

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020. Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

АБЛАКУЛОВА ШОХСАНАМ ДАВРОНОВНА

**ГЕНЕТИК ТЕКШИРУВ УСУЛЛАРИ ЁРДАМИДА ОДАТИЙ ҲОМИЛА
ТУШИШИ ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Аблакулова Шохсанам Давроновна

Генетик текширув усуллари ёрдамида одатий хомила тушиши профилактикасини такомиллаштириш3

Аблакулова Шохсанам Давроновна

Совершенствование методов профилактики репродуктивных потерь с использованием генетических методов исследования.....31

Ablakulova Shokhsanam Davronovna

Improving the prevention of conventional miscarriage using genetic testing methods.....57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....60

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020. Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

АБЛАКУЛОВА ШОХСАНАМ ДАВРОНОВНА

**ГЕНЕТИК ТЕКШИРУВ УСУЛЛАРИ ЁРДАМИДА ОДАТИЙ ҲОМИЛА
ТУШИШИ ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Тошкент – 2021

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё бўйича одатий ҳомила тушиши аёллар орасида энг кенг тарқалган акушерлик патологияларидан бири бўлиб, сўнгги йилларда бажарилаётган кўп сонли илмий-тадқиқотлар ушбу патологиянинг олдини олиш, репродуктив йўқотишларни ривожланиши учун юқори хавф гуруҳларини аниқлашга бағишланмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра одатий ҳомила тушиши кўрсаткичи ривожланган мамлакатларда барча ҳомиладорликларнинг 15% ни, ривожланаётган мамлакатларда эса 20–25% ни ташкил қилади¹. Одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда генетик полиморфизмларни тарқалиш фоизини ўрганиш асосида, репродуктив қайта йўқотишларни олдини олиш мақсадида предгравидар тайёрлаш тамойилларини такомиллаштириш бугунги кунда ечими топилиши талаб этиладиган жиддий муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида одатий ҳомила тушишининг келиб чиқиш сабаблари, кечиши ва даволаш тактикаси натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, репродуктив ёшдаги аёллар орасида одатий ҳомила тушиши ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш, ҳомиладорларда одатий ҳомила тушиши билан асоратланиш ҳолатларини эрта ва аниқ ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш; одатий ҳомила тушиши ривожланишида генлар полиморфизмининг тарқалиш фоизини аниқлаш; одатий ҳомила тушиши билан асоратланган ҳомиладорлар орасида ногиронлик ҳамда ўлим ҳолатларини камайтириш борасида чора-тадбирларнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш, илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда мамлакатимизда тиббий хизмат кўрсатишни янги даражага кўтариш борасида мақсадли ислохотлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, болалар ўлиминини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Бу борада, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, одатий ҳомила тушиши келтириб

¹Gotsiridze K.E., Kintraya N.P. Diagnostic significance of assessing peripheral natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):61-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.200>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони // www.lex.uz.

чиқарувчи омилларни ташхислашда молекуляр генетик тадқиқот усулларидан фойдаланиш ва 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, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ–4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъриёв-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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. Жаҳон миқёсида ҳозирга қадар олиб борилган илмий-тадқиқотлардан олинган натижалар, одатий ҳомила тушишида генетик полиморфизмларнинг ролини очиқ берди. Она ва ҳомилада 936 СТ ёки 936 ТТ генотипнинг бўлганда ва VEGF -А генининг 936 С>Т полиморфизми, биринчи триместрда ривожланмаган ҳомиладорликка олиб келиши аниқланди (Демченко Н. С., Башмакова Н. В., 2018; Ю.П. Вдовиченко Н.А. Фирсова., 2019; Vidyadhari M., Sujatha M., 2019). Замонавий қарашларга кўра, GPIIIa генида PLAII аллелининг мавжудлиги ҳомиладорликни эрта йўқотиш учун хавф туғдиради, PLAII аллели ташувчиларида ҳомиладорлик 5 ҳафталикгача бориб ўсишдан тўхтаб қолади ва анэмбрионияни ҳосил қилади, GPIIIa генида PLA I аллели ташувчиларида эса эмбрион ўлими кўпинча 6-9 ҳафталик ҳомиладорликда учрайди (Буштырева И.О., 2016; Hyde K.J., 2018; Parand A, Zolghadri J., 2020).

Замонавий тадқиқотлар натижасида одатий ҳомила тушишининг асосий сабабларидан бири сифатида, эстрогенларнинг синтези ва метаболизмида иштирок этган ферментларни кодловчи генларда полиморфизм мавжудлиги аниқланди (Ихтиярова Г.А., 2019.) Маълумки, P450 цитохроми томонидан амалга оширилган эстроген парчаланишининг ферментатив тизими гормонал мувозанатни сақлашда муҳим рол ўйнайди (Artyuk N.V., 2019; Гуляева Л.Ф., Кушлинский Н.Е., 2018). Сўнги йилларда бу жараёнда CYP1A1, CYP1A2 каби генларнинг роли исботланган бўлиб, эстрогенларни оксидлаб, метаболизмнинг II- босқичи учун субстратлар ҳосил қилади (Данилова Л.Н., Червов В.О., 2018; Shi X., Xie X., 2017). Гормон метаболитларини кейинги инактивацияси метаболизмнинг II-босқичи ферментлари ёрдамида, яъни ксенобиотиклар ёрдамида амалга оширилади, шу жумладан сульфотрансфераза (SULT1A1) ҳам иштирок этади (Li J., Chen Y., 2017;

Koutsothanassis Ch A., 2016). Эстроген метаболизми ферментларини кодловчи генларнинг полиморфик вариантлари репродуктив йўқотишлар хавфини ошириши мумкин. Хавф гуруҳларида ДНКнинг бундай вариантларини аниқлаш касалликни эрта ташхислаш ва профилактик даво-чораларини ўз вақтида ўтказишга имкон беради (Абдуллаева Д.Д., 2021; Морозова К.В., Луценко Н.Н. 2019). Мамлакатимиздаги тадқиқотлар натижасида, генлар полиморфизмининг ҳомиладорликка таъсири, уларнинг акушерлик ва перинатал асоратлари, одатий ҳомила тушишини келтириб чиқаришдаги роли ўрганилди (Ўринбоева Н.А., 2018; Султонов С.Н., 2018).

