлиб қолмоқда (Юшченко А.Ю. ва ҳаммуал., 2019). Болалардаги ТЮН жисмоний ривожланиш суръатларининг пасайиши билан мураккаблашади ва бу доимий назоратни талаб қилади (Мискинова Ф.Х. ва ҳаммуал., 2019). Ҳозирги вақтда болаларда энг кўп учрайдиган ТЮНни коррекциялаш икки асосий усул билан амалга оширилиши мумкин: очик хирургик операция ва эндоваскуляр муолажалар (Белова Ю.К. ва ҳаммуал., 2017).

«Очик ва қуруқ» юракдаги операцияларнинг ижобий натижаларида муҳим аҳамиятга эга бўлган асосий масалалардан бири бу операция усулини тўғри танлашдир. Ҳозирги вақтда бўйламасига ўрта стернотомия ТЮН

хирургиясида кенг ва самарали қўлланилмоқда (Абралов Х.К. ва ҳаммуал., 2014).

Ўрта стернотомия юрак операциялари, магистрал томирлар, магистрал хаво йўллари, ўпкани икки томонлама операция қилиш учун асосий кириш усули бўлиб хизмат қилади (Назиров Ф.Г. ва ҳаммуал., 2014; Lafci G et al., 2013). Стернотомиянинг камчиликларига операциядан кейинги стерномедиастинит хавфини киритса бўлади, аммо тўлиқ ўрта стернотомия вақтидаги тимэктомия муҳим аҳамиятга эга. Тимэктомия визуализация ҳамда юрак ва магистрал қон томирларга хирургик киришни яхшилаш учун амалга оширилади (Nafakhi N. et al., 2015; Mozaffarian D. et al., 2016).

Шу билан бирга тимэктомия операциядан кейинги даврда интракапсулар инфилтрация натижасида шишган без томонидан юрак ва катта томирларнинг сиқилиш хавфини бартараф қилади (Назиров Ф.Г. ва ҳаммуал., 2014). Эрта ёшда тўлиқ ёки қисман тимэктомияни ўтказиш *T*-хужайраларнинг сони ва функционал фаоллигининг пасайишини ҳамда дифференциациянинг бузилишини англантиб, болалик даврида иммун тизими турли функцияларининг бузилишини келтириб чиқариши мумкин (Shichkin V.P. et al., 2020).

Тимэктомиядан сўнг беморларда иммунитет бузилишлари пайдо бўлишининг аниқ далиллари йўқлиги сабабли ҳозирги кунда тимусни олиб ташлаш билан боғлиқ хавф кардиохирурглар учун муҳим бўлган ва рад этиб бўлмайдиган техник афзалликларга нисбатан минимал деган фикр кенг тарқалган. Бироқ кўплаб тадқиқотларга қарамай, тимэктомиянинг узок муддатли натижалари ҳали ҳам тўлиқ маълум эмас (Roosen J., 2015; Thapa P. et al., 2019). Шунингдек тимэктомия катталарда *T*-хужайраларининг дифференциация ва етилишининг асосий марказини йўқ қилиши ва шу билан иммун тизимининг шаклланишига таъсир қилишини ҳам инкор қилиб бўлмайти (Van den Broek T. et al., 2016).

Шуни таъкидлаш керакки, шу пайтгача ТЮНни жарроҳлик йўли билан даволашда қўлланиладиган стернотомия пайтида тимусни сақлаб қолиш методикаси йўқ, тимэктомиянинг бола организмнинг ўсиши ва ривожланишига таъсири тўғрисида ягона маълумотлар мавжуд эмас. Шу муносабат билан тимэктомия ва тимус аутоимплантациялашнинг ТЮНнинг хирургик коррекцияси натижаларига таъсирини ўрганиш мақсадга мувофиқдир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режаси (№054) «Бухоро минтақаси иссиқ иқлимли шароитда организмнинг патология олди ва патологик ҳолатлари эрта ташхиси, давоси ва профилактикасига янгича ёндошишини ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялаш натижаларининг клиник-иммунологик предикторларини

аниқлаш ва баҳолаш ҳамда тажрибада тимусни аутоимплантация қилиш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

туғма юрак нуқсонлари бўлган болаларда иммун статусининг асосий кўрсаткичларини ўрганиш ва баҳолаш;

лаборатория ҳайвонларида (қуёнларда) ўтказилган тажриба асосида тимэктомия ва тимус аутоимплантациясининг операция натижаларининг клиник-иммунологик предикторларига таъсирини аниқлаш;

лаборатория ҳайвонларида (қуёнларда) ўтказилган тажриба асосида тимусни аутоимплантация қилиш усулини ишлаб чиқиш, унинг клиник ва иммунологик самарадорлигини исботлаш;

иммунокомпетент хужайраларнинг миқдорий ҳолатини, шунингдек операциядан кейинги давр динамикасида лаборатория ҳайвонларида (қуёнларда) аутоимплантация билан иммунитет ва жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқликни баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказига ётқизилган туғма юрак нуқсонлари билан касалланган 142 нафар бемор, Artemis hospitals касалхонаси (Ҳиндистон) болалар кардиохирургияси бўлимига ётқизилган 259 нафар бемор бола, экспериментал тадқиқотлар учун 45 та қуён хизмат қилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида касал болаларнинг қони, қон зардоби, қуёнларнинг қони ва тимуси олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, клиник-инструментал, иммунологик, биокимёвий, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

«Кўк» туғма юрак нуқсонлари (Фалло тетрдаси ва магистрал томирлар транспозицияси)га CD4+-лимфоцитларнинг юқори даражадаги етишмаслиги ва CD8+-лимфоцитларнинг кўпайиши хослиги аниқланган. CD8+-лимфоцитларининг концентрацияси болалардаги туғма юрак нуқсонлари тури ва типига боғлиқлиги аниқланган;

тажрибада бажарилган тимэктомия экспериментал ҳайвонлар (қуёнлар) организмнинг иммунологик предикторлари ўзгариши экспериментдаги операция натижаларининг салбий натижага олиб келиши исботланган;

лаборатория ҳайвонлари (қуёнлар) устида ўтказилган тажрибада биринчи марта тимус аутоимплантацияси усули ишлаб чиқилган ва унинг клиник-иммунологик самарадорлиги исботланган;

лаборатория ҳайвонлари (қуёнлар) тимусининг аутоимплантациясидан кейинги дастлабки 9 ҳафтаси давомида CD3+ -, CD4+ -, ва CD8+-лимфоцитларининг ишончли даражада тикланиши аниқланган;

хужайравий иммунитет параметрлари билан қуёнларнинг жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган;

тимэктомия операциясидан кейинги даврда CD3+ -, CD4+ -, CD8+-хужайралар миқдори ва ҳафталик вазн ортиши кўрсаткичлари, ҳайвон жун

копламасининг қалинлиги орасида кучли, бевосита ижобий боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

лаборатория ҳайвонларида ўтказилган тажрибада тимусни аутоимплантация қилиш усули ишлаб чиқилган ва унинг клиник-иммунологик самарадорлиги исботланган бўлиб, у туғма юрак нуқсонларини коррекциялашни такомиллаштириш учун тавсия қилинган;

тимэктомиядан сўнг қуёнлар тана вазнининг 2,03 марта яққол камайиши, анемия, лейкопения, барқарор гипопропротеинемия, гипогликемия, уремия, озуқа истеъмолининг 1,79 марта пасайиши, жун қалинлигининг 1,56 марта камайиши исботланган.

тимус аутоимплантациясида CD16+-лимфоцитлар миқдори ва ҳафталик вазн ортиши, жун қалинлиги орасида кучли, тўғридан-тўғри ижобий боғлиқлик, шунингдек, вазн, жисмоний фаоллик ва озуқа истеъмол қилиш ўртасидаги кучли, тескари салбий боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, инструментал ва статистик усуллар, беморлар сони, экспериментал материалнинг етарлилиги, олинган натижаларнинг назарий ва амалий асосларга мослиги, олинган натижаларнинг хорижий ва юртимиздаги тадқиқотлар билан қиёсланганлиги, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли муассасалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, Фалло тетрадаси ва магистрал томирлар транспозициясига CD4+-лимфоцитларнинг юқори даражадаги етишмаслиги ва CD8+-ҳужайраларнинг кўпайиши хослиги, тимэктомия экспериментал ҳайвонларнинг иммунологик предикаторларидаги ўзгаришлар мувозанатининг бузилишини келтириб чиқариши, бу эса экспериментда операция натижаларининг салбий прогнозига олиб келиши; тажрибада тимусни аутоимплантация қилишнинг ишлаб чиқилган усулининг клиник-иммунологик самарадорлиги исботланганлиги; тимус аутоимплантациядан кейинги дастлабки 9 ҳафта давомида CD3+ -, CD4+ -, CD8+-лимфоцитлар миқдорларининг сезиларли даражада тикланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти амалий соғлиқни сақлашга туғма юрак нуқсонларини коррекциялашда оператив кириш йўлини яхшилаш мақсадида лаборатория ҳайвонларидаги экспериментда ўтказилган тимусни аутоимплантация қилиш усули тавсия қилинганлиги, унинг клиник-иммунологик самарадорлиги исботланганлиги, тимэктомиядан сўнг қуёнларнинг тана вазнида яққол 2,03 мартага орқада қолиш, анемия, лейкопения, барқарор гипопропротеинемия, гипогликемия, уремия, озуқа истеъмолининг 1,79 марта пасайиши, жун қалинлигининг 1,56 марта камайиши кузатилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялаш натижаларининг клиник-иммунологик предикторларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялашда тимусни аутоимплантацияси бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялашда тимусни аутоимплантация қилиш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 5 мартдаги 8 н-р/182-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома экспериментда аутоимплантация усулининг иммунологик самарадорлигини баҳолашга имкон берган;

туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялашда тимусни унинг жисмоний ривожланиш билан боғлиқлиги бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекциялашда тимусни унинг жисмоний ривожланиш билан боғлиқлигини ҳисобга олиш билан аутоимплантация қилиш усулларини жорий этиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 мартдаги 8н-р/205-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома мазкур усулни самарали жорий этишга, шунингдек унинг экспериментал ҳайвонларнинг жисмоний ривожланиши билан боғлиқлигини баҳолашга имкон берган.

Олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, шу жумладан РШТЁИМнинг Бухоро филиали, Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Самарқанд вилоят болалар жарроҳлик маркази (СамДавТИ 2-клиникаси) амалий фаолиятига жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 31 мартдаги 8н-д/119-сонли хулосаси). Натижада, лаборатория ҳайвонларида ўтказилган тажрибада тимусни аутоимплантация қилиш усули ишлаб чиқилган ва унинг клиник-иммунологик самарадорлиги исботланган бўлиб, у туғма юрак нуқсонларини коррекциялашни такомиллаштириш учун олинган илмий натижалар қўлланилган, бу эса ўз навбатида болалар иммунитетини тикланишига эришишни таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ҳамда 6 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманда муҳокама этилган.

Тадқиқот натижаларининг нашр қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 17 та илмий иш нашр этилган, шундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 5 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 120 саҳифани ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти, предмети баён этилган, тадқиқотнинг мамлакатимиз фани ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган маълумотларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилмаси бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **«Болаларда туғма юрак нуқсонларидаги иммунитетни ўрганишнинг замонавий жиҳатлари»** замонавий адабиёт, жумладан болаларда ТЮН тарқалиш частотаси, тузилиш хусусиятлари ва жарроҳлик коррекцияси муаммоларини ўрганишга доир материаллар таҳлили келтирилган. ТЮНда иммун тизимининг хусусиятлари тўғрисида материаллар келтирилган. Жарроҳлик коррекциясининг ҳозирги муаммолари, хусусан, юракка кириш усуллари, афзалликлари ва камчиликлари, тавсия этилган профилактика усуллари ва уларнинг натижалари баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида **«Болалардаги туғма юрак нуқсонларини хирургик коррекцияси натижаларининг клиник ва иммунологик предикторларини ўрганиш, тадқиқот ҳажми, материаллар ва усуллари»** деб номланган қўйилган муаммонинг ечимини таъминлайдиган методологик ёндашувлар ва усуллар батафсил баён этилган.

Белгиланган вазифаларни ҳал этиш учун 2018 йилдан 2021 йилгача Бухоро вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази болалар кардиологияси бўлимида ётқизилган 1 ойдан 18 ёшгача бўлган 142 нафар ТЮН билан касалланган болалар тадқиқотга жалб қилинган. Назорат гуруҳи 30 нафар соғлом тенгдошлардан иборат (16 ўғил ва 14 қиз бола) бўлган.

Стационарга ётқизилганларнинг кўпи ўғил болалар – 73 нафар (51,4%), қизлар 69 нафарни (48,6%) ташкил этган. Бемор болалар орасида қоринчалараро тўсиқ нуқсони (ҚАТН) билан касалланган болалар 45 нафар (31,7%), бўлмачалараро тўсиқ нуқсони (БАТН) билан касалланганлар 32 нафар (22,5%), Фалло тетрадаси (ФТ) 33 нафар (23,2%) ва магистрал томирлар транспозицияси (МТТ) 32 нафарни (22,5%) ташкил этган.

Юракни оператив йўл билан даволаш усуллариининг тарқалиш хусусиятларини ўрганиш учун 2018 йилда Artemis hospitals касалхонасининг болалар кардиохирургияси бўлимида (Нью-Дели, Ҳиндистон) тадқиқотлар ўтказилган. 2018 йил мобайнида болалар кардиохирургияси бўлимида 259 нафар касал болада ТЮНни хирургик коррекциялаш ўтказилган, шулардан ўғил болалар 150 (57,9%), қиз болалар 109 (42,1%) нафарни ташкил этган, шундан 3 ёшгача бўлган болалар 128 (49,4%), 3 ёшдан катталар 131 (50,6%) киши. 233 нафар (89,9%) касал болада туғма юрак нуқсонини оператив йўл билан даволаш стернотомия усули орқали, 8 (3,0%) беморда – торакотомия, 18 (6,9%) беморда эндоваскуляр усул билан амалга оширилган.

Экспериментал тадқиқотлар учун стандарт виварий шароитида (ҳарорат 15-20 °С, нисбий намлик 65-70%, 12-14 соат ёруғлик) сақланадиган, оғирлиги 1790 – 2495 г бўлган 3 ойлик, ҳар иккала жинсдаги 45 та шиншилла зотли қуёндан фойдаланилган. Барча ҳайвонлар айти бир парваришхонадан олинган. Лаборатория ҳайвонларини парваришлаш ва боқиш, селекциялаш, виварий биноларини тозалаш ва дезинфекция қилиш ишлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган методик қўлланма (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2016)га мувофиқ амалга оширилган.