Мамлакатимизда, одатий ҳомила тушишининг клиник белгилари, текширув усуллари ва даволашга бағишланган қатор тадқиқотлар амалга оширилган (Ихтиярова Г.А., 2019; Хафизова Д.Б., 2021). Шунингдек, ёш олимларнинг тадқиқотларида одатий ҳомила тушиши билан асоратланган аёллар саломатлигига эътибор қаратилиб, уларга давлатимиз томонидан кўрсатилаётган юксак эътибор натижаси тиббий ва ижтимоий жиҳатдан таҳлил этилган. Шу билан бирга, кузатувлар Самарқанд вилояти ҳудудида ҳомиладор аёллар орасида одатий ҳомила тушиши, унинг учраши ҳамда самарали ва иқтисодий қулай ташхислаш усуллари ўрганилмаганлигидан далолат бермоқда. Бу эса ушбу йўналишдаги тадқиқотларни амалга ошириш долзарб илмий-амалий аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишларига мувофиқ "Профилактика бўйича янги технологияларни ишлаб чиқиш, инсон касалликларини ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилиш" мавзуси доирасида бажарилган (2017-2020 й.).

Тадқиқотнинг мақсади молекуляр генетик тадқиқот усуллари ёрдамида одатий ҳомила тушиши профилактикасини ангиогенез (VGFA C634G) ва ксениобиотиклар биотрансформациясининг I (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) ва II (GSTP1 rs1138272) босқич генлари полиморфизмини ўрганиш асосида такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда акушер-гинекологик анамнез, соматик статус хусусиятларини ўрганиш ва хавф омилларини баҳолаш;

бирламчи ва иккиламчи одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда ангиогенез (VGFA C634G) ва ксениобиотиклар биотрансформациясининг I (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) ва II (GSTP1 rs1138272) босқичларини тартибга солувчи асосий генлар полиморфизмининг тарқалиш кўрсаткичларини ўрганиш;

анамнезида одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда генлар полиморфизмларининг биргаликдаги (CYP1A1+CYP1A1*3+VEGFA+GSTP1) таъсири натижаларини аниқлаш;

анамнезида репродуктив йўқотишлар бўлган беморларда предгравидар тайёргарликда L-аргинин самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд вилоятида истиқомат қилувчи, анамнезида одатий ҳомила тушиши бор бўлган 90 та аёл ва оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнези бўлмаган 95та шартли соғлом аёл ташкил қилди. Молекуляр-генетик текширув вақтида асосий гуруҳ (n=90) аёллари одатий ҳомила тушиши турига асосланиб, иккита гуруҳга тақсимланди: I-гуруҳни - анамнезида иккиламчи одатий ҳомила тушиши бўлган 64 та аёл, II-гуруҳни - анамнезида бирламчи одатий ҳомила тушиши бўлган 26 та аёл ҳомиладор бўлмаган вақтда ташкил қилди.

Тадқиқотнинг предмети занжирли молекуляр-генетик ва биокимёвий текширувлар учун беморлар қон зардоби ҳамда бачадонни ультратовуш текшируви.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-анамнестик, бачадонни ультратовушли текшириш, занжирли молекуляр- генетик ва статистик таҳлил каби усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда яшовчи аёлларда одатий ҳомила тушишининг молекуляр механизмида ангиогенез VEGFA гени G634C (rs2010963) полиморфизми ва ксениобиотиклар биотрансформациясининг I (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) ва II (GSTP1 rs1138272) босқичини тартибга солувчи асосий генлар полиморфизмининг ҳиссаси аниқланган;

илк бор анамнезида бирламчи ва иккиламчи одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда генлар полиморфизмларининг биргаликдаги таъсири натижалари аниқланган;

ангиогенез гени ва ксениобиотиклар биотрансформациясининг I ва II босқичларини тартибга солувчи генлар полиморфизмини аниқлаш асосида, репродуктив қайта йўқотишларни олдини олиш мақсадида предгравидар тайёрлаш тамойиллари ишлаб чиқилган;

анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда молекуляр-генетик ва лаборатор текширув натижалари асосида, предгравидар тайёргарлик босқичи ва ҳомиладорликнинг биринчи триместрида L-аргинин препаратларини комплекс даво чоралари билан биргаликда қўллаганда, кейинги ҳомиладорликнинг қониқарли кечиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аёлларда репродуктив йўқотишларни ўз вақтида олдини олиш мақсадида, одатий ҳомила тушиши ривожланишини башорат қилишга қаратилган бир қатор чора-тадбирлар: лаборатор, молекуляр-генетик текширув стандарти ишлаб чиқилиб, амалиётга татбиқ этилган;

одатий ҳомила тушиши билан VEGF гени G634C полиморфизми ва GSTP1 гени rs1138272 аллел варианты ўртасида муҳим боғлиқлик борлиги исботланиб, услубий тавсиялар ишлаб чиқилган;

одатий ҳомила тушишида 4 та ноқулай генотипик вариант полиморфизмлари (CYP1A1+CYP1A1*3+VEGFA+GSTP1) комбинациясининг аҳамияти илмий асослаб кўрсатиб берилган;

одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда молекуляр-генетик ва лаборатор текширув натижалари асосида, предгравидар тайёргарлик босқичи ва ҳомиладорликнинг биринчи триместрида L-аргинин препарати комплекс даво чоралари билан биргаликда қўлланилиб, кейинги ҳомиладорликнинг қониқарли кечишини таъминлаш мақсадида алгоритм дастурлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва замонавий усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, танланган материалнинг етарли миқдордалиги, умумклиник, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги ва натижаларнинг ишончлилиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда анамнестик, молекуляр-генетик ҳолатини аниқлаш натижасида VEGFA генининг G634C (rs2010963) полиморфизми ва ксениобиотиклар биотрансформациясининг I (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) ва II (GSTP1 rs1138272) босқичларини тартибга солувчи генлар полиморфизмининг одатий ҳомила тушиши ривожланишида ҳиссаси борлиги ва репродуктив йўқотишларни эрта ташхислаш ва прогнозлаш, шунингдек коррекцияловчи терапияни ишлаб чиқишда ва аёллар организмни ўрганишга доир акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларни аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар, ишлаб чиқилган илмий хулосалар, одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларнинг молекуляр-генетик ҳолати ва уни коррекциялаш йўллари амалга оширишда, шунингдек, репродуктив йўқотишларнинг хавfli омилларини эрта ташхислаш, генлар полиморфизми кузатилган аёлларда предгравидар тайёргарлик ўтказиш, ҳомиладорликни такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб бориш, ўз вақтида коррекцияловчи терапия ўтказиш даволаш самарадорлигини оширади ва ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Репродуктив ёшда одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда молекуляр-генетик ҳолатни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда генетик омиллар ва клиник-анамнестик хавф омилларига асосланган ҳолда ишлаб чиқилган алгоритмнинг тарғиботи бўйича «Алгоритм ведения женщин с генетической предрасположенностью на невынашивание беременности» ва «Ҳомила тушишига генетик мойиллиги бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномалар тасдиқланган

(Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 16 апрелдаги 8н-р/314-сон маълумотномаси). Олинган натижалар одатий ҳомила тушиши билан асоратланишни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, лаборатор ташхислашнинг оптимал вариантларини яратишга хизмат қилган;

тадқиқот давомида ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш борасида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳридаги 3-сонли туғруқ комплекси ва СамДТИ 1-клиникасининг гинекология бўлимлари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 июндаги 8н-д/182-сон хулосалари). Амалиётга татбиқ этилган натижалар, ҳомиладорлиги одатий ҳомила тушиши билан асоратланган аёлларда, даволаш ва ташхислаш сифатини яхшилаш, касаллик асоратларини ҳамда аёллар ўлимини кўрсаткичларини қисқартиш, даволаш харажатларини камайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари иккита халқаро илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

Кириш қисмида тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Репродуктив йўқотишларнинг генетик жиҳатлари ҳақидаги замонавий тушунчалар»** деб номланган биринчи бобида олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шунингдек, тадқиқотлар мақсадидан келиб чиққан ҳолда адабиётлар шарҳида одатий ҳомила тушиши билан асоратланган аёлларда репродуктив йўқотишлар

муаммосининг замонавий ҳолати тўғрисида маълумотлар келтирилган. Репродуктив йўқотишлар кўрсаткичларининг замонавий талқини, таснифи, хавф омиллари ва одатий ҳомила тушиши генетик сабабларининг ўзига хос хусусиятлари, репродуктив йўқотишларни олдини олишда предгравидар тайёргарликнинг ахамияти изоҳланган.

Диссертациянинг «**Анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларни ўрганиш материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширув материаллари умумий тавсифи келтирилган, текширув усуллари тўлиқ ёритилган.

Мақсад ва вазифаларга мос ҳолда мазкур илмий-тадқиқот иши Самарқанд давлат тиббиёт институтининг 1- сон акушерлик ва гинекология кафедраси ва Самарқанд шаҳар 1 сон туғруқ комплексида 2017-2020 йилларда амалга оширилган.

Аёлларнинг аҳволи анамнез ва клиник маълумотларга кўра баҳоланди. Тадқиқот комплексига Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган акушерлик ва гинекологиянинг амалдаги клиник протоколлари доирасида анъанавий клиник, лаборатория текшируви ва инструментал тадқиқот усуллари киритилган. Биз 185 нафар аёлни тиббий кўрикдан ўтказдик, уларни 2 гуруҳга бўлдик: Асосий гуруҳни анамнезида ҳомиланинг одатий тушиши бўлган 90 та аёл ҳомиладор бўлмаган вақтда, назорат гуруҳини эса оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнези бўлмаган 95 та шартли соғлом аёл ҳомиладор бўлмаган вақтда ташкил қилди. Қўйилган мақсад ва вазифаларга мос ҳолда қуйидаги тадқиқот дастури ишлаб чиқилди: клиник-статистик таҳлил; молекуляр-генетик тадқиқот усуллари (ангиогенез генининг VEGFA G634C (rs2010963) полиморфизми ва ксениобиотиклар биотрансформациясининг I (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) ва II (GSTP1 rs1138272) босқич генлари полиморфизми; УТТ текширув усуллари.

Тадқиқотда қатнашган аёлларда қариндошлар ўртасида никоҳ йўқлигига алоҳида эътибор берилди. Асосий гуруҳда наслий анамнез таҳлил қилинганда тромбофилик касалликларга наслий мойиллик (оила аъзоларида инфаркт, инсульт касалликларини эрта ёшда учраши) 10 (11%) нафарни ташкил қилиши аниқланди. Шунингдек зарарли одатлар ўрганилганда, ушбу аёллар турмуш ўртоқларининг 27 (30%) нафарида сигарета чекиш, 25 (27,8%) нафарида алькогол истеъмол қилиш, 34 (37,8%) нафарида нос чекиш қайд этилди. Назорат гуруҳидаги ҳар бешинчи аёл уй бекаси бўлган, бу одатий ҳомила тушиши кузатилган асосий гуруҳ кўрсаткичларга қараганда қарийб 3 баравар кам. Кўп ҳолларда ўз – ўзидан ҳомила тушишига учраган аёллар уй бекалари бўлишган. Шундай қилиб, асосий гуруҳ аёлларининг 57(63,3±5,1%)нафарини, назорат гуруҳининг 18(18,9±4%) нафарини уй бекалари ташкил этди ($p<0,001$). Аёлнинг меҳнат шароитлари ҳомиладорликнинг кечишига таъсир қилади. Сўровлар натижасида назорат гуруҳидаги 8(8,4±2,8%) нафар аёлда, асосий гуруҳда эса 25(27,8±4,7%) нафар аёлда меҳнат фаолияти давомида касбга боғлиқ зарарли омиллар кузатилган (шовқин, тебраниш, кимёвий моддалар ва бошқалар) ($p<0,001$).

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, аёлларнинг ўртача ёши $32,6 \pm 0,33$ ёшни ташкил қилиб, уларнинг ёши 22 ёшдан 44 ёшгача бўлган ораликни ташкил қилди. Таҳлил қилинганда: асосий гуруҳда кўпроқ 25-29 ёшдаги аёллар учраб, $36(40,0 \pm 5,2\%)$ нафарни ташкил қилди ($p < 0,05$). Ортиқча вазн асосий гуруҳ аёлларида - $32(35,6 \pm 5\%)$ нафарда учраб, назорат гуруҳига нисбатан $-18(18,9 \pm 4\%)$ юқори кўрсаткични ташкил қилди ($p < 0,05$). Кам вазнлилик эса асосий гуруҳ аёлларининг $4(4,4 \pm 2,2\%)$ нафарида аниқланди, назорат гуруҳида эса учрамади ($p < 0,05$).

Текширилаётган гуруҳларида ҳайз кўриш функциясини таҳлил қилиш кўйидаги хусусиятларни аниқлади: ҳомиладорликнинг одатий тушиши бўлган аёлларда менархенинг бошланишининг ўртача ёши $13,1 \pm 0,2$ ёшни, аёлларнинг 90% да - 12-14 ёшда бўлганлиги аниқланди. Кечки менархе асосий гуруҳнинг фақат $10(11,1 \pm 3,3\%)$ нафарида қайд этилди ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан - $13(13,7 \pm 3,5\%)$ кам фарқ қилди. Қизиғи шундаки, беморларнинг аксарият қисмида, яъни $75(83,3\%)$ нафарида, $28,3 \pm 0,5$ кун давом этадиган мунтазам ҳайз циклига эга. Менструал цикл давомийлигининг 35 кундан ошиши фақат $11(12,2\%)$ нафар аёлларда кузатилган. Норегуляр ҳайз $4(4,4\%)$ нафарда аниқланди.