Тадқиқот учун лаборатория ҳайвонларининг 3 гуруҳи шакллантирилган: 1-гуруҳ - тотал тимэктомия қилинган, сўнгра тимуснинг аутоимплантацияси ўтказилган қуёнлар (n=15); 2- гуруҳ - тотал тимэктомия қилинган қуёнлар (n=15); 3-гуруҳ - стандарт виварий шароитида сақланган интакт қуёнлар (n=15).

Жисмоний фаоллик ва овқатланиш миқдорини тўғри баҳолаш учун барча тажриба ҳайвонлари (n=45) алоҳида-алоҳида катакли тизимга жойлаштирилган. Қуёнларни катакларига жойлаштиришда катаклар майдонига қўйиладиган оптимал талаблар ҳисобга олинган – ҳар бир қуёнга 0,6 – 0,7 м² жой ажратилган.

Тадқиқот материаллари сифатида экспериментдан олдин ва экспериментдан кейин 1-, 7- ва 9-ҳафталарда олинган қуёнларнинг қон намуналари бўлиб хизмат қилган. Қоннинг морфологияси ўрганилган, веноз қоннинг иммунологик ва биокимёвий таҳлиллари ўтказилган. Тимусни морфологик ўрганиш БухДТИ экспериментал лабораториясида аъзо аутоимплантациясидан олдинги ва кейинги даврларда ўтказилган. Қуёнларнинг клиник-физиологик ҳолати уларни кундалик кўриқдан ўтказиш йўли билан аниқланган. Уларнинг хулқ-атвори, ем-хашак истеъмол қилишдаги иштаҳаси ва жун қопламаси ҳолатига эътибор қаратилган. Уларнинг оғирлиги ҳар ҳафта 0,1 г аниқлик билан билан ўлчайдиган CAS СВХ-12КН (Жанубий Корея) тарозиси ёрдамида индивидуал ўлчаш йўли билан аниқлаб борилган. Ем-хашак истеъмол қилишдаги иштаҳа журналга кунлик озуқа истеъмолини грамм билан қайд этиш орқали аниқланган. Жун қопламасининг қалинлиги умуртқасининг ўртасида жун ўсиши йўналишига тесқари пуфланганда ҳосил бўлган «розетка» майдонининг катталиги билан ўлчанган. Ҳаракат фаоллигини баҳолаш М.П. Рисакова усули (2010) бўйича амалга оширилган.

Экспериментал тадқиқотлар икки босқичда ўтказилган:

1-босқич – 1- ва 2-гуруҳда асептика ва антисептиканинг барча қоидаларига риоя қилган ҳолда умумий оғриқсизлантириш остида тимэктомияни моделлаштириш - Калипсол эритмаси мушак ичига 6-8 мг/кг миқдорда юборилган. 1-гуруҳнинг экспериментал қуёнларида тимуснинг аутоимплантацияси ўтказилган - тимус олиб ташлангандан сўнг перикардга юрак ўнг бўлмачаси проекциясида органнинг $\frac{1}{3}$ қисми аутоимплантация қилинган;

2-босқич–декапитациядан кейин экспериментал ҳайвонлар аутоимплантантининг (тимус) ўзгаришини иммуноморфологик баҳолаш ўтказилган.

Трансплантациядан олдин ва кейин тимуснинг морфологик хусусиятларини ўрганиш учун анъанавий бўлган гематоксилин-эозин ва Ван Гизон усуллари билан бўйаш қўланилган. Гистологик препаратлар Leica DM4000 М оптик микроскопида (Германия) 40 марта катталаштиришда текширилган.

Бемор болалар қонини иммунологик текширишлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти иммуноморфология лабораториясида ўтказилган. Хужайра иммунитет кўрсаткичлари (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD95⁺-лимфоцитлар) ўрганилган. Қон таҳлили операциядан олдин, туғма юрак нуқсонини хирургик коррекциялашдан кейинги дастлабки 3 ойда ўтказилган.

Қуёнлар қонини иммунологик текширишлар динамикада тимэктомия ва тимус атоимплантациясидан олдин ва ундан кейин 1-, 7- ва 9-хафтalarda Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институти иммуноморфология лабораториясида амалга оширилган. Лимфоцитларининг асосий популяцияларини аниқлаш учун «Сорбент» илмий-ишлаб чиқариш марказида (Москва) ишлаб чиқилган LT серияли моноклонал антителолардан билвосита розетка ҳосил қилиш усулидан фойдаланилган.

Қоннинг морфологик ва биокимёвий таҳлили «Standart Diagnostika» МЧЖ лабораториясида (Бухоро) автоматик гематологик анализатор ҳамда иммунохемиллюминесцент (ИХЛА) таҳлил усуллари орқали ўтказилган.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш StatSoft томонидан ишлаб чиқилган Microsoft Windows 10 платформасидаги STATISTICA амалий дастурининг 12.5 версияси 192.7 пакети ёрдамида вариация статистикаси усуллари ёрдамида амалга оширилган. Рақамли маълумотларга IBM шахсий компьютерга мос келадиган Microsoft Windows 10 платформасидаги Microsoft Excel-2019 амалий дастурлари хотирасидан фойдаланиб ишлов берилган. Корреляцион таҳлил Пирсон усули бўйича ўтказилган. Боғлиқлик мезонларини Чеддок шкаласи (2015) ёрдамида баҳоланган. Тадқиқотни ташкил қилиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига риоя қилинган.

Диссертациянинг учинчи бобида «**Туғма юрак нуқсони бўлган болаларнинг клиник характеристикаси**» болаларда ТЮНни хирургик коррекциялашнинг асосий методларининг оператив йўллари ўрганилган. Бундан ташқари, бу бобда ТЮН билан касалланган болалардаги иммун статуснинг хирургик коррекциялашдан олдинги ва кейинги ҳолати динамикаси келтирилган.

2018 йилда Artemis hospital клиникасининг (Ҳиндистон) болалар кардиохирургияси бўлимига ётқизилган ТЮН билан касалланган 259 бола текширилган. Клиникага ётқизилган касал болалардан (n = 259) ҚАТН билан 78 (30,1%), ТФ билан 58 (22,4%), очик артериал йўлак (ОАЙ) билан 10 (3,9%), БАТН билан 24 (9,3%), унивентукуляр ТЮНлари билан - 55 (21,2%), МТТ билан - 11 (4,3%), ўпка артерияси изоляцияланган стенози ЎАИС-3 билан (1,15%), очик атриовентукуляр канал (ОАВК) билан - 7 (2,7%), аорта коарктацияси (КоА) билан -7 (2,7%), ўпка вена томирларининг аномал

дренажи билан (ЎВТАД)- 4 (1,5%), туғма аорта стенози (ТАС) билан -1 (0,4%) ва синус тугуни заифлиги синдроми (СТЗС) билан - 1 (0,4%) нафар бемор текширилган.

ТЮН туфайли жарроҳлик амалиёти ўтказилган касал болаларнинг 233 нафари (89,9%) стернотомия, 8 нафари (3,0%) - торакотомия, 18 нафари (6,9%) эса эндоваскуляр усул билан операция қилинган. ТЮНни 233 беморда стернотомик жарроҳлик йўли билан коррекциялашда қуйидаги амалиётлар бажарилган: аортанинг коарктациясини тўғрилаш - 4 (1,7%); БАТНни ёпиш - 20 (8,6%); АВ каналидаги дефектни коррекциялаш - 7 (3,0%); Фонтан операцияси - 19 та (8,2%); ўпка веналарининг тўлиқ аномал дренажини коррекциялаш - 4 (1,7%); МТТни коррекциялаш - 11 (4,7%); ТФни коррекциялаш - 58 (25,0%); ҚАТНни ёпиш - 74 (32,0%); Глен шунталари - 36 (15,0%) ҳолатда бажарилган.

Эндоваскуляр усул билан коррекциялаш 18 беморда (6,9%): аорта коарктациясини баллонли кенгайтириш - 3 (16,7%), аорта клапанининг баллонли комисуртомияси - 1 (5,56%), БАТНни окклюдер билан ёпиш - 4 (22,2%), ўпка артерияси клапанининг баллонли комисуртомияси - 3 (16,7%), кардиостимулятор имплантацияси - 1 (5,56%), ОАЙни окклюдер билан ёпиш - 6 (33,3%) беморда амалга оширилган. ТЮНни торакотомия орқали хирургик коррекциялаш 8 беморда (3,0%) амалга оширилган: - ЎАнинг торайтириш - 4 (50,0%), ОАЙ ёпиш - 4 (50,0%). ТЮНни жарроҳлик йўли билан коррекциялашда юракни очиш нуқсон турига ва беморнинг ёшига боғлиқ. Стернотомия ёрдамида коррекциялаш 3 ёшгача касал болалар орасида 114 та (48,9%), 3 ёшдан катта болаларда 119 нафар (51,1%) ни ташкил қилган.

ТЮН билан касалланган болаларда хужайра иммунитетини ҳолатини ўрганиш учун «оқ» (ҚАТН, БАТН) ва «кўк» (ТФ, МТТ) турдаги ТЮН билан касалланган болалар танланган. Ҳаммаси бўлиб 0-18 ёшдаги 142 бемор болалар танланган. Улардан ҚАТН билан касалланганлар - 45 (31,7%); БАТН билан - 32 (22,5%); ТФ билан - 33 (23,3%) ва МТТ билан - 32 (22,5%). Беморлар хирургик коррекциядан олдин ва кейин Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг кардиология бўлимида стационар шароитида даволанган. Хирургик коррекциялар Тошкент ва Ҳиндистонда амалга оширилган.

Олинган маълумотларга кўра, ТЮН бор болаларда ўзига хос иммун номуносивлик аниқланган ($p < 0.001$). ТЮНнинг кечиш ва турига қараб хужайравий иммунитетининг кўрсаткичлари ўзига хос хусусиятларни акс эттирган. ТЮНнинг тури ва типидан қатъий назар, умумий лимфоцитлар миқдорининг тақчиллиги аниқланган. «Кўк» ТЮНларга (ТФ ва МТТ) CD4+-лимфоцитларнинг юқори даражадаги етишмаслиги ва CD8+-лимфоцитларнинг кўпайиши хос ($p < 0,01$). ТФ ва МТТда супрессор фаолликнинг кучайиши фонида Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар етишмовчилиги кузатилган.

Биобарин, олинган тадқиқот натижалари асосида тимусни қисман ёки тўлиқ олиб ташлаш билан ТЮНни хирургик коррекциялаш иммун тизимидаги дефицитнинг ривожланишига олиб келади. Аниқланганларнинг барчаси нафақат операциядан кейинги даврда иммунокоррекция қилиш, балки

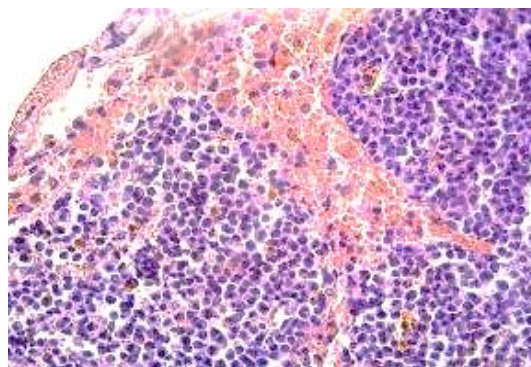
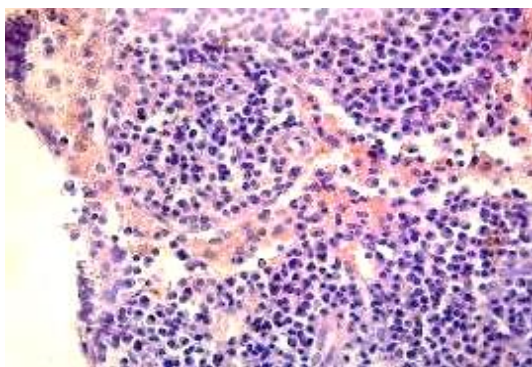
болаларда ТЮНни хирургик коррекциялаш усулларини такомиллаштириш зарурлигини исботлаган.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Тимусни аутооимплантация қилиш усулини ишлаб чиқиш бўйича экспериментал тадқиқотлар натижалари» тимусни қуёнларда аутооимплантация қилиш усулини ишлаб чиқишни тавсифлашга бағишланган.

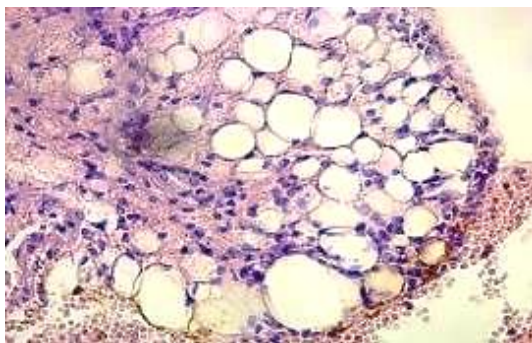
Тадқиқот икки босқичда амалга оширилган. 1-босқич – 1- ва 2- гуруҳларда тимэктомияни моделлаштириш. Умумий оғриқсизлантириш остида мушак ичига 6-8 мг/кг миқдорда Калипсол эритмаси юборилган. Анестезия бошлангандан сўнг қуёнлар операция столига чўзмасдан фиксацияланган. Олдиндан депиляция қилиниб, операция майдони антисептик (Йоднинг 1% ли спиртли эритмаси) билан 3 марта ишлов берилган. Сўнгра олдинги ўрта чизик бўйлаб бўйин чуқурчасининг юқорисидан бошлаб ханжарсимон ўсимтагача тери кесилиб, тери ости фасцияси ва тўш суяги периости кесиб ажратилган. Диафрагманинг стернал қисми ва тўшнинг орқа юзаси тўмтоқ йўл билан ажратилиб, бу билан тўш орти ёғ клетчаси оралиғига кириш имконияти яратилган. Тўш бутун узунлиги бўйлаб босқичма-босқич тўмтоқ йўл билан ажратилган. Тўш чеккаларининг гемостази жарроҳлик (стерил) мумини суртиш орқали амалга оширилган. Стернотомиядан сўнг тимус кўринган. Тимэктомиядан кейин, тимус тўмтоқ йўл билан чиқариб олинган. Сўнг, юрак ўнг бўлмачаси проекциясида перикардга яъзoning $\frac{1}{3}$ қисми аутооимплантация қилинган, яхшироқ битиб кетиши ва васкулиризацияси учун ёғ клетчаларига туташтирилган. Аутооимплант 5,0 викрил иплари билан маҳкамланган. Гемостаз, тўш чеккалари титан иплар билан бирлаштирилган. Яра қаватма-қават тикилгандан сўнг 10% ли Йод-Бетадин эритмаси билан ишлов берилиб, кейин асептик бинт қўйилган. Тимуснинг қолган қисми гистологик тадқиқотлар учун нейтрал формалиннинг 10% ли эритмаси билан фиксация қилинган.

2-босқич - ҳайвонлар инсонпарварлик усули билан сўйилган ва аутооимплант (тимус) ўзгаришини иммуноморфологик баҳолаш қуйидаги кўрсаткичлар ёрдамида амалга оширилган: аутооимплантация пайтида тимусдаги патоморфологик ўзгаришлар, қондаги *T*-хужайраларининг умумий миқдори.

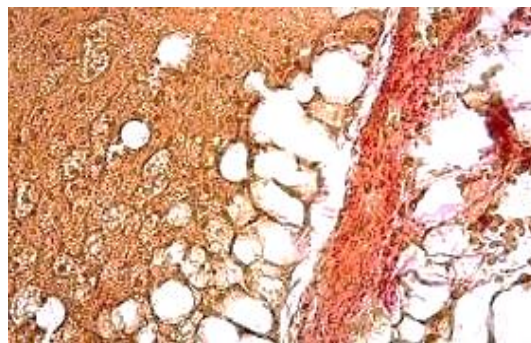
Тажрибанинг 9-ҳафтасида аутооимплант морфологик текширилганда тимуснинг парциал, хужайравий дисплазияси аниқланган. Шунингдек кенгайган периваскуляр бўшлиқларда тимуснинг плазмоцитлар гиперплазияси ва эритроцитлар тўпланиши билан тимус мия қисмининг камайиши ҳам аниқланган. Баъзи жойларда тимус паренхимасининг ёғ ва бириктирувчи тўқима билан алмашилиши аниқланган (1-расм; 2-расм; 3-расм; 4-расм).



1-2-расм. Аутоимплантанг-тимус
(40 мар. кат., гематоксилин-эозин усулда бўялган).



3-расм. Аутоимплантанг, тимус
(40 мар. кат., гематоксилин-эозин усулида бўялган).



4-расм. Аутоимплантанг, тимус
(40 мар. кат., Ван- Гизон усулида бўялган).

5,5 ойлик экспериментал куёнларда аутоимплантда инволюция жараёнини кузатиш унинг синхрон фаолиятини исботлайди.

Тана вазнини ўрганиш тажрибанинг 1-хафтасидан унинг камайишини кўрсатган. Кейин 4-хафтадан бошлаб 1-гурух куёнларининг тана вазни 2-гурух куёнларинг шунга мувофиқ кўрсаткичларига нисбатан ($1881,5 \pm 146,4$ г. ва $1661,7 \pm 121,1$ г) 1,1 мартага ($2053,1 \pm 143,3$ г.) ва 9-хафтада 1,61 мартага ($2668,3 \pm 117,0$ г) характерли ўсиши кузатилган. Тажрибанинг 9-хафтасида 1-гурух куёнларининг вазн кўрсаткичлари ($2668,3 \pm 117,0$ г) назоратга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган - $3372,0 \pm 99,9$ г ($p < 0,05$). 2-гурух куёнларининг тажрибанинг 9-хафтасида тана вазни назорат гуруҳидагиларга нисбатан ($3372,0 \pm 99,9$ г.) ($p < 0,01$) сезиларли 2,03 марта ортда қолиш аниқланган ($1661,7 \pm 121,1$ г.).

Жисмоний ўсишнинг тасдиғи сифатида, тажрибада куёнларнинг ҳафталик вазн ортиши ўлчанган. 1-гурух куёнларида тимэктомия ва ундан сўнг тимуснинг аутоимплантациясидан кейинги дастлабки 3 ҳафта давомида тана вазни ўсишининг ўртача $79,8 \pm 9,91$ г да ортда қолиши аниқланиб, 4-хафтадан бошлаб тана вазнининг $7,6 \pm 2,33$ г. дан $141,6 \pm 12,9$ г. гача ортиши кузатилган. Тажриба куёнларида шундай қонуният ҳаракат фаоллиги, жун қопламасининг қалинлиги ва озуқа истеъмолини баҳолашда ҳам аниқланган.

Экспериментдан олдин барча гуруҳлардаги тажриба куёнларида умумий қон таҳлили кўрсаткичлари (лейкоцитлар, эритроцитлар, гематокрит, гемоглобин, эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) физиологик меъёр даражасида кузатилган.

Тимэктомиядан кейинги 1-хафта охирида куёнларда назорат гуруҳига нисбатан - $6,3 \pm 0,76 \times 10^9$ /л статистик жиҳатдан аҳамиятли лейкоцитоз $13,2 \pm 2,71 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$), гемоглобин миқдорининг назорат гуруҳи - $78,8 \pm 4,01$ г/л ($p < 0,05$)га нисбатан $61,6 \pm 4,4$ г/л гача пасайиши ва ЭЧТнинг назорат гуруҳи - $3,2 \pm 0,32$ мм/соат ($p < 0,05$)га нисбатан $10,9 \pm 2,81$ мм/соат гача ошиши аниқланган.

1-хафта охирида тимус аутоимплантациядан сўнг 1-гуруҳ куёнларида статистик жиҳатдан аҳамиятли лейкоцитоз ($11,8 \pm 2,45 \times 10^9$ /л), гемоглобин миқдорининг камайиши ($64,0 \pm 4,77$ г/л) ва ЭЧТнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ($p < 0,05$) ишончли ўсиши аниқланган ($11,4 \pm 3,44$ мм/соат).

Динамикада, 7-хафтада 1-гуруҳ куёнларида тимус аутоимплантациясидан кейинги 1-хафта кўрсаткичларига нисбатан лейкоцитлар миқдорининг $6,5 \pm 0,56 \times 10^9$ г/л гача камайиши, гемоглобин миқдорининг $76,2 \pm 2,48$ г/л гача, эритроцитларнинг $5,0 \pm 0,55 \times 10^{12}$ /л гача ошиши ва ЭЧТнинг $6,7 \pm 1,82$ мм/соат гача нормаллашиши кузатилган.

7-хафтада динамикада 2-гуруҳ куёнларида лейкопения - $4,1 \pm 0,79 \times 10^9$ /л, гемоглобин миқдорининг $50,6 \pm 5,96$ г/л гача, эритроцитларнинг $4,3 \pm 0,71 \times 10^{12}$ /л гача камайиши ва ЭЧТнинг назорат гуруҳига нисбатан $16,1 \pm 3,43$ мм/соат гача ишончли кўтарилиши аниқланган ($p < 0,05$).

Тажрибанинг 9-хафтаси охирида 1-гуруҳ куёнларида тимус аутоимплантациясидан сўнг динамикада лейкоцитлар миқдори ($5,4 \pm 0,74 \times 10^9$ /л), эритроцитлар миқдори ($5,5 \pm 0,64 \times 10^{12}$ /л), ЭЧТ ($3,1 \pm 0,79$ мм/соат) нинг нормаллашиши ва гемоглобин миқдорининг кўпайиши ($84,3 \pm 4,1$ г/л) кузатилган.

Тимэктомиядан кейин 2-гуруҳдаги куёнларда динамикада лейкопения ($3,4 \pm 0,6 \times 10^9$ /л), гемоглобин ($42,5 \pm 1,64$ г/л) ва эритроцитлар ($3,0 \pm 0,38 \times 10^{12}$ /л) миқдорининг камайиши, шунингдек, ЭЧТ ($20,4 \pm 5,28$ мм/соат) нинг ошиши ($p < 0,05$) сақланиб қолган.

Шундай қилиб, экспериментда куёнларда тимэктомиядан кейин анемия ва лейкопения фонида жисмоний ривожланишда орқада қолиш аниқланган. Аутоимплантация қилинган куёнларда тажрибанинг 7-хафтаси охирига бориб тана вазнининг тикланиши, лейкоцитлар миқдори, ЭЧТнинг нормаллашиши ҳамда гемоглобин ва эритроцитлар таркибининг тикланиши кузатилган.

Диссертациянинг бешинчи бобида **«Тимэктомия ва тимус аутоимплантасидан сўнг лаборатория ҳайвонларининг иммунологик параметрларини кузатиш, динамикасида қиёсий баҳолаш»** тажриба куёнларида иммунитет ҳолатини динамик баҳолаш натижалари келтирилган.

Тажрибадан бир кун олдин барча гуруҳларда T-лимфоцитларни миқдорий аниқлаш натижалари нормал даражада бўлган.

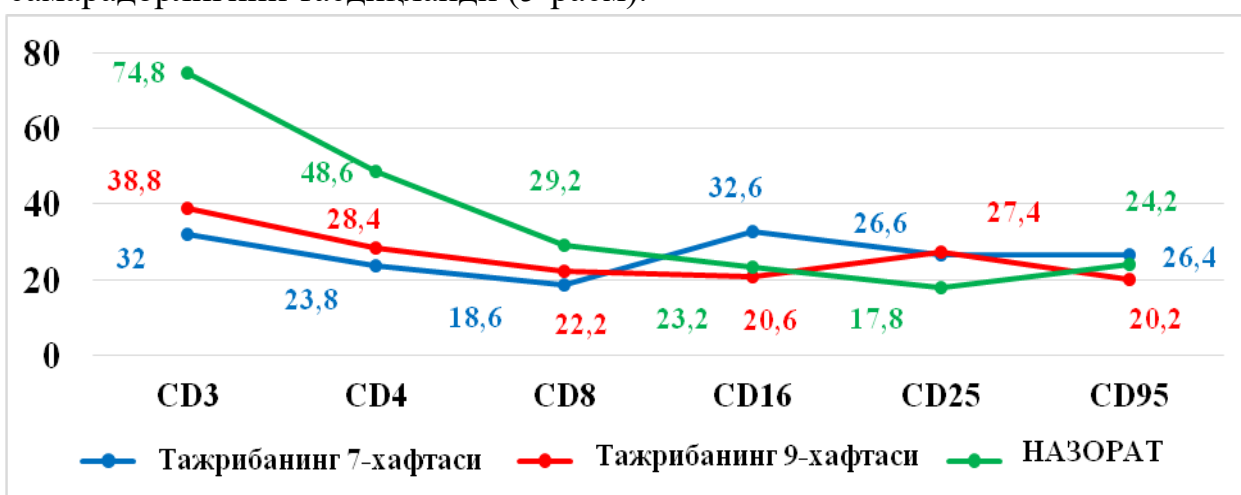
Динамикада экспериментнинг 7 хафтаси давомида CD3+-хужайралари миқдорининг назорат гуруҳининг кўрсаткичига нисбатан - $67,6 \pm 7,09\%$ ($p < 0,001$) 1- ва 2-гуруҳларда мос равишда $32,0 \pm 5,35\%$ ва $15,2 \pm 3,11\%$ гача камайиши аниқланган. Шу билан бирга, 2-гуруҳ куёнларида CD3+-лимфоцитлар концентрациясининг анча пасайиши қайд этилган (1-жадвал).

Экспериментнинг 7-хафтасида қийсланаётган гуруҳларда қоннинг
иммунологик параметрлари (M+m)

Гуруҳлар	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD25+
Назорат гуруҳи	67,6±7,09	40,8±7,56	23,2±2,5	20,2±2,56	17,3±4,38
1-гуруҳ	32±5,35*	23,8±2,95*	18,6±2,7*	32,6±2,7*	26,6±1,82*
2-гуруҳ	15,2±3,11*	12,4±1,34*	14,7±2,28*	26,6±3,58*	16,8±1,1*

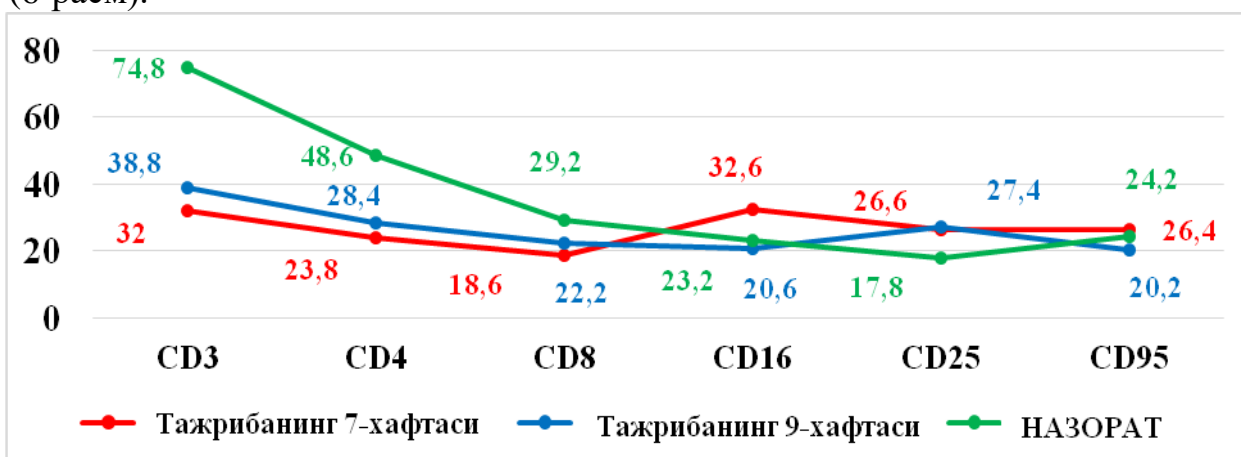
Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларидан фарқларнинг ишончилиги.

Қон параметрларини қийсий баҳолаш CD3+ -лимфоцитлар миқдорининг 2-гуруҳга нисбатан 2,1 баравар даражада ишончли юқори эканлиги аниқланган ($p < 0,05$), бу тимус аутоимплантациясининг клиник-иммунологик самарадорлигини тасдиқлайди (5-расм).



5-расм. 1-гуруҳ қонининг иммунологик параметрлари динамикаси, %

CD4+- ва CD8+-лимфоцитларига доир статистик жиҳатдан муҳим натижалар олинган. 1- ва 2-гуруҳ куёнларининг CD4+-лимфоцитлари назорат гуруҳига нисбатан мувофиқ равишда 23,8±2,95% ва 12,4±1,34% гача камайган ($p < 0,001$). 1- ва 2-гуруҳ куёнларидаги CD8+-лимфоцитлари ҳам назорат гуруҳига нисбатан мувофиқ равишда 18,6±2,7% ва 14,7±2,28% гача камайган (6-расм).