Соматик касалликлардан юрак-қон томир тизими касалликларидан гипертоник типдаги қон томир дистонияси асосий гуруҳ беморларида $23(25,6 \pm 4,6\%)$ ва назорат гуруҳига $12(12,6 \pm 3,4\%)$ нисбатан юқори кўрсаткични ташкил қилди, яъни назорат гуруҳига нисбатан икки баробар кўп учради ($p < 0,05$). Варикоз касаллиги ҳам асосий гуруҳ беморларида $15(16,7 \pm 3,9\%)$ назорат гуруҳига $9(9,5 \pm 3\%)$ нисбатан юқори кўрсаткични ташкил қилди. Яъни анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёллар гуруҳида қон босимининг юқори бўлиши ва варикоз касаллиги юқори кўрсаткичларни ташкил қилди. Бу ҳолатни ҳомиладорлик вақтида қон томир тизимидаги ўзига хос ўзгаришлар билан ифодалаш мумкин.

Асосий гуруҳидаги аёлларда юқори нафас йўлларидаги касалликларидан сурункали тонзиллит $27(30 \pm 4,8\%)$ нафарни, сурункали бронхит $24(26,7 \pm 4,7\%)$ нафарни ташкил этди, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларига караганда қарийб икки баробар кўпдир ($p < 0,05$).

Овқат хазм қилиш органлари касалликлари таҳлил қилинганда асосий гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасидаги кўрсаткичлар бир-биридан кам фарқ қилди.

Сийдик ажратиш тизимининг касалликларидан сурункали цистит ва сурункали пиелонефрит асосий гуруҳ беморларида ҳаққоний юқори кўрсаткични - $22(24,4 \pm 4,5\%)$ ташкил қилиб, назорат гуруҳига нисбатан $-5(5,3 \pm 2,3\%)$ қарийб тўрт баробар кўп кўрсаткични ташкил қилди ($p < 0,001$). Эндокрин тизим патологиялари таҳлил қилинганда назорат гуруҳига - $8(8,4 \pm 2,8\%)$ нисбатан, анамнезида одатий ҳомила тушиши бўлган, асосий гуруҳ аёлларида $-18(20 \pm 4,2\%)$ қалқонсимон без касалликлари икки мартаба кўп учраши аниқланди ($p < 0,05$). Қандли диабет касаллиги эса назорат гуруҳида учрамади, асосий гуруҳда $9(10 \pm 3,2\%)$ нафарда кузатилиб, ҳаққоний юқори кўрсаткичларни ташкил қилди ($p < 0,001$).

Камқонликнинг ўрта оғир ва оғир даражаси асосий гуруҳда 51(56,7±5,2%) нафарда аниқланиб, назорат гуруҳига қараганда - 17(17,9±3,9%), уч барабар юқори қийматларга эга бўлди.

1-жадвал

Кузатилган аёлларда соматик патологиянинг кўрсаткичлари ва табиати, М±m.

	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
Юрак қон томир системаси касалликлари:		
Гипертоник типдаги ҚТД	23(25,6±4,6%)*	12(12,6±3,4%)
Гипотоник типдаги ҚТД	18(20±4,2%)	11(11,6±3,3%)
Варикоз касаллиги	15(16,7±3,9%)	9(9,5±3%)
Юқори нафас йўллари касалликлари:		
Сурункали тонзиллит	27(30±4,8%)*	13(13,7±3,5%)
Сурункали бронхит	24(26,7±4,7%)*	14(14,7±3,6%)
Овқат хазм қилиш органлари касалликлари:		
Сурункали гастрит	13(14,4±3,7%)	11(11,6±3,3%)
Сурункали холецистит	11(12,2±3,5%)	8(8,4±2,8%)
Гепатит	7(7,8±2,8%)	6(6,3±2,5%)
Сийлик ажратиш тизими касалликлари:		
Сурункали цистит, пиелонефрит	22(24,4±4,5%)**	5(5,3±2,3%)
Сийдик-тош касаллиги	2(2,2±1,6%)	1(1,1±1%)
Эндокрин тизими касалликлари		
Қалқонсимон без касалликлари	18(20±4,2%)*	8(8,4±2,8%)
Қандли диабет	9(10±3,2%)**	0(0±0%)
Камқонлик	51(56,7±5,2%)**	17(17,9±3,9%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

****-p** <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача кўрсаткич стандарт хатоси (m), нисбий ўлчамларини (частота, %) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди, олинган ўлчовларнинг статистик қиймати эксцесс мезони бўйича тақсимотнинг меъёрийлиги ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ўрганилиб, хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. $P < 0,05$ ишончлилик даражаси статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларнинг ҳомиладор бўлмаган вақтидаги клиник кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида тадқиқотда қатнашган аёлларнинг ҳомиладор бўлмаган вақтидаги клиник кўрсаткичлари ифодаланган ва анамнезида одатий ҳомила тушиши бўлган аёллар ва ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми тасвирланган.

Аёлларнинг шикоятлари таҳлил қилинганда одатий ҳомила тушишидан ташқари, ҳайз циклининг бузилиши, иккиламчи бепуштлик, қорин пастидаги ва бел соҳасидаги оғриқлар, рухий вегетатив бузилишлар каби шикоятлар кўпроқ учради.

Биринчи ташриф вақтида асосий гуруҳ беморларининг 41(45,6±5,2%) нафари жинсий аъзолардан кўп миқдорда ажралмалар келишига, 36(40±5,2%) нафари ҳайз вақтидаги қорин пасти қисмидаги оғриқларга шикоят қилишди ($p < 0,001$). Назорат гуруҳида эса бу шикоятлар қарийб икки марта кам учраб, 19(20±4,1%) нафар аёл жинсий аъзолардан кўп миқдорда ажралмалар келишига, 11(11,6±3,3%) нафар аёл ҳайз вақтидаги қорин пасти қисмида оғриқларга шикоят қилишди. Ҳайзнинг кам миқдорда келиши ҳам назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан - 6(6,3±2,5%), асосий гуруҳда аёлларида- 27(30±4,8%) беш мартаба кўп учради ($p < 0,001$).

Сўровлар натижасида анамнездаги иккиламчи бепуштлик асосий гуруҳ аёлларда 13(14,4±3,7%) нафарда, назорат гуруҳи аёлларида 2(2,1±1,5%) нафарда учраганлиги аниқланди.

Анамнезида одатий ҳомила тушиши натижасида аёллардаги рухий вегетатив бузилишлар (таъсирчанлик, кўп йиғлаш, уйқунинг бузилиши) назорат гуруҳига нисбатан тўрт мартаба кўп кузатилди ва ҳаққоний юқори кўрсаткични ташкил қилди. (Мос равишда асосий гуруҳ-62(68,9±4,9%); назорат гуруҳи- 16(16,8±3,8%), ($p < 0,001$).

Тадқиқотда иштирок этган аёлларнинг асосий шикоятлари, $M \pm m$.