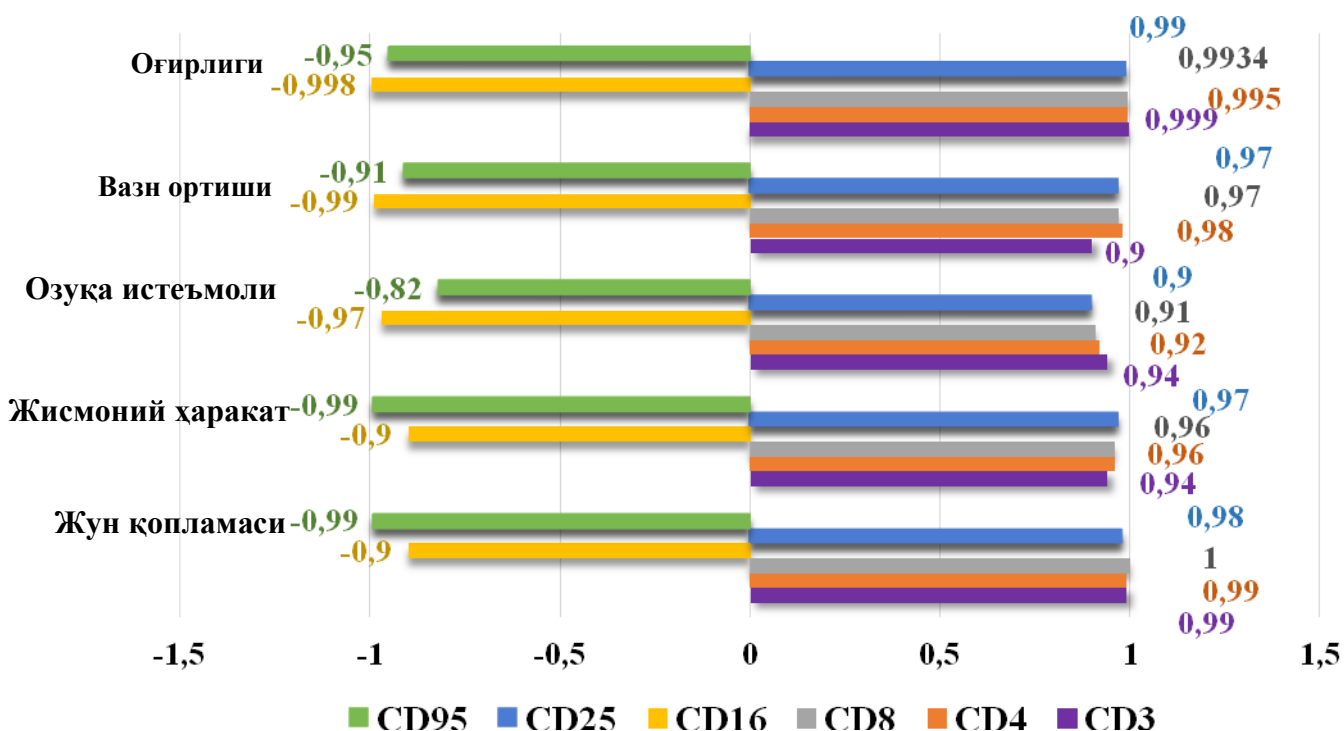


6-расм. 2-гуруҳ қонининг иммунологик параметрлари динамикаси, %

Шундай қилиб, тимэктомия ва аутоимплантациядаги ҳужайравий иммунитетини кўсаткичларини таҳлили CD3+-, CD4+-, ва CD8+-лимфоцитлар миқдорининг кескин камайганлигини, CD16+-лимфоцитлари миқдорининг эса кўпайганлигини кўрсатган. Олинган натижалар, куёнларда тимуснинг аутоимплантацияга жавобан яллиғланиш жараёнининг дастлабки босқичида CD25+-лимфоцитлар миқдори 1,5 баравар, трансплантацион иммунитет (CD16+-лимфоцитлар) 1,6 баравар ортади ($p < 0,05$) деган хулосага келишга имкон берган. Аутоимплантациядан кейинги дастлабки 9 ҳафта мобайнида CD3+-ҳужайралари миқдорининг 2,98 марта, CD4+-ҳужайраларининг 2,2 баробарга ва CD8+-лимфоцитларининг 1,46 марта ишончли тикланиш силжиши аниқланган ($p < 0,01$).

Шундан сўнг тимэктомия ва аутоимплантация қилинган куёнларда жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ва қоннинг иммунологик кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинган.

Тимэктомиядан кейинги даврда куёнларда чизиқли корреляция коэффиценти қон лимфоцитлари (CD3+-, CD4+-) ва вазн параметрлари ўртасида ($r=0.99$) кучли тўғри боғлиқликни кўрсатган. Шу билан бирга, ҳафталик вазн ортиши ҳам CD3+-лимфоцитлар ($r=0.94$), CD4+-ҳужайралар ($r=0.96$) ва CD8+-ҳужайралар ($r=0.96$) билан ҳам кучли боғлиқликка эга. Жисмоний фаоллик, озуқани истеъмол қилиш ва жун қопламаси ҳолати каби жисмоний ўсиш билан ўзаро боғлиқ параметрларни таҳлил қилиш ушбу ўсиш параметрлари билан CD3+-, CD4+-, CD8+-ҳужайралари ўртасида кучли боғлиқликни кўрсатган (7-расм).



7-расм. Тимэктомия қилинган куёнларда иммунитет ва жисмоний ривожланиш кўрсаткичларининг корреляцион ўзаро боғлиқлиги

2-гурух корреляцион таҳлилининг олинган маълумотларидан фарқли ўлароқ, 1-гурух қуёнларида вазн кўрсаткичи ва CD3+-лимфоцитлар орасида мўтадил тесқари боғлиқлик ($r = -0.39$) ҳамда ҳаракат фаоллиги ва CD3+-лимфоцитлар орасида кучли тўғри боғлиқлик аниқланган ($r=0,60$).

Шунингдек, CD4+ -лимфоцитлари ва вазн кўрсаткичлари ($r= -0.51$), озуқа истеъмоли ($r= -0.42$) ва жун қалинлиги ($r = -0.364$) орасида кучли тесқари боғлиқлик аниқланган. Қуёнларнинг ҳаракат фаоллиги эса CD4+-лимфоцитлар билан сезиларли тўғри боғлиқликка эга ($r = 0,49$) бўлган.

Шу билан бирга, аутоимплантациядан кейинги ҳолатнинг ижобий динамиқасини тасдиқловчи қизиқарли факт аниқланган: ҳафталик вазн ортиши CD3+- ва CD4+-лимфоцитлар миқдори билан кучсиз тўғри боғлиқликка эга, CD8+-лимфоцитлар билан эса алоқаси йўқ бўлган. Шу билан бирга, CD8+-лимфоцитлар ва озуқа истеъмол қилиш ҳажми ($r = -0.27$) ва жун қалинлиги ($r = -0.208$) ўртасида заиф тесқари боғлиқлик аниқланган. 1-гурух қуёнларининг ҳаракат фаоллиги CD8+-лимфоцитлар билан кучли тўғри боғлиқликка эга ($r = 0,62$) бўлган.

Трансплантацион иммунитет учун жавобгар бўлган CD16+-лимфоцитлари қуёнларда ҳафталик вазн ортиши ($r = 0.96$) ва жун қалинлиги ($r = 0.92$) билан кучли тўғри боғлиқликка, вазн кўрсаткичлари ($r = -0.84$), ҳаракат фаоллиги ($r= -0,87$) ва озуқа истеъмоли ($r = -0,89$) билан кучли тесқари боғлиқликка эга эканлигини кўрсатган.

Аниқланган алоқалар қуёнларда ҳафталик вазн ортиши ва жун қалинлиги асосида трансплантантнинг яшаб кетишини башорат қилишга имкон берган. Бунда ҳаракат фаоллиги ва озуқа истеъмолининг пасайиши тимус аутоимплантациясининг салбий натижа билан тугашини тасдиқлаган.

CD25+-ҳужайралари, эрта фаоллашиш маркерлари сифатида, трансплантантнинг қабул қилиниш ёки қабул қилинмаслик жараёнини кўрсатади. Тадқиқотда CD25+-ҳужайраларининг аутоимплантация қилинган қуёнларда вазн кўрсаткичи ва озуқа истеъмол қилиш билан мос равишда $r = 0,75$ ва $r = 0,68$ кучли тўғри боғлиқ мавжудлиги аниқланган (1-гурух). Бунда яллиғланиш жараёнининг дастлабки босқичи ривожланиш хусусияти қуёнларнинг жун қопламаси ҳолати ва вазнининг ортишига таъсир қилиб, бу эса ўз навбатида CD25+-лимфоцитлар ва жун қалинлиги ўртасида – $r = -0.634$, CD25+-лимфоцитлар ва ҳафталик вазн ортиши орасида – $r = -0.52$ кучли тесқари боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлаган.

Корреляцион таҳлил жараёнида CD95+-ҳужайралари ва ҳафталик вазн ортиши ўртасида кучли тўғри боғлиқлик борлиги аниқланган – $r = 0.74$. Шу билан бирга CD95+ -ҳужайраларининг озуқа истеъмоли ($r = -0.59$) ва қуёнлар жуни қалинлиги ($r = -0.65$) билан сезиларли даражада тесқари боғлиқлик аниқланган. Олинган маълумотлар 1-гурух қуёнларида жун қопламаси ва озуқа истеъмол қилиниши ҳолатига қараб аутоимплантация натижасини башорат қилиш имконияти мавжудлигини исботлаган.

Шундай қилиб, корреляцион таҳлил аутоимплантация натижаларини ва қуёнларда кўчирилган тимус парчасининг қабул қилинмаслик эҳтимолини тахмин қилишга имкон берди. Ҳужайра иммунитетини параметрлари ва қуёнларнинг жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ўртасидаги аниқланган

боғлиқликлар трансплантанинг битишиб кетишини ҳафталик вазн ортиши ва жун қопламасининг қалинлиги асосида олдиндан айтиш имконини берди. Бинобарин, вазн ортиши ва жун қалинлиги кўрсаткичлари ТЮН хирургик коррекциялаш натижалари предикторлари бўлиб хизмат қилади.

ХУЛОСАЛАР

1. ТЮНларининг тури ва типидан қатъий назар, умумий лимфоцитлар миқдорининг дефицити аниқланган. «Кўк» ТЮНларига (ТФ ва МТТ) CD4+-лимфоцитларнинг юқори даражадаги етишмаслиги ва CD8+-лимфоцитларнинг кўпайиши хос. ТФ ва МТТда супрессор фаолликнинг кучайиши фонида Т-хелперлар етишмовчилиги кузатилди. CD8+-лимфоцитлар концентрацияси болалардаги ТЮНлар тури ва типига боғлиқ бўлди.

2. Жисмоний ўсиш кўрсаткичлари: куёнларда тана вазни аутоимплантациядан кейинги 4-ҳафтага бориб 1,1 мартага, 9-ҳафтага келиб 1,61 мартага, 6-ҳафтага бориб жисмоний фаолликнинг ошиши, ҳафталик вазн ортиши, озуқа истеъмоли ва жун қалинлигининг меъёрий кўрсаткичлари даражасида нормаллашиши аниқланган, 7-ҳафта охирида жисмоний ўсиш ва ривожланишнинг тикланиши, лейкоцитлар миқдори, ЭЧТ нормаллашиши ва Нв ва эритроцитлар миқдорининг тикланиши кузатилган. Тимэктомиядан сўнг назорат гуруҳига нисбатан тана вазни 2,03 мартага, озуқа истеъмоли 1,79 мартага камайган, жун қалинлигининг 1,56 марта камайиши кузатилган. Тимэктомия ва аутоимплантацияда CD3+-, CD4+- ва CD8+-лимфоцитлар миқдорининг ишонarli пасайиши, CD16+-лимфоцитларнинг киллер фаоллигининг ошиши кузатилди. Тимус аутоимплантациясига жавобан яллиғланиш жараёнининг дастлабки босқичида CD25+-лимфоцитлар миқдори 1,5 баравар, трансплантацион иммунитет (CD16+-лимфоцитлар) 1,6 бараварга ортди. Аутоимплантациядан кейинги дастлабки 9 ҳафта давомида CD3+-хужайраларининг 2,98 мартага, CD4+-лимфоцитларининг 2,2 мартага, CD8+-лимфоцитларининг 1,46 мартага ишончли тикланувчи силжиши аниқланган.

3. Тимусни куёнларда аутоимплантация қилишнинг ишлаб чиқилган усули тимуснинг хирургик операциядан кейин 9-ҳафтада гистоморфологик тикланиши ва нормал ишлашини кўрсатди. 5,5 ойлик экспериментал куёнларда аутоимплантда инволюция жараёнини кузатиш унинг ишлашини исботлайди. Лаборатория ҳайвонларида тимусни аутоимплантация қилиш усули, қиёсий жиҳатдан аутоимплантациянинг афзаллигини тасдиқлади. Экспериментал тадқиқотнинг олис муддатли натижаси кардиохирургик операциялар доирасини кенгайтирди.

4. Корреляцион таҳлил аутоимплантация натижалари ва куёнларда кўчирилган тимус парчасининг қабул қилинмаслик эҳтимолини тахмин қилишга имкон берди. Хужайра иммунитетини параметрлари ва куёнлар жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликлар трансплантанинг қабул қилиниши ҳафталик вазн ортиши ва жун қопламасининг қалинлиги асосида олдиндан айтиш имконини беради. Бунда

ҳаракат фаоллиги ва озуқа истеъмоли пасайиши тимус аутоимплантациясининг салбий натижа билан тугабини тасдиқлади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АХМЕДОВ АХАД ТОХИРОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
СЕРДЦА У ДЕТЕЙ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.35 – Детская хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Бухара – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № В2019.2.PhD/Tib1015.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель	Наврузова Шакар Истамовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты	Файзуллаева Нигора Яхьяевна доктор медицинских наук Жиан Баттиста Париги доктор медицинских наук, профессор (Италия)
Ведущее учреждение	Дагестанский государственный медицинский университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится « 16 » сентября 2021 года в 12³⁰ часов на заседании Разового научного совета по присуждению ученых степеней DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан « 30 » августа 2021 года
(реестр протокола рассылки № 032 от « 30 » августа 2021 года).



(Handwritten signatures in blue ink)

А.Ш. Иноятов

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Н. Ачилова

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам

Н.А. Нуралиев

Председатель разового научного семинара при разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной Организации Здравоохранения и Американской Академии Педиатров «...врожденные пороки сердца занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей...»¹. Пороки сердца - наиболее частые врожденные дефекты и основная причина детской смертности от пороков развития. Во всем мире частота врожденных пороков сердца колеблется от 8 до 10 на 1000 родившихся детей, с тенденцией к нарастанию в последние десятилетия. В последние годы наблюдается изменение структуры врожденных пороков сердца, в частности, увеличение удельного веса тяжелых комбинированных форм, часто протекающих с развитием недостаточности кровообращения и с частым неблагоприятным исходом уже в первые месяцы жизни. Приоритетное развитие практической хирургии в детской кардиохирургии и необходимость улучшения кардиологического обслуживания детского населения приобретает первостепенное значение.

В настоящее время достижения в кардиохирургии позволяют оперировать сложнейшие врожденные пороки сердца. Хирургическая коррекция врожденных пороков сердца проводится в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и кардиopleгии. В большинство случаев, у детей используется срединная стернотомия. Несмотря на длительную историю применения, срединная стернотомия имеет ряд недостатков, один из главных является тимэктомия в раннем детском возрасте. Проведение полной или частичной тимэктомии подразумевает удаление источника дифференцировки T-клеток и может обусловить различные нарушения функционирования иммунной системы. Имеется взаимосвязь срединной стернотомии с последующей тотальной тимэктомией с иммунологическими изменениями. Поэтому проведение иммуноориентированной хирургической коррекции врожденных пороков сердца остается одним из актуальных проблем современной детской сердечно-сосудистой хирургии.