	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
Жинсий йўллардан кўп миқдорда ажралмалар келиши	41(45,6±5,2%)**	19(20±4,1%)
Дисменорея	36(40±5,2%)**	11(11,6±3,3%)
Олигоменорея	27(30±4,8%)**	6(6,3±2,5%)
Қорин пасти ва бел соҳасидаги оғриқлар	33(36,7±5,1%)*	21(22,1±4,3%)
Иккиламчи бепуштлиқ	13(14,4±3,7%)**	2(2,1±1,5%)
Руҳий вегетатив бузилишлар	62(68,9±4,9%)**	16(16,8±3,8%)

Изоҳ:

- * -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги
 **-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Гинекологик касалликларни таҳлил қилишда кичик чанок аъзолари касалликларининг кўплиги эътиборни тортди. Қин ва бачадон бўйни кўзгуларда кўрилганда асосий гуруҳда 46(51,1±5,3%) нафар аёлда кольпит ва 53(58,9±5,2%) нафар аёлда цервицит белгилари аниқланди ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқори кўрсаткичларни ташкил қилди. (Мос равишда 9(9,5±3%); 23(24,2±4,4%)), (p<0,001). Бачадон бўйни эктропиони асосий гуруҳда, назорат гуруҳига нисбатан бир оз юқори кўрсаткични ташкил қилди (Мос равишда 35(38,9±5,1%); 24(25,3±4,5%)), (p<0,05). Кичик чанок аъзолари яллиғланиш касалликларининг бундай юқори кўрсаткичи сабаби бўлиб, жинсий йўл орқали бирламчи инфекциянинг юқиши ва яна ҳомиладорликнинг эрта тушиши кузатилган аёлларда диагностик ва терапевтик мақсадларда амалга ошириладиган бачадон ичи манипуляциялари натижасида бўлиши мумкин.

Тадқиқотда иштирок этган аёлларда аниқланган гинекологик касалликлар, $M \pm m$.

Патологик ўзгаришлар	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
Кольпит белгилари	46(51,1±5,3%)**	9(9,5±3%)
Сурункали цервицит	53(58,9±5,2%)**	23(24,2±4,4%)
Бачадон бўйнининг электрокоагуляциядан кейинги чандикли деформацияси	6(6,7±2,6%)	4(4,2±2,1%)
Бачадой бўйни эндометриози	8(8,9±3%)	4(4,2±2,1%)
Бачадон бўйни эктропиони	35(38,9±5,1%)*	24(25,3±4,5%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

** -p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Сурункали эндометрит асосий гуруҳда 19(29,7±5,7%) нафарда, назорат гуруҳида эса 8(8,4±2,8%) нафарни ташкил қилган. Яъни назорат гуруҳига нисбатан беморлар гуруҳи кўрсаткичи қарийб уч марта кўп қийматни ташкил қилди. Тухумдон ўсмалари асосий гуруҳда 16(25±5,4%) нафарда аниқланиб, назорат гуруҳига нисбатан - 11(11,6±3,3%), қарийб икки марта кўп кузатилган.

Бимануал кўрик вақтида бачадон ортиқлари соҳасидаги патологик белгилар (сезувчанликнинг юқори бўлиши, оғрик) асосий гуруҳ аёлларининг 23(24,2±4,4%) нафарида, назорат гуруҳ аёлларининг 24(25,3±4,5%) нафарида кузатилиб, олинган кўрсаткичлар бир биридан кам фарқ қилди.

**Тадқиқотда қатнашган аёллар анамнезидаги жинсий аъзоларда
ўтказилган операциялар, М±m.**

	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
Тубэктомия (най ҳомиладорлиги сабабли)	2(2,2±1,6%)	1(1,1±1%)
Кесар кесиш	17(18,9±4,1%)	11(11,6±3,3%)
Бачадон бўйнининг электрокоагуляцияси	4(4,4±2,2%)	3(3,2±1,8%)
Кистэктомия	2(2,2±1,6%)	2(2,1±1,5%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

** -p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Репродуктив касалликларнинг муаммолари билан шуғулланадиган кўплаб тадқиқотчилар фикрича, биринчи ҳомиладорлик туғруқ билан эмас, ҳомила тушиши билан яқунланганда, яъни бирламчи ҳомила тушиши кузатилганда, кейинги ҳомиладорликларнинг оқибати салбий бўлади. Шу муносабат билан биз тадқиқотдаги барча аёлларнинг биринчи ҳомиладорлиги натижаларини таҳлил қилдик. Асосий гуруҳ аёлларининг анамнези таҳлил қилинганда, бирламчи одатий ҳомила тушиши 26(28,9%) нафарда, иккиламчи одатий ҳомила тушиши 64(71,1%) нафарда аниқланди. Иккала гуруҳдаги ҳомиладорликлар сони таҳлили қилинганда куйидаги кўрсаткичлар аниқланди: Асосий гуруҳ аёлларида 3 марта ҳомиладор бўлганлар 25(27,8±4,7%) нафарни (p<0,001), 4 марта ҳомиладор бўлганлар 33(36,7±5,1%) нафарни (p<0,001), 5 марта ҳомиладор бўлганлар 13(14,4±3,7%) нафарни, 6-10 марта ҳомиладор бўлганлар 19(25,0±3,9%) нафарни ташкил қилган (p<0,05).

5-жадвал
Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда ҳомиладорликлар сони, М±m.

Сони	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
1	0(0±0%)**	10(10,5±3,1%)
2	0(0±0%)**	15(15,8±3,7%)
3	25(27,8±4,7%)**	49(51,6±5,1%)
4	33(36,7±5,1%)**	13(13,7±3,5%)
5	13(14,4±3,7%)	6(6,3±2,5%)
6	4(4,4±2,2%)	2(2,1±1,5%)
7	6(6,7±2,6%)*	0(0±0%)
8	7(7,8±2,8%)*	0(0±0%)
9	0(0±0%)	0(0±0%)
10	2(2,2±1,6%)	0(0±0%)

Изоҳ:

- * -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги
 **-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Иккала гуруҳ аёлларида туғруқлар сонини таҳлил қилиб қуйидаги натижаларга эришдик: Асосий гуруҳ аёлларининг 26 (28,9±4,8%) нафарида ҳомиладорлик муддатининг 22 ҳафталикгача ҳам етмаганлиги жадвалда ифодаланган яъни умуман фарзанди йўқлиги аниқланди (p<0,001). Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 0 га тенг. Бу кўрсаткичлар ҳомила тушишини долзарб масала эканлигини яна бир бор исботлайди.

6-жадвал**Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда туғруқлар сони, $M \pm m$.**

Сони	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
0	26(28,9±4,8%)**	0(0±0%)
1	29(32,2±4,9%)*	16(16,8±3,8%)
2	21(23,3±4,5%)	23(24,2±4,4%)
3	12(13,3±3,6%)**	41(43,2±5,1%)
4 ва ундан кўп	2(2,2±1,6%)**	15(15,8±3,7%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги

**-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги

Тадқиқот гуруҳидаги аёлларда ҳомила тушиши таҳлил қилинганда ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши ва ривожланмаган ҳомиладорликларга ажратиб ўрганиб чиқилди. Бу иккала жадувал таҳлилида асосий гуруҳ аёлларида, назорат гуруҳига нисбатан ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши ва ривожланмаган ҳомиладорликлар сони кескин фарқ қилиши аниқланди, яъни асосий гуруҳ аёлларида ушбу кўрсаткичлар яққол устунлик қилди.

7-жадвал**Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши сони, $M \pm m$.**

Сони	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
1 марта	11(12,2±3,5%)	6(6,3±2,5%)
2 марта	11(12,2±3,5%)**	0(0±0%)
3 ва ундан кўп	4(4,4±2,2%)*	0(0±0%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги

**-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги

8-жадвал

Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда ривожланмаган
хомиладорликлар сони, $M \pm m$.

Сони	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
1	6(6,7±2,6%)	4(4,2±2,1%)
2	43(47,8±5,3%)**	0(0±0%)
3	17(18,9±4,1%)**	0(0±0%)
4	5(5,6±2,4%)*	0(0±0%)
5ва ундан кўп	5(5,6±2,4%)*	0(0±0%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

**-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Ҳомиладорликларининг тушиш муддати асосий гуруҳ аёлларида 12 ҳафталикгача 87(96,7±1,9%) нафарда, 12 ҳафталикдан кейин 27(30±4,8%) нафарда, муддатидан олдинги туғруқ эса 16(17,8±4%) нафарда кузатилди, назорат гуруҳи аёлларида эса 12 ҳафталикгача 6(6,3±2,5%) нафарда, 12 ҳафталикдан кейин 4(4,2±2,1%) нафарда, муддатидан олдинги туғруқ эса 6(6,3±2,5%) нафарда кузатилиб, асосий гуруҳ кўрсаткичлари ҳаққоний юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Бу жадвалдаги кўрсаткичлар одатий ҳомила тушишининг асосий қисми 12 ҳафталик муддатгача бўлишини яна бир бор тасдиқлади.

9-жадвал

Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда ҳомиладорликларнинг тушиш
муддати, $M \pm m$.

Муддати	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
12 ҳафталикгача	87(96,7±1,9%)**	6(6,3±2,5%)
12 ҳафталикдан кейин	27(30±4,8%)**	4(4,2±2,1%)
Муддатидан олдинги туғруқ	16(17,8±4%)*	6(6,3±2,5%)

Изоҳ:

* -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

**-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Урогенитал инфекциялар назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан асосий гуруҳ аёлларида юқори кўрсаткичларни ташкил этди. Асосан

носпецифик кокклар, *Candida albicans* ва нисбатан кам миқдорда *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, бактериал вагиноз аниқланди.

Маълумки, турли хил эндокринопатиялар, юқумли омиллар, бачадон ичидаги такрорий манипуляциялар хайз даврига нисбатан эндометрийнинг қаватининг тузилишидаги ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин. Шу муносабат билан, бластоциста имплантациясидан олдин эндометрийни ноинвазив текшириш муҳим аҳамиятга эга. Эндометрийнинг қон томир тизимининг шаклланишини бузилиши, таркибий ўзгаришлар билан бирга келади; бластоциста имплантацияси учун шароитлар сезиларли даражада камаяди. Биринчи вариантда эндометрийнинг қалинлиги преимплантация стандартларига тўғри келди ва ўртача $10,9 \pm 0,2$ мм ни, иккинчи вариантда эндометрийнинг қалинлиги $6,8 \pm 0,2$ ммни ташкил қилди, ингичка эндометрий ($6,0 \pm 0,4$ мм) эса учинчи вариантда кузатилди. Нормал эндометрий асосий гуруҳда 20($22,2 \pm 4,4\%$) нафарда, назорат гуруҳида 82($86,3 \pm 3,5\%$) нафарда кузатилиб, асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан тўрт маротаба кам кўрсаткични ташкил қилди ($p < 0,001$). Ингичка эндометрий эса асосий гуруҳда 44 ($68,7\%$) нафарда, назорат гуруҳига нисбатан тўрт баробар кўп учради.

Эндо метрий патологияларининг УТТ белгилари, $M \pm m$.

	Асосий гуруҳ, n=90	Назорат гуруҳи, n=95
М-эхо қалинлиги 10,9±0,2 мм	20(22,2±4,4%)**	82(86,3±3,5%)
М-эхо қалинлиги 6,8±0,2мм	26(28,9±4,8%)**	9(9,5±3%)
М-эхо қалинлиги 6,0±0,4мм	18(20±4,2%)**	4(4,2±2,1%)

Изоҳ:

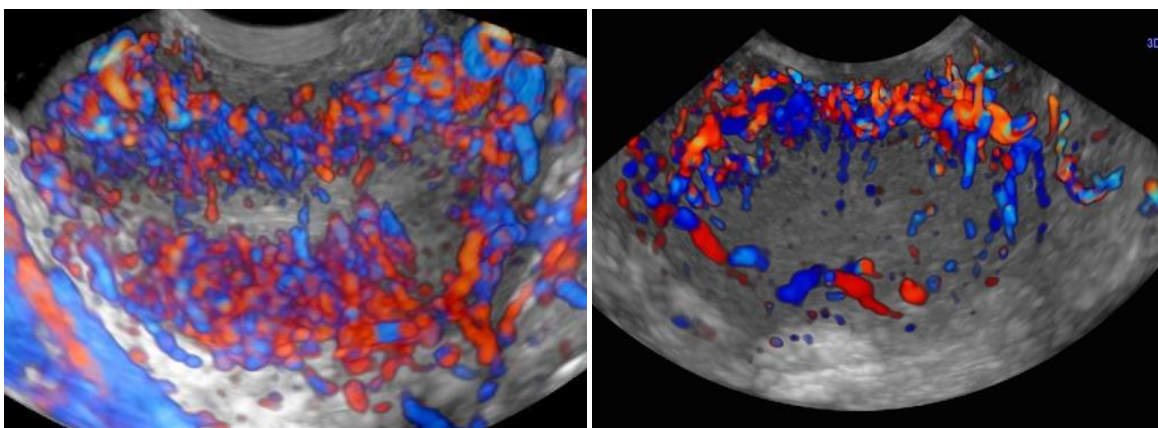
- * -p <0,05 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги
 **-p <0,001 I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Биз тадқиқотимиз давомида қон томир эндотелийси ўсиш фактори - (VEGF) генининг 634 С/Т полиморфизмини одатий ҳомила тушишидаги ўрнини ўргандик ва бачадондаги гемодинамик бузилишларни таҳлил қилиш мақсадида предгравидар тайёргарлик босқичида бачадон қон томирларининг доплерометрияси текшируви ўтказилди. Допплерометрия бу эндо метрий ва миометрийнинг катта ва кичик қон томирлардаги гемодинамиканинг ҳолатини аниқлаш усулидир. Бачадон қон томирларини комплекс текшириш ҳайзининг иккинчи босқичида яъни 28 кунлик циклнинг 19-24 кунлари, орал контрацепция воситалари қабул қилинмаган вақти текширилди. Текширишлар натижасида беморлар гуруҳида стандарт УТТ ёрдамида аниқланмаган патологиялар доплерометрия текшируви натижасида аниқланди – яъни бачадон ишемияси кузатилди. Ёйсимон(Аа), радиал(Ра), бачадон артерияси(Ма) даги пульсацион индекс(ПИ), резистентлик индекси(ИР), систолодиастолик(С/Д) муносабатлар ўрганилди.