В нашей стране проделана определенная работа по оказанию населению качественных медицинских услуг, с применением методов, соответствующих международным стандартам. В связи с этим достигнуты положительные результаты в лечении различных заболеваний у детей и уменьшении осложнений, в том числе своевременной хирургической коррекции врожденных пороков сердца. На основании Стратегии развития Республики Узбекистан перед населением, в том числе и детьми, поставлена задача «...повысить и улучшить качество медицинской помощи ...»². В связи с этим необходимость поднятие качество медицинских услуг на новый уровень,

¹ World Health Organization. Fact sheet: Congenital anomalies <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (01.12.2020)

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы».

особенно определение перспектив хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей до 3 лет, повышение качества оказания детской кардиологических услуг, улучшение качества жизни и разработка новых подходов к хирургическому лечению, которые гарантируют работу иммунной системы на долгие годы имеют важное место.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» и №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся деятельности в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день врожденные пороки сердца (ВПС) у детей остаются одними из причин инвалидности и смертности среди детей. Наиболее часто среди детей встречаются дефект межжелудочковой перегородки в 28,3% случаях, дефект межпредсердной перегородки в 10,3%, стеноз легочной артерии в 9,8%, тетрада Фалло в 9,7%, стеноз аорты в 7,1%, коарктация аорты в 5,1% и транспозиция магистральных сосудов в 4,9% случаях. Встречаются также синдром гипоплазии трехстворчатого клапана, открытый артериальный проток, полный аномальный венозный возврат (Скворцов В.В. и соавт., 2017).

Среди детей, рождающихся с сердечными аномалиями, 14% умирают в первую неделю жизни, 25% в течение первого месяца, около 40% не доживают до 1-го года (Зарипов Д.Э. и соавт., 2020). Известно, что существует более 90 вариантов врожденных пороков сердца и множество их сочетаний. Без радикальной коррекции 50-60% детей умирают на первом году жизни.

Дискуссионным является вопрос адаптационных возможностей, тактики длительного наблюдения и реабилитации детей с врожденными пороками сердца (Ющенко А.Ю. и соавт., 2019). ВПС у детей осложняются снижением темпов физического развития, что требует постоянного наблюдения (Мискинова Ф.Х. и соавт., 2019). В настоящее время коррекция наиболее встречающихся врожденных пороков сердца у детей может проводится двумя основными методами: открытая хирургическая операция и эндоваскулярные процедуры (Белова Ю.К. и соавт., 2017).

Одним из основных вопросов, имеющих существенное значение в благоприятном исходе операций на «открытом и сухом» сердце является правильный выбор хирургического доступа. В настоящее время в хирургии

ВПС широко и эффективно применяется продольная срединная стернотомия (Абралов Х.К. и соавт., 2014).

Срединная стернотомия служит основным доступом при операциях на сердце, магистральных сосудах, крупных воздухоносных путях, двусторонних вмешательствах на легких (Назыров Ф.Г. и соавт., 2014; Lafci G et. al. 2013). К недостаткам стернотомии относят опасность развития послеоперационного стерномедиастинита, но наибольшее значение имеет тимэктомия при полной продольной срединной стернотомии. Тимэктомия выполняется для лучшей визуализации и для улучшения хирургического доступа к сердцу и магистральным сосудам (Nafakhi H. et al. 2015; Mozaffarian D. et al., 2016).

Удаление тимуса также устраняет риск сдавления сердца и магистральных сосудов опухшей железой, пораженной интракапсулярной инфильтрацией в раннем послеоперационном периоде (Назыров Ф.Г. и соавт., 2014). Проведение полной или частичной тимэктомии в раннем возрасте подразумевает нарушение дифференцировки, а также снижению численности и функциональной активности *T*-клеток и может обусловить различные нарушения функции иммунной системы организма в детском возрасте (Shichkin V.P. et al., 2020).

Ввиду отсутствия однозначных доказательств возникновения иммунных нарушений у пациентов после тимэктомии в настоящее время широко распространено убеждение, что риск, связанный с удалением тимуса, минимален по сравнению с неоспоримыми техническими преимуществами, важными для кардиохирургов. Тем не менее, несмотря на многочисленные исследования, отдаленные результаты тимэктомии все еще до конца не известны (Roosen J., 2015; Thapa P. et al. 2019). Также нельзя исключить, что тимэктомия устраняет главный центр дифференцировки и созревания *T*-клеток у взрослых людей, тем самым влияет на формирование иммунной системы (Van den Broek T. et al., 2016).

Следует отметить, что до настоящего времени, нет способа сохранения тимуса со стернотомическим доступом к сердцу при хирургической коррекции врожденных пороков сердца, нет единых данных влияния тимэктомии на рост и развитие детского организма. В связи с этим целесообразным является изучение влияния тимэктомии и аутоимплантации тимуса на исходы хирургической коррекции ВПС.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена на основании плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (№054) «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона (2017-2021 гг.)».

Цель исследования. Определение и оценка клинико-иммунологических предикторов исхода хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей и разработка способа аутоимплантации тимуса в эксперименте.

Задачи исследования:

изучить и оценить основные показатели иммунного статуса у детей с врожденными пороками сердца;

изучить влияние тимэктомии и аутоимплантации тимуса на клинико-иммунологические предикторы исхода операции в эксперименте на лабораторных животных (кролики);

разработать способ аутоимплантации тимуса в эксперименте на лабораторных животных (кролики) и доказать ее клинико-иммунологическую эффективность;

оценить количественное состояние иммунокомпетентных клеток, а также корреляционную взаимосвязь между показателями иммунитета и физического развития у лабораторных животных (кроликов) с аутоимплантацией в динамике послеоперационного периода.

Объектом исследования явились 142 больных с врожденными пороками сердца, госпитализированных в Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр, 259 больных детей, госпитализированных в отделение детской кардиохирургии больницы Artemis (Индия), 45 кроликов для экспериментального исследования.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови больных детей, кровь и тимус кроликов.

Методы исследования. Были использованы клинические, клинико-инструментальные, иммунологические, биохимические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что для «синих» врожденных пороков сердца (тетрада Фалло и транспозиция магистральных сосудов) характерен достоверно глубокий дефицит CD4⁺-лимфоцитов и повышение CD8⁺-клеток. Концентрация CD8⁺-лимфоцитов зависела от типа и вида врожденных пороков сердца у детей;

доказана, что тимэктомия в эксперименте привела к достоверному дисбалансу изменений иммунологических предикторов организма экспериментальных животных (кролики), что привело неблагоприятному прогнозу исхода операции в эксперименте;

впервые разработан способ аутоимплантации тимуса в эксперименте на лабораторных животных (кролики) и доказана ее клинико-иммунологическая эффективность. Установлено функционирование тимуса при аутоимплантации у животных в течение 5,5 месяцев жизни;

выявлено, что в течение первых 9-недель после аутоимплантации тимуса наблюдается достоверное восстановление содержания CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов;

установлены корреляционные взаимосвязи параметров клеточного иммунитета с показателями физического развития кроликов;

при тимэктомии в динамике послеоперационного периода установлена высокая, прямая положительная взаимосвязь между содержанием CD3⁺-,

CD4⁺-, CD8⁺-клеток и показателями еженедельной прибавки веса, густотой шерстяного покрова животного;

Практические результаты исследования заключаются в следующем: разработан способ аутоимплантации тимуса в эксперименте на лабораторных животных, которое рекомендуется для совершенствования хирургического доступа к сердцу при коррекции врожденных пороков сердца и доказана ее клиничко-иммунологическая эффективность;

доказано, что после тимэктомии наблюдается выраженное отставание в массе тела кроликов в 2,03 раза, анемия, лейкопения, стабильная гипопроотеинемия, гипогликемия, уремия, снижение потребления корм в 1,79 раза, снижение густоты шерсти в 1,56 раза.

установлены высокие, прямые положительные связи между количеством CD16⁺-лимфоцитов и еженедельной прибавкой веса, густотой шерсти, а также высокую, обратная отрицательную связь между показателями веса, двигательной активностью и потреблением корма.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, экспериментального материала, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость исследования заключается в том, что для тетрады Фалло и транспозиции магистральных сосудов характерен достоверно глубокий дефицит CD4⁺-лимфоцитов и повышение CD8⁺-клеток, тимэктомия в эксперименте привела к дисбалансу изменений иммунологических предикторов экспериментальных животных, что привела неблагоприятному прогнозу исхода операции в эксперименте; доказана клиничко-иммунологическую эффективность разработанного способа аутоимплантации тимуса в эксперименте, в течение первых 9 недель после аутоимплантации тимуса наблюдается достоверное восстановление содержания CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов. Установлены корреляционные взаимосвязи параметров клеточного иммунитета с показателями физического развития кроликов, снижение двигательной активности и потребления корм у животных подтверждает неблагоприятный исход аутоимплантации тимуса.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению предложен способ аутоимплантации тимуса в эксперименте на лабораторных животных для совершенствования хирургического доступа к сердцу при коррекции врожденных пороков сердца и доказана ее клиничко-иммунологическая эффективность, доказано, что после тимэктомии наблюдается выраженное отставание в массе тела кроликов в 2,03 раза, анемия, лейкопения, стабильная гипопроотеинемия, гипогликемия, уремия,

снижение потребления корм в 1,79 раза, снижение густоты шерсти в 1,56 раза. Все это способствует уменьшению послеоперационных осложнений и смертности от врожденных пороков сердца, снижению экономических затрат, повышению качества жизни детей данного контингента.

Внедрение результатов исследований. На основании полученных результатов по определению клинико-иммунологических предикторов исхода хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей и разработки способа аутоимплантации тимуса в эксперименте:

Утверждены методические рекомендации «Способ аутоимплантации тимуса при хирургической коррекции врожденных пороков сердца», разработанная на основе научных результатов по аутоимплантации тимуса при хирургической коррекции врожденных пороков сердца (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/182 от 5 марта 2021 года). Данные методические рекомендации позволили оценить иммунологическую эффективность способа аутоимплантации в эксперименте;

утверждены методические рекомендации «Внедрение методов аутоимплантации тимуса при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с оценкой взаимосвязи его с физическим развитием» разработанная на основе научных результатов о взаимосвязи тимуса с его физическим развитием при хирургической коррекции врожденных пороков сердца (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/205 от 11 марта 2021 года). Данные методические рекомендации позволили эффективно внедрять данный метод, а также оценить взаимосвязь его с физическим развитием экспериментальных животных.

Полученные результаты исследования внедрены в практику здравоохранения, в том числе в деятельность Бухарского филиала РНЦЭМП, Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр, в Самаркандский областной детский хирургический центр (2-я клиника СамГосМИ). (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8н-д/119 от 31 марта 2021 года). В результате эксперимента на лабораторных животных был разработан метод аутоимплантации тимуса и доказана его клиническая и иммунологическая эффективность, который был использован в диссертации для улучшения методов коррекции врожденных пороков сердца, что в свою очередь привело к восстановлению детского иммунитета.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, из них 2 в международных и 4 в республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано опубликованы 17 научных работ по теме диссертации, из них 5 статей опубликованы в научных журналах, в том числе 2 в национальных, и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные аспекты изучения иммунитета при врожденных пороках сердца у детей»** приведён анализ современной литературы, в том числе материалы по изучению частоты распространенности, особенности структуры и проблемы хирургической коррекции ВПС у детей. Представлены материалы об особенностях иммунитета при ВПС. Описаны современные проблемы хирургической коррекции, в частности методов доступа к сердцу, преимущества и недостатки, предлагаемые методы профилактики и их результаты.

Во второй главе диссертации **«Объем, материалы и методы исследования по изучению клинко-иммунологических предикторов исхода хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей»** подробно излагаются методологические подходы и методы, обеспечивающее решение поставленной проблемы.

Для решения поставленных задач к исследованиям были вовлечены 142 больных детей с ВПС в возрасте от 1-месяца до 18 лет, госпитализированные в периоды с 2018 по 2021 годов в отделение детской кардиологии Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра. Контрольную группу составили 30 здоровых сверстников (16 мальчиков и 14 девочек).

Из всех госпитализированных в стационар мальчиков было больше - 73 (51,4%), чем девочек - 69 (48,6%). Среди больных детей с ДМЖП было - 45 (31,7%), ДМПП - 32 (22,5%), ТФ - 33 (23,2%) и ТМС - 32 (22,5%) случаев.

Для изучения распространенности методов доступа к сердцу в 2018 году было проведены исследования в отделении детской кардиохирургии больницы Artemis hospitals (Нью-Дели, Индия). За 2018 год в отделении детской кардиохирургии была проведена хирургическая коррекция ВПС у 259 больных детей, из них мальчиков - 150 (57,9%), девочек - 109 (42,1%), из них детей в возрасте до 3-лет было - 128 (49,4%), старше 3-лет - 131 (50,6%) человек. У 233 (89,9%) больным детям при хирургической коррекции ВПС доступ к сердцу было осуществлено методом стернотомии, у 8 (3,0%) - больным -торакотомией и у 18 (6,9%) - эндоваскулярным методом.

Для проведения экспериментальных исследований были использованы 45 кроликов породы Шиншилла обоих полов, в возрасте 3 месяцев с массой 1790-2495 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (температура 15-20°C, относительная влажность 65-70%, 12-14 часов света). Все животные были получены из одного питомника. Содержание лабораторных животных, кормление и уход за ними, подбор животных, уборка и дезинфекция помещений вивария проводили согласно утвержденному МЗ РУз методическому пособию (Нуралиев Н.А. и соавт., 2016).

Для исследований были сформированы 3 группы лабораторных животных: 1-группа - кролики, которым произведена тотальная тимэктомия с последующей аутоимплантацией тимуса (n=15); 2-группа - кролики, которым произведена тотальная тимэктомия (n=15); 3-группа - интактные кролики, которые находились в стандартных условиях вивария (n=15).

Для правильной оценки физической активности и питания все (n=45) экспериментальные животные были помещены в шедовую систему по отдельности. При расположении кроликов в клетки шедов были учтены оптимальные требования к площади клеток - 0,6-0,7 м² на кролика.

Материалом исследований явились образцы крови кроликов, взятые до эксперимента и на 1-, 7- и 9-недели после эксперимента. Была изучена морфология крови, проведены иммунологические и биохимические анализы венозной крови. Проведены морфологическое изучение тимуса в периоды до и после аутоимплантации в экспериментальной лаборатории БухГосМИ. Клинико-физиологическое состояние кроликов определяли путем ежедневного их осмотра. Внимание обращали на их поведение, аппетит по употреблению корма, состояние шерстяного покрова. Массу еженедельно определяли путем индивидуального взвешивания с помощью весов CAS CBX-12KH (Южная Корея) с точностью 0,1 г. Аппетит по употреблению корма определяли путем фиксирования в журнал ежедневного расхода корма в граммах. Густоту волосяного покрова определяли визуально на середине хребта по величине площади дна «розетки», образующейся при раздувании волос против направления их роста. Оценку двигательной активности проводили по методу М.П. Рысаковой (2010).