Тадқиқот натижасида эндо метрийдаги патологик ўзгаришларнинг 3та асосий варианты ва бачадон томирларида қон оқимининг табиати аниқланди: эндо метрий ҳолатининг нормал УТТ кўрсаткичлари ва қон оқимининг пасайиши кузатилди (44%), қон оқимининг меъёрий кўрсаткичлари ва эндо метрий гипоплазияси (30%) ва гипоплазия ва қон оқимининг пасайиши (25%) қайд этилди.

Анамнезида одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда предгравидар даврдаги бачадон доплерометрияси натижалари, $M \pm m$.

	Асосий гуруҳ, n=90			Назорат гуруҳи, n=95		
	С/Д	ИР	ПИ	С/Д	ИР	ПИ
Ўнг бачадон артерияси	9,23 ±0,87	0,87±0,01	2,77±0,16	7,42±1,13	0,84±0,01	2,42±0,22
Чап бачадон артерияси	8,33±0,69	0,86±0,01	2,52±0,15	7,32±1,14	0,85±0,01	2,42±0,21
Аа	4,13±0,17	0,75±0,01	1,61±0,065	3,63±0,26	0,71±0,01	1,40±0,14
Ра	3,06±0,08	0,65±0,01	1,26±0,04	2,64±0,25	0,61±0,02	1,05±0,15

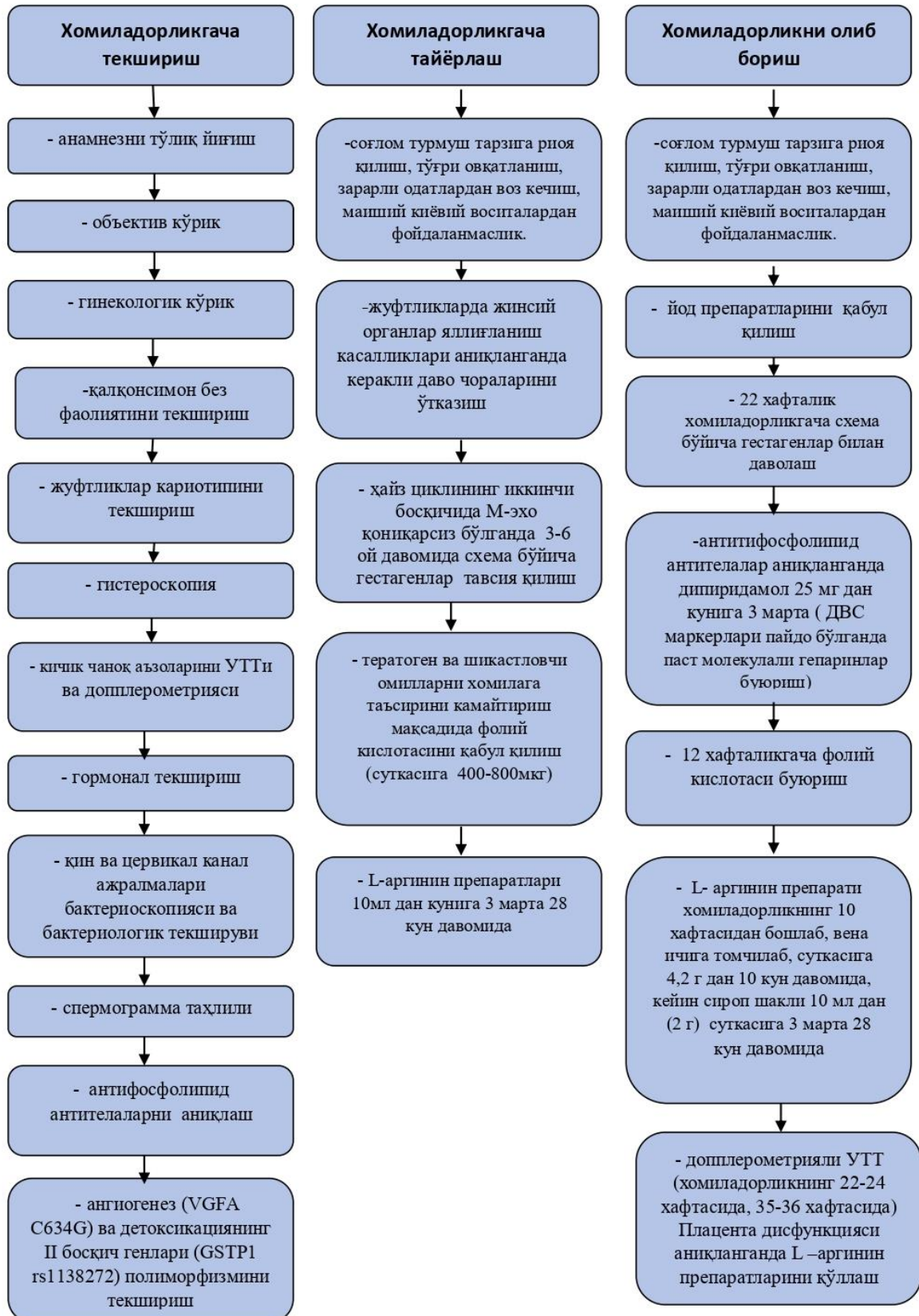


а

б

1. Расм. Ультратовушли ангиография ёрдамида бачадон қон томирларини текшириш (а-нормада бачадонда қон томирлар бир хил тарқалган, б-қон айланиши бузилган бачадон)

Анамнезида одатий хомила тушиши бўлган аёлларни олиб бориш алгоритми



Диссертациянинг «Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда репродуктив йўқотишларнинг генетик асослари» деб номланган тўртинчи бобида қайд этилган гуруҳлардаги гени полиморфизмини аҳамияти ва натижалари батафсил баён этилган.