Экспериментальные исследования проводились в два этапа:

1-этап - моделирование тимэктомии в 1- и 2-группах с соблюдением всех правил асептики и антисептики под общим обезболиванием - внутримышечно введен 5% раствор Калипсола из расчета 6-8 мг/кг. Подопытным кроликам 1-группы проведена аутоимплантация тимуса - после извлечения тимуса была проведена аутоимплантация $\frac{1}{3}$ части органа на перикард в проекции правого предсердия;

2-этап - проведена иммуноморфологическая оценка изменений аутоимплантата (тимус) после декапитации животного общепринятыми гуманными методами.

Для изучения морфологических особенностей тимуса до и после трансплантации, воспользовались общепринятыми методами окраски гематоксилин-эозином и Ван Гизону. Гистологические препараты изучались

под оптическим микроскопом Leica DM4000 M (Германия) 40 кратным увеличением.

Иммунологические исследования крови больных детей проводились в лаборатории иммуноморфологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучены показатели клеточного иммунитета (CD3+-, CD4+-CD8+-, CD16+-, CD25+-, CD95+-лимфоцитов). Анализы крови взяты до операции, в первые 3 месяцев после хирургической коррекции ВПС.

Иммунологические исследования крови кроликов в динамике проводили до и на 1-, 7- и 9-недели после тимэктомии и атоимплантации тимуса в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Для определения основных популяций лимфоцитов человека использовали моноклональные антитела серии LT, разработанные в НПЦ «Сорбент» (Москва) методом непрямого розеткообразования.

Морфологический и биохимический анализ крови проведен в лаборатории ООО «Стандарт Диагностика» (г.Бухара) с помощью автоматического гематологического анализатора и метода иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) анализа.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA версия 12.5 сборка 192.7 от разработчика StatSoft на платформе Microsoft Windows 10. Цифровые данные обработали на IBM совместимый персональном компьютере с использованием памяти прикладных программ Microsoft Excel-2019 платформе Microsoft Windows 10. Корреляционный анализ проведен по методу Пирсона. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015). При организации и проведении исследований соблюдали принципы доказательной медицины.

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных детей, больных врожденными пороками сердца»** изучены способы доступа основных методов хирургических коррекций ВПС у детей. Кроме этого, в главе представлены состояние иммунного статуса у больных детей с ВПС в динамике до и после хирургической коррекции.

Были обследованы 259 больных детей с ВПС, госпитализированных в отделении детской кардиохирургии клиники Artemis hospitals (Индия) в период 2018 года. Из всех госпитализированных больных детей (n=259) с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) было - 78 (30,1%), с тетрадой Фалло (ТФ) - 58 (22,4%), с открытым артериальным протоком (ОАП) - 10 (3,86%), с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) - 24 (9,3%), с унивентрикулярными ВПС - 55 (21,2%), с транспозицией магистральных сосудов (ТМС) - 11 (4,3%), с изолированным стенозом легочной артерии (ИСЛА) - 3 (1,15%), с открытым атриовентрикулярным каналом (ОАВК) - 7 (2,7%), с коарктации аорты (КоА) - 7 (2,7%), с аномальным дренажом легочных вен (АДЛВ)- 4 (1,5%), с врожденным аортальным стенозом (ВАС)-1 (0,4%) и с синдромом слабости синусового узла (СССУ)-1 (0,4%).

Из всех оперированных по поводу ВПС, 233 (89,9%) больным детям доступ к сердцу было осуществлено стернотомией, 8 (3,0%) - больным

торакотомией и 18 (6,9%) - больным эндоваскулярным методом. Были проведены следующие методы хирургической коррекции ВПС - со стернотомией 233 больных (89,9%): коррекцией коарктации аорты - 4 (1,7%); закрытие ДМПП - 20 (8,6%); коррекция дефекта АВ канала - 7 (3,0%); операция Фонтана - 19 (8,2%); коррекция полного аномального дренажа легочных вен - 4 (1,7%); коррекция ТМС - 11 (4,7%); коррекция ТФ - 58 (25,0%); закрытие ДМЖП - 74 (32,0%); шунты Глена - 36 (15,0%).

Эндоваскулярным методом проведены коррекции 18 больным (6,9%), баллонное расширение коарктации аорты - 3 (16,7%), баллонная комисуртомия клапана аорты - 1 (5,56%), закрытие ДМПП окклюдером - 4 (22,2%) баллонная комисуртомия клапана легочной артерии - 3 (16,7%), имплантация кардиостимулятора - 1 (5,56%), закрытие ОАП окклюдером - 6 (33,3%) больным. Хирургическая коррекция ВПС с торакотомией было проведена 8 больным (3,0%): - сужение ЛА - 4 (50,0%), закрытие ОАП - 4 (50,0%). Доступ к сердцу при хирургической коррекции ВПС зависит от вида порока и возраста больных. Среди больных детей с коррекцией посредством стернотомии в возрасте до 3-лет было 114 (48,9%), в возрасте старше 3-лет 119 (51,1%).

С целью изучения состояния клеточного иммунитета у детей с ВПС были отобраны больные дети с ВПС «белого» (ДМЖП, ДМПП) и «синего» типов (ТФ, ТМС). Всего было 142 больных детей в возрасте от 0-18 лет. Из них больные с ДМЖП - 45 (31,7%); ДМПП - 32 (22,5%); ТФ - 33 (23,3%) и ТМС - 32 (22,5%). Больные находились на стационарном лечении в отделении кардиологии Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра до и после хирургической коррекции. Хирургические коррекции ВПС были проведены в Ташкенте и Индии.

Согласно полученным данным установлен характерный иммунный дисбаланс при ВПС у детей ($p < 0,001$). Показатели клеточного иммунитета в зависимости от времени течения и вида ВПС иллюстрируют свои особенности. Установлен дефицит общего пула лимфоцитов, не зависимо от вида и типа ВПС. Для «синих» ВПС (ТФ и ТМС) характерен наиболее глубокий дефицит CD4⁺-лимфоцитов и повышение CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,01$). На фоне повышенной супрессорной активности при ТФ и ТМС наблюдается дефицит T-лимфоцитов и T-лимфоцитов/хелперов.

Следовательно, на основании полученных результатов исследования, установлено, что хирургическая коррекция ВПС с частичным или полным удалением тимуса способствуют развитию дефицита деятельности иммунной системы. Все установленное доказывает необходимость не только иммунокоррекции в послеоперационном периоде, но и совершенствования методов хирургической коррекции ВПС у детей.

Четвертая глава диссертации **«Результаты экспериментальных исследований по разработке метода аутоимплантации тимуса»** посвящена описанию разработки метода аутоимплантации тимуса у кроликов.

Исследования проводили в два этапа. 1-этап - моделирование тимэктомии в 1- и 2-группах. Под общим обезболиванием, внутримышечно введен 5% раствор Калипсола из расчета 6-8 мг/кг. После наступления анестезии кролики

были фиксированы на операционном столе без натяжек. Предварительно была выполнена депиляция и 3 разовая обработка антисептиком (1% спиртовой раствор йода) операционного поля. Далее по передней срединной линии выполнено разрез кожи с рассечением фасции и периоста грудины. Доступ к жировую клетчатку средостения создали путём разделения стернальной части диафрагмы и противоположную поверхность грудины. Грудину рассекли поэтапно, на всём протяжении. С целью остановки кровотечения с краёв грудины втирали хирургический (стерильного) воск. После окончания стернотомии обнаружен был тимус. Далее была произведена тимэктомия, тимус извлечен тупым путем. После извлечения тимуса была произведена аутоимплантация $\frac{1}{3}$ части данного органа на перикард, в проекции правого предсердия примыкая к жировой клетчатке для лучшего приживления и васкуляризации органа. Аутоимплантат был фиксирован 5,0 викриловым швом. Гемостаз, края грудины сводились титановыми швами. Рана послойно ушита и наложена асептическая повязка после обработки раны 10% раствором Йод-Бетадина. Оставшаяся часть тимуса была фиксирована 10% раствором нейтрального формалина для гистохимических исследований.

2-этап - произведен забой животных гуманным методом и проведена иммуноморфологическая оценка изменений аутоимплантата (тимус) с использованием следующих показателей: патоморфологические изменения тимуса при аутоимплантации, общий пул *T*-клеток в крови.

Морфологическое исследование аутоимплантата на 9-недели эксперимента выявило парциальную, клеточную дисплазию тимуса (аутоимплантата). Также обнаружена гиперплазия тимуса с плазмочитами в расширенных периваскулярных пространствах и уменьшение коркового вещества тимуса с накоплением эритроцитов. Местами установлено замещение паренхимы тимуса жировой и соединительной тканью (рис. 1; рис. 2; рис. 3; рис. 4).

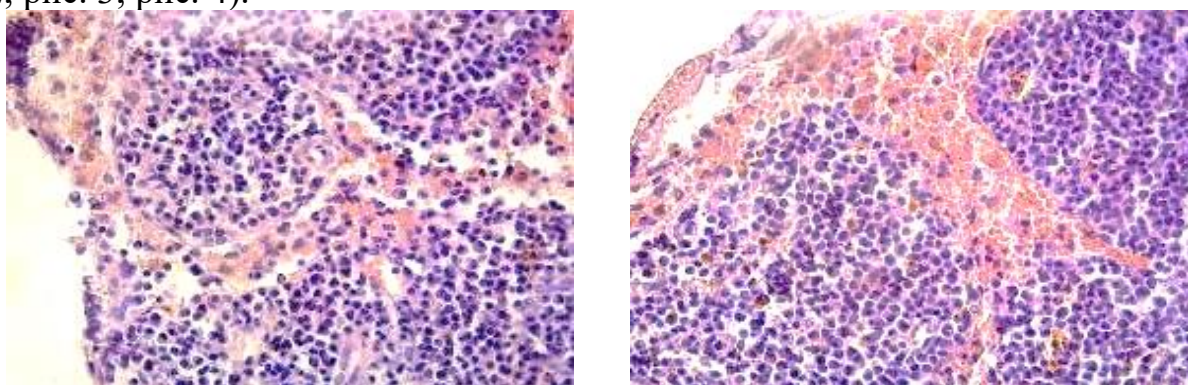


Рис. 1-2. Тимус - аутоимплантат
(Ув. х40, Окраска гематоксилин - эозином).

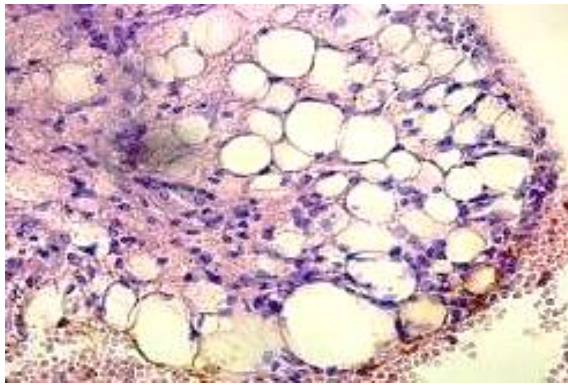


Рис. 3. Тимус - аутоимплантат
(Ув. х40, гематоксилин – эозин).

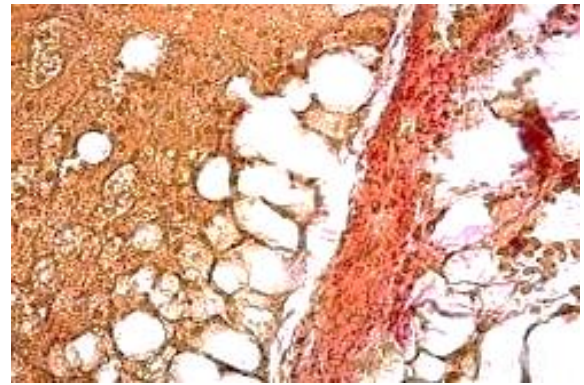


Рис. 4. Тимус - аутоимплантат
(Ув. х40, Окраска по Ван – Гизону).

Наблюдение процесса инволюции в аутоимплантате у подопытных кроликов в 5,5 месячном возрасте доказывает его функционирование.

Изучение массы тела показало её снижение, начиная с 1-недели эксперимента. Далее отмечен характерный подъем массы тела у кроликов 1-группы в 1,1 раза к 4-неделе (2053,1±143,3 г) и в 1,61 раза к 9-неделе жизни (2668,3±117,0 г) по отношению к показателям 2-группы - 1881,5±146,4 г и 1661,7±121,1 г соответственно. Показатели веса кроликов 1-группы к 9-неделе эксперимента (2668,3±117,0 г) были статистически значимы по отношению к контролю - 3372,0±99,9 г ($p < 0,05$). Установлено выраженное отставание массы тела кроликов 2-группы в 2,03 раза к 9-неделе жизни - 1661,7±121,1 г против контроля - 3372,0±99,9 г ($p < 0,01$).

В подтверждении физического роста измеряли еженедельную прибавку веса кроликов в эксперименте. У кроликов 1-группы установлена задержка прибавки веса в течении первых 3-недель после тимэктомии с последующей аутоимплантацией тимуса в среднем на 79,8±9,91 г, начиная с 4-недели наблюдалась прибавка в весе на 7,6±2,33 г до 141,6±12,9 г. Такая закономерность была установлена при оценке двигательной активности, густоты шерстяного покрова и потребления корма у подопытных кроликов.

До эксперимента показатели общего анализа крови (лейкоциты, эритроциты, гематокрит, гемоглобин, СОЭ) у подопытных кроликов всех групп были на уровне физиологической нормы.

В конце 1-недели у кроликов после тимэктомии установлен статистически значимый лейкоцитоз - $13,2 \pm 2,71 \times 10^9/\text{л}$ против контроля - $6,3 \pm 0,76 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), снижение уровня гемоглобина до 61,6±4,4 г/л, против контроля - 78,8±4,01 г/л ($p < 0,05$) и повышение СОЭ до 10,9±2,81 мм/ч против контроля - 3,2±0,32 мм/ч ($p < 0,05$).

В конце 1-недели у кроликов 1-группы после аутоимплантации тимуса установлен статистически значимый лейкоцитоз ($11,8 \pm 2,45 \times 10^9/\text{л}$), снижение гемоглобина (64,0±4,77 г/л) и повышение СОЭ (11,4±3,44 мм/ч) по отношению к показателям контроля ($p < 0,05$).

В динамике на 7-недели у кроликов 1-группы установлено снижение лейкоцитов до $6,5 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$, повышение гемоглобина до 76,2±2,48 г/л, эритроцитов до $5,0 \pm 0,55 \times 10^{12}$ г/л и нормализация СОЭ - 6,7±1,82 мм/ч, по отношению к показателям 1-недели после аутоимплантации тимуса

В динамике на 7-недели у кроликов 2-группы установлена лейкопения - $4,1 \pm 0,79 \times 10^9/\text{л}$, снижение гемоглобина до $50,6 \pm 5,96$ г/л, эритроцитов до $4,3 \pm 0,71 \times 10^{12}/\text{л}$ и ускорение СОЭ до $16,1 \pm 3,43$ мм/ч по отношению к параметрам контроля ($p < 0,05$).

К концу 9-недели эксперимента у кроликов 1-группы после аутоимплантации тимуса в динамике произошла нормализация уровня лейкоцитов ($5,4 \pm 0,74 \times 10^9/\text{л}$), эритроцитов ($5,5 \pm 0,64 \times 10^{12}/\text{л}$), СОЭ ($3,1 \pm 0,79$ мм/ч) и повышение гемоглобина ($84,3 \pm 4,1$ г/л),

У кроликов 2-группы после тимэктомии в динамике сохранилась лейкопения ($3,4 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$), снижение гемоглобина ($42,5 \pm 1,64$ г/л) и эритроцитов ($3,0 \pm 0,38 \times 10^{12}/\text{л}$), а также ускоренная СОЭ ($20,4 \pm 5,28$ мм/ч) – ($p < 0,05$).

Таким образом, в эксперименте у кроликов после тимэктомии установлено отставание в физическом развитии на фоне анемии и лейкопении. При аутоимплантации у кроликов к концу 7-недели наблюдается восстановление массы тела с нормализацией уровня лейкоцитов, СОЭ и восстановлением содержания гемоглобина и эритроцитов.

В пятой главе диссертации «Сравнительная оценка иммунологических параметров лабораторных животных после тимэктомии и аутоимплантации тимуса в динамике наблюдения» представлены результаты динамической оценки состояния иммунитета у подопытных кроликов.

Результаты количественного определения T-лимфоцитов во всех группах за день до эксперимента были на уровне нормальных значений.

В динамике в течение 7-недель эксперимента установлено достоверное снижение количество CD3+-клеток до $32,0 \pm 5,35\%$ и $15,2 \pm 3,11\%$ в 1- и 2-группах соответственно по отношению к показателю контрольной группы - $67,6 \pm 7,09\%$ ($p < 0,001$). При этом было отмечено более глубокое снижение концентрации CD3+-лимфоцитов у кроликов 2-группы (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические параметры крови в группах сравнения на 7-недели эксперимента (M+m)

Группы	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD25+
Контроль	$67,6 \pm 7,09$	$40,8 \pm 7,56$	$23,2 \pm 2,5$	$20,2 \pm 2,56$	$17,3 \pm 4,38$
1 группа	$32 \pm 5,35^*$	$23,8 \pm 2,95^*$	$18,6 \pm 2,7^*$	$32,6 \pm 2,7^*$	$26,6 \pm 1,82^*$
2 группа	$15,2 \pm 3,11^*$	$12,4 \pm 1,34^*$	$14,7 \pm 2,28^*$	$26,6 \pm 3,58^*$	$16,8 \pm 1,1^*$

Примечание: * - достоверность отличий от данных контроля.

При сравнительной оценке показателей крови установлено достоверно высокий уровень CD3+-лимфоцитов в 2,1 раза по отношению к показателям 2-группы ($p < 0,05$), что подтверждает клинко-иммунологическую эффективность аутоимплантации тимуса (рис. 5).

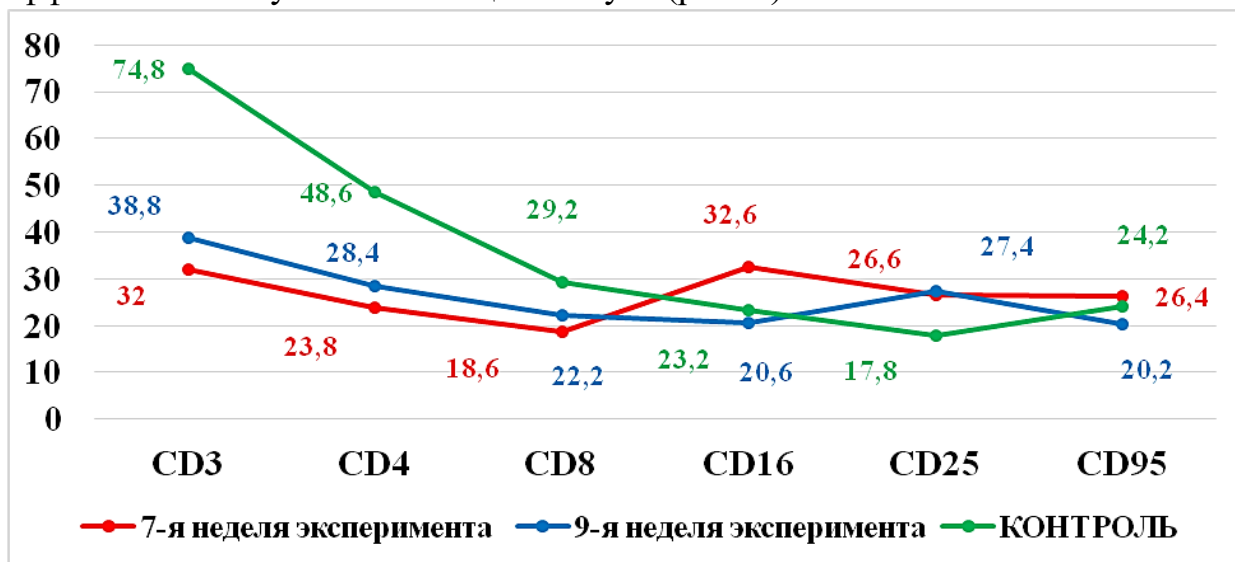


Рис. 5. Динамика иммунологических параметров крови 1-группы, %

Статистически значимые результаты были получены в отношении CD4+- и CD8+-лимфоцитов. CD4+-лимфоциты кроликов 1- и 2-группы по отношению к контролю были достоверно снижены до $23,8 \pm 2,95\%$ и $12,4 \pm 1,34\%$ соответственно ($p < 0,001$). CD8+-лимфоциты у кроликов 1- и 2-группы при этом также были снижены до $18,6 \pm 2,7\%$ и $14,7 \pm 2,28\%$ соответственно против контроля (рис. 6).

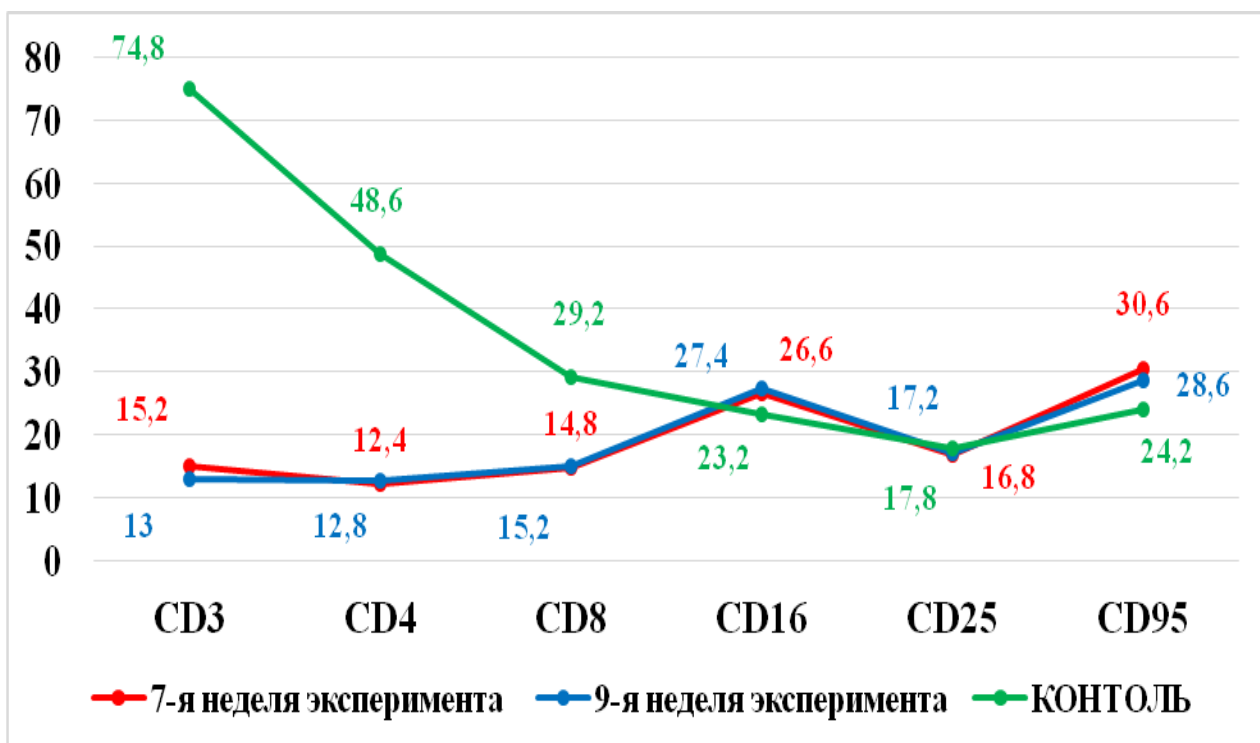


Рис. 6. Динамика иммунологических параметров крови 2-группы, %

Таким образом, анализ клеточного иммунитета при тимэктомии и аутоимплантации показал резкое снижение количество CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, повышение CD16⁺-лимфоцитов. Полученные результаты позволили заключить о том, что у кроликов в ответ на аутоимплантации тимуса в ранней стадии воспалительного процесса повышается уровень CD25⁺-лимфоцитов в 1,5 раза, трансплантационный иммунитет (CD16⁺-лимфоциты) в 1,6 раза ($p < 0,05$). В течении первых 9 недель после аутоимплантации установлен достоверный восстановительный сдвиг количества CD3⁺-клеток в 2,98 раза, CD4⁺-клеток в 2,2 раза, а CD8⁺-лимфоцитов в 1,46 раза ($p < 0,01$).

Далее были анализированы результаты исследований по изучению корреляционной взаимосвязи показателей физического развития с иммунологическими показателями крови у кроликов с тимэктомией и аутоимплантацией.

У кроликов в период после проведения тимэктомии коэффициент линейной корреляции показал весьма высокую положительную взаимосвязь между лимфоцитами (CD3⁺-, CD4⁺-) крови и показателями веса ($r=0,99$) соответственно. При этом, еженедельная прибавка веса также имеет высокую взаимосвязь с CD3⁺-лимфоцитами ($r=0,94$), CD4⁺-клетками ($r=0,96$) и CD8⁺-клетками ($r=0,96$).

Анализ с параметрами взаимосвязанными с физическим ростом, такими как двигательная активность, потребление кормы и состояние шерстяного покрова также показали наличие высокой взаимосвязи между указанными параметрами роста и CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клетками (рис. 7).

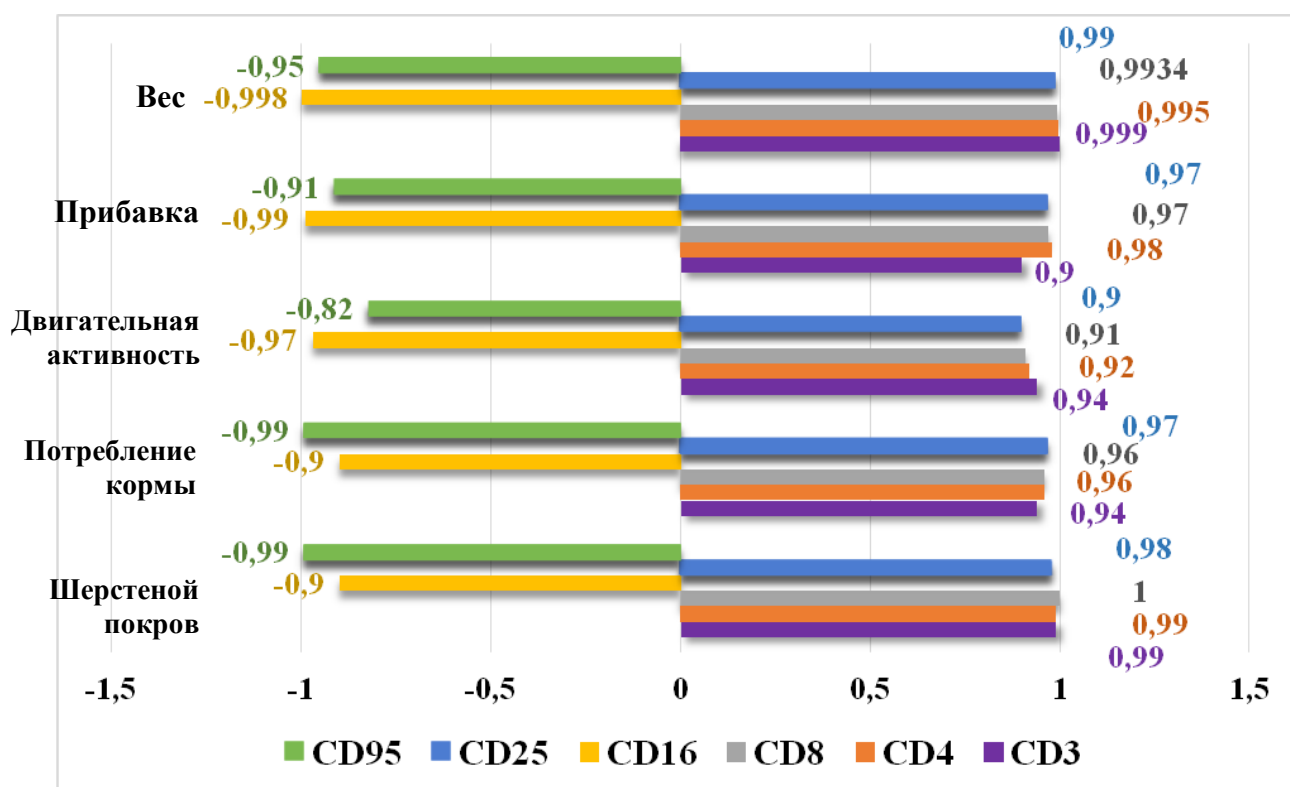


Рис. 7. Корреляционная взаимосвязь показателей иммунитета и физического развития у кроликов с тимэктомией

В отличие от полученных данных корреляционного анализа 2-группы, у кроликов 1-группы выявили умеренную отрицательную связь между показателем веса и CD3+-лимфоцитов ($r=-0,39$) и заметную положительную связь между двигательной активностью и CD3+-лимфоцитов ($r=0,60$).

Установлены также заметные отрицательные взаимосвязи между CD4+-лимфоцитов и показателем веса ($r=-0,51$), объема потребления корма ($r=-0,42$) и густотой шерсти ($r=-0,364$). А двигательная активность кроликов имеет заметную положительную связь с CD4+-лимфоцитами ($r=0,49$).

При этом получен интересный факт, подтверждающий положительную динамику состояния после аутоимплантации: еженедельная прибавка веса имеет слабую положительную взаимосвязь с уровнем CD3+- и CD4+-лимфоцитов, нет связи с CD8+-лимфоцитами. При этом выявили слабые отрицательные связи между CD8+-лимфоцитами и объемом потребления корма ($r=-0,27$) и густотой шерсти ($r=-0,208$). Двигательная активность у кроликов 1-группы имеет высокую положительную взаимосвязь с CD8+-лимфоцитами ($r=0,62$).

CD16+-лимфоциты, ответственные за трансплантационный иммунитет показал высокую положительную связь с еженедельной прибавкой веса кроликов ($r=0,96$) и густотой шерсти ($r=0,92$), и высокую отрицательную связь с показателями веса ($r=-0,84$), двигательной активностью ($r=-0,87$) и потреблением корма ($r=-0,89$).

Полученные связи позволяют прогнозировать заживление трансплантата на основании еженедельной прибавки веса и густоты шерсти у кроликов. При этом снижение двигательной активности и потребления корма подтверждает неблагоприятный исход аутоимплантации тимуса.

CD25+-клетки, как маркеры ранней активации, показывают процесс заживления или отторжения трансплантата. В исследовании установлена высокая положительная взаимосвязь CD25+-клеток с показателем веса и потреблением корма у кроликов с аутоимплантацией (1-группа) $r=0,75$ и $r=0,68$ соответственно. При этом выявили особенность развития ранней стадии воспалительного процесса, которая влияет на состояние шерстяного покрова и прибавки веса у кроликов, что подтверждает наличие отрицательной высокой связи между CD25+-лимфоцитов и густоты шерсти $-r=-0,634$, между CD25+-лимфоцитов и еженедельной прибавки веса - $r=-0,52$.

В ходе корреляционного анализа установлена высокая положительная взаимосвязь CD95+-клеток с еженедельной прибавкой веса - $r=0,74$. При этом выявили заметную отрицательную связь CD95+-клеток с потреблением корма ($r=-0,59$) и густотой шерсти кроликов ($r=-0,65$). Полученные данные доказывают возможность прогнозирования исхода аутоимплантации по состоянию шерстяного покрова и потребления корма у кроликов 1-группы.

Таким образом, корреляционный анализ позволяет прогнозировать исход аутоимплантации и вероятность отторжения пересаженного кусочка тимуса у кроликов. Установленные связи параметров клеточного иммунитета с показателями физического развития кроликов позволяют прогнозировать заживление трансплантата на основании еженедельной прибавки веса и

густоты шерстяного покрова. Следовательно, показатели прибавки веса и густоты шерсти являются предикторами исхода хирургической коррекции ВПС.

ВЫВОДЫ:

1. Установлен дефицит общего пула лимфоцитов, независимо от вида и типа ВПС. Для «синих» ВПС (ТФ и ТМС) характерен наиболее глубокий дефицит CD4⁺-лимфоцитов и повышение CD8⁺- лимфоцитов. На фоне повышенной супрессорной активности при ТФ и ТМС наблюдался дефицит Т-хелперов. Концентрация CD8⁺-лимфоцитов зависит от типа и вида ВПС у детей.

2. Показатели физического роста: повышение массы тела у кроликов после аутоимплантации к 4-й неделе повышается в 1,1 раза, к 9-й неделе - в 1,61 раза, установлено повышение двигательной активности, еженедельной прибавки веса, потребление кормы и нормализация густоты шерсти до контрольных значений аутоимплантации тимуса к 6-й неделе, к концу 7-й недели наблюдался восстановление физического роста и развития с нормализацией уровня лейкоцитов, СОЭ и восстановление уровня Hb и эритроцитов. У кроликов после тимэктомии установлено выраженное отставание в массе тела кроликов в 2,03 раза, снижение потребления кормы в 1,79 раза, снижение густоты шерсти в 1,56 раза. При тимэктомии и аутоимплантации наблюдается резкое снижение количества CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, повышение киллерной активности- CD16⁺-лимфоцитов. В ответ на аутоимплантации тимуса в ранней стадии воспалительного процесса повышается уровень CD25⁺-лимфоцитов в 1,5 раза, трансплантационный иммунитет (CD16⁺-лимфоциты) в 1,6 раза. В течении первых 9-недель после аутоимплантации установлен достоверный восстановительный сдвиг количества CD3⁺-клеток в 2,98 раза, CD4⁺-лимфоцитов в 2,2 раза, CD8⁺-лимфоцитов в 1,46 раза.

3. Разработанный способ аутоимплантации тимуса у кроликов показал гистоморфологическое восстановление и нормальное функционирование тимуса к 9-й неделе хирургического вмешательства. Наблюдение процесса инволюции в аутоимплантанте у подопытных кроликов в 5,5 месячном возрасте доказывает его функционирование. Способ аутоимплантации тимуса в лабораторных животных, в сравнительном аспекте, свидетельствует о преимуществе аутоимплантации тимуса. Отдаленный результат экспериментального исследования расширяет спектр кардиохирургических вмешательств.

4. Корреляционный анализ позволил прогнозировать исход аутоимплантации и вероятность отторжения пересаженного кусочка тимуса у кроликов. Связи параметров клеточного иммунитета с показателями

физического роста и развития кроликов позволили прогнозировать заживление трансплантата на основании еженедельной прибавки веса и густоты шерстяного покрова. При этом снижение двигательной активности и потребления корма подтвердил неблагоприятный исход аутоимплантации тимуса.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE
SCIENTIFIC COUNCIL DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

AKHMEDOV AHAD TOKHIROVICH

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF THE OUTCOME
OF SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN
CHILDREN**

**14.00.36 - Allergology and Immunology
14.00.35 – Pediatric surgery**

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

BUKHARA – 2021

The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan No.B2019.2.PhD/Tib1015.

The thesis was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Informational and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Supervisor	Navruzova Shakar Istamovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents	Fayzullaeva Nigora Yakhyaevna Doctor of Medical Sciences Gian Battista Parigi Doctor of Medical Sciences, Professor (Italy)
Lead institution	Dagestan State Medical University (Russian Federation)

The defense of the dissertation will take place on "16" of "September" 2021 at 12³⁰ PM at a meeting of the Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223 00-50, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No.049). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., Building 1. Tel / fax: +99865 223 00-50, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

Thesis abstract has been sent on "30" of "August", 2021
(Mailing protocol register No.032 from "30" of "August", 2021).



[Handwritten signatures in blue ink]

A.Sh. Inoyatov
Chairman of the Single scientific council
on awarding of the scientific degrees,
Doctor of medical sciences, Professor

D.N. Achilova
Scientific Secretary of the Single
Scientific council on Award of Scientific
degrees, Doctor of Philosophy

N.A. Nuraliyev
Chairman of the Single Scientific Seminar
of the Single Scientific Council on
awarding of the scientific degrees, Doctor
of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (Doctor of Philosophy (PhD) dissertation annotation)

The purpose of the study: Determination and assessment of clinical and immunological predictors of the outcome of surgical correction of congenital heart defects in children and development of a method for autoimplantation of the thymus in an experiment.

The object of the study there were 142 patients with congenital heart defects hospitalized in the Bukhara Regional Children's Multidisciplinary Medical Center, 259 sick children hospitalized in the Department of Pediatric Cardiac Surgery of Artemis Hospital (India), 45 rabbits for experimental research.

The scientific novelty of the research is:

found that there are characteristic of significantly deep deficiency of CD4+-lymphocytes and an increase in CD8+-cells for "blue" congenital heart defects (Fallot's tetrad and transposition of great arteries) The concentration of CD8+-lymphocytes depended on the type and type of congenital heart defects in children;

it was proved that thymectomy in the experiment led to a significant imbalance of changes immunological predictors of the organism of experimental animals (rabbits) leading to an unfavorable prognosis the outcome of the operation in the experiment;

for the first time a method of thymus autoimplantation was developed in an experiment on laboratory animals (rabbits) and its clinical and immunological efficacy was proved. The functioning of the thymus was established during autoimplantation in animals within 5.5 months of life;

It was revealed that during the first 9 weeks after autoimplantation of the thymus, there is a significant recovery of the content of CD3+ -, CD4+ - and CD8+ -lymphocytes. The correlations between the parameters of cellular immunity and the indices of the physical development of rabbits have been established; a decrease in motor activity and food consumption in animals confirms the unfavorable outcome of autoimplantation of the thymus;

during thymectomy in the dynamics of the postoperative period, a high, direct positive relationship was established between the content of CD3+ -, CD4+ -, CD8+-cells and indicators of weekly weight gain, the density of the animal's coat; during autoimplantation of the thymus, high, direct positive relationships were established between the number of CD16+-lymphocytes and weekly weight gain, hair density, as well as a high, inverse negative relationship between weight, physical activity and food intake, which allows predicting graft healing.

Implementation of research results. Based on the results obtained, by definition clinical and immunological predictors of the outcome of surgical correction of congenital heart defects in children and development of a method for autoimplantation of the thymus in the experiment:

methodological recommendations approved "Thymus autoimplantation method for surgical correction of congenital heart defects" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 nr/182 dated March 5, 2021). These guidelines made it possible to evaluate the immunological effectiveness of the autoimplantation method in the experiment;

methodological recommendations approved "The introduction of methods of autoimplantation of the thymus in the surgical correction of congenital heart defects with an assessment of its relationship with physical development" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 nr / 205 of March 11, 2021). These methodological recommendations made it possible to effectively implement this method, as well as evaluate its relationship with the physical development of experimental animals.

The obtained results of the study were introduced into healthcare practice, including the activities of the Bukhara branch of the RSCEMC, Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center, Samarkand Regional Children's Surgical Center (2nd clinic of SamSMI). (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-d / 119 dated March 31, 2021)

Also, the scientific and practical results obtained as a result of studying the scientific topic are used in the training of senior students, clinical residents and masters on the basis of the results obtained in the training process.

The structure and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Наврузова Ш.И.; Ахмедов А.Т. Эффективность иммунокоррекции при врожденных пороках сердца у детей, // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2020. -№2. (30/2) -С. 262-265. (14.00.00. №22).

2. Navruzova Sh.I.; Sadulloeva I.K.; Akhmedov A.T.; Hikmatova Sh.U. Immunity and pro-inflammatory cytokines in congenital heart defects in children, // Journal of critical reviews (India), 2020. -Vol. 2 (Issue 19). - P. 9349-9354 (Scopus).

3. Akhmedov A.T. Modern approach for treatment atresia of pulmonary artery with ventricular septal defect and major aorto - pulmonary collateral arteries, // Journal of critical reviews (India), 2020. -Vol. 2 (Issue 19). - P. 9477-9479 (Scopus).

4. Akhmedov A.T.; Navruzova Sh.I. Autoimplantation of thymus in surgical correction of congenital heart defects, // Central Asian journal of medical and natural sciences (Spain), 2021. -Vol. 2 (Issue 3). - P. 88-98 (Scientific Journal Impact Factor - 5.526).

5. Navruzova Sh.I.; Akhmedov A.T.; Hikmatova Sh.U. Features of comorbidity with congenital heart defects in children, // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, – 2021. -№2. (34/1) -С. 119-123. (14.00.00 №22).

II бўлим (II часть; II part)

6. Ахмедов А.Т. Болаларда туғма юрак нуксонлари коринчалараро тўсик нуксонининг Фалло тетрадасига транспозициясининг истикболини аниқлаш // Бухоро давлат тиббиёт институтининг 20 йиллигига бағишланган талабалар илмий-тадқиқот ишларининг тўплами. – Бухоро, 2011. - 15-16 б.

7. Akhmedov A.T. Features of the natural current of congenital ventriculoseptal defect of heart at children, // Интеллектуал ёшлар – ватанимиз келажаги Тиббиётга оид илмий ишлар тўплами (2-китоб). “Та’лим nashriyoti” -Тошкент, 2012. - 50-52 б.

8. Наврузова Ш.И.; Ахмедов А.Т., Хикматова Ш.У. Коморбидность при врожденных пороках сердца, // Сборник тезисов научно- практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально-значимых заболеваний», - Бухара, 2019. – С. 94

9. Ахмедов А.Т. Особенности частоты врожденных пороков сердца у детей, проживающих в Бухарской области, // Материалы Первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи (Materials of the First Bukhara International Conference of Medical Students and Youth), - Бухара, 2019. - Том 2 - 21-22 с.

10. Ахмедов А.Т. Значение иммуно-эндокринных показателей при врожденных пороках сердца у детей, // “Республика ёш олимлар кенгаши” Нодавлат нотижорат ташкитлоти “Илм-фан тараққиёти ёш олим нигоҳида” мавзусидаги учинчи Республика тармоқли илмий масофавий онлайн конференцияси материаллари. – 2020. - 10 сен. 136-137 б.

11. Ахмедов А.Т. Хирургическая тактика лечения атрезии лёгочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки и большими аорто-лёгочными коллатеральными артериями у детей, // Материалы республиканской Научно-практической on-line конференции «Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности» – Ташкент, 2020 - С. 11.

12. Ахмедов А.Т. Значение иммунотерапии при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей, // Материалы республиканской Научно-практической on-line конференции «Инновационные подходы в улучшении здоровья Детей и снижении детской смертности» – Ташкент, 2020 - С. 12.

13. Akhmedov A.T. Effectiveness of immunocorrection in children with congenital heart diseases, // Материалы 1-й республиканской Научно-практической конференции фармакологов с международным участием «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» - Бухара, 2020. - С.111

14. Navruzova Sh.I., Akhmedov A.T. Correlation of immunity and physical development indicators in rabbits with Autoimplantation, // Materials of 4th Global Congress on Contemporary Sciences & Advancements 30th April, 2021 (Hosted online from Rome, Italy) P.182

15. Akhmedov A.T., Navruzova Sh.I. Congenital heart defects in children and comorbidity, // Materials of 5th Global Congress on Contemporary Sciences & Advancements (Hosted from Singapore) 10th May 2021 P.102

16. Ахмедов А.Т., Наврузова Ш.И. Способ аутоимплантации тимуса при хирургической коррекции врожденных пороков сердца // Методические рекомендации. – Бухара. – 2021. - 20 с.

17. Ахмедов А.Т., Наврузова Ш.И. Внедрение методов аутоимплантации тимуса при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с оценкой взаимосвязи его с физическим развитием // Методические рекомендации. – Бухара. – 2021. - 24 с.

Автореферат “Fayz Print Poligraf” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ҳамда инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 23.08.2021. Бичими 60x84 ¹/₁₆.
Рақамли босма усулида босилди. Times New Roman гарнитураси.
Шартли босма тобоғи: 3.0 Адади 100 нусха.
Буюртма №127/к.
Гувоҳнома АИ № 13-3463
“Fayz Print Poligraf” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, Хофиз Таниш Бухорий кўчаси, 17-уй.
Тел.: +998 93 383 8323