Анамнезида бирламчи ва иккиламчи одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда, (VGFA 634) гени полиморфизмини аҳамиятини ўрганиб чиқдик. Барча аёллардан ДНК ажратиб олинди ва ангиогенез генининг полиморфизми (VGFA 634) ПЦР диагностикаси билан ўрганилди. Статистик тадқиқотлар усуллари ёрдамида ўртача қийматларни ҳисоблаш, стандарт хато, Студент т-критерийси, корреляцион боғлиқлик, сезгирлик, ўзига хослик ва турли тестларнинг прогностик аҳамиятини ҳисоблаш амалга оширилди. Умуман олганда бизнинг маълумотларимиз, замонавий адабиётларнинг такрорий ҳомиладорликнинг тушиш патогенезида VEGFA генидаги G634C полиморфизми ўрнини тасдиқлади. ОХТ ривожланиш хавфи ва VEGF гени rs2010963 полиморфизми ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди. Ушбу геннинг 634 G аллел варианты ОХТ ривожланишини ориши билан, 634 C варианты эса ОХТ ривожланиш хавфи камайиши билан боғлиқлиги аниқланди.

Ҳомиладорликнинг эрта босқичларида одатий ҳомила тушиши билан GSTP1 гени Ala114Val (rs1138272) полиморфизми ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилдик. GSTP1 генидаги Ala114Val полиморфизмининг натижалари беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатди. GSTP1 генининг Ala114Val полиморфизми ҳомила тушишида перинатал асоратларни ривожланишини башорат қилишда аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Атроф-муҳитнинг ксенобиотикларига инсоннинг индивидуал муносабати детоксикация ферментларининг генлари томонидан бошқарилади. Ҳомиладорликнинг эрта босқичларида одатий ҳомила тушиши билан CYP1A1 гени Ile 462 Val (rs1048943) полиморфизми ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилдик.

Шундай қилиб, CYP1A1 генининг Ile462Val полиморфизмини ўрганишимизда геннинг ҳомила тушиши билан ассоциациясида статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқлар олинган. Юқоридаги маълумотларга асосланиб хулоса қилишимиз мумкинки, ҳомиладорликни такрорий тушишида CYP1A1 генининг rs4646421 полиморфизмининг мустақил ҳиссаси атроф-муҳит омилларининг дозасига ва ҳомиладорлик патологиялари ва ҳомиланинг ривожланиш нуқсонларининг айрим турларига мойиллигига боғлиқ.

Бундан ташқари, ҳомиладорликнинг эрта босқичларида одатий ҳомила тушиши билан CYP1A1 гени C6310T (rs4646421) полиморфизми ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилдик.

Олинган маълумотларга асосланиб, ҳомила тушишида CYP1A1 генининг rs4646421 полиморфизмининг мустақил ҳиссаси деярли аҳамиятсиз деган хулосага келишимиз мумкин. Аёлларда CYP1A1 ген аллелларининг, ҳомиладорлик патологиясининг айрим турларига мойиллигини ва ҳомила

ривожланишидаги нуқсонларга таъсирини аниқлаштириш учун атроф-муҳит омиллари таъсир "кучини" ҳисобга олиш керак. Атроф-муҳит таъсири натижасида юзага келган, ҳомиладорлик патологияси ва ҳомиланинг ривожланиш нуқсонлари билан СҮР1 генидаги полиморфизм ўртасида маълум бир боғлиқликлар мавжуд.

Тадқиқот жараёнида одатий ҳомила тушиши ривожланишида ангиогенез ва ксенобиотиклар биотрансформациясини бошқаришда иштирок этувчи генларнинг биргаликдаги таъсири натижалари аниқланди.

Беморлар гуруҳида 4та генотипдан иборат бўлган 3та камёб бирикмаси аниқланди (СҮР1А1+СҮР1А1*3+ VEGFA+GSTP1), назорат гуруҳида эса бундай мураккаб генлараро бирикма аниқланмади. (3,3% га 0,0% нисбат аниқланди, $\chi^2=1,5$; $P=0,2$) Бир вақтнинг ўзида учта салбий генотипик вариантнинг биргаликда келиши, назорат гуруҳига нисбатан, беморлар гуруҳида 4,5 баробар кўп учради. (8,9% га 2,1% нисбат, мос равишда; $\chi^2=4,2$; $P=0,04$; $RR=4,2$; 95% CI 0,92-19,35; $OR=4,4$; 95% CI 0,93-21,97) Қарама-қаршиликлар коэффициентига кўра, учта геннинг салбий генотиплари комбинацияси мавжуд бўлган аёлларда одатий ҳомила тушиш хавфи 4 баробар ошади. Бунда, патология ривожланишида энг юқори хавф 2 гуруҳда кузатилди, чунки назорат гуруҳига нисбатан беморлар гуруҳида 3 та салбий генотип комбинациясининг ҳаққоний юқори кўрсаткичи қайд қилинди. (мос равишда 23,1% га 2,1% нисбат).

Патология шаклланишининг ҳисобланган нисбий хавфи 95% CI 2,349-51,15 да $RR=11,0$ га тенг бўлди ва коэффицентлар нисбати 95% CI 2,62-74,22 да $OR=13,9$ га тенг бўлди.

Қарама-қаршиликлар коэффициентига кўра, учта геннинг салбий генотиплари комбинацияси мавжуд бўлган аёлларда одатий ҳомила тушиш хавфи ҳаққоний 13 баробарга ошади. Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимиз аёлларда одатий ҳомила тушишига сабаб бўлувчи, ксенобиотиклар биотрансформациясини ва ангиогенезни бошқаришда иштирок этадиган генлар ўртасидаги муносабатни аниқлади.

Анамнезида одатий ҳомила тушиши бўлган асосий гуруҳ ($n=90$) аёллари молекуляр генетик тадқиқотдан кейин предгравидар тайёргарликнинг аҳамиятини аниқлаш мақсадида тенг икки гуруҳга бўлинди. I-гуруҳ ($n=45$) гуруҳ аёлларига анъанавий предгравидар тайёргарлик олиб борилди ва натижада 28(62,2%) нафар аёл ҳомиладор бўлди. II-гуруҳ ($n=45$) гуруҳ аёлларига такомиллаштирилган предгравидар тайёргарлик олиб борилди ва натижада 32(71,1%) нафар аёл ҳомиладор бўлди.

Тадқиқот гуруҳидаги аёлларда бачадон томирлари тизимидаги қон оқимининг бузилиши аниқланган тақдирда, эндометрий ҳолатидан қатъий назар, 3 ой давомида циклнинг 7-кунидан 28-кунигача кунига 1 таблеткадан 3 марта 25 мг дипиридамол ишлатилди. Қон томирлар ичи қон ивишининг маркерлари пайдо бўлиши билан паст молекуляр гепаринлар, овуляциядан кейин, 0,4 дозада, 7-10 кун давомида ишлатилди.

Тадқиқотлар натижасида I-гуруҳдаги ҳомиладорликларнинг 23(82,1±7,2%)таси, ва II- гуруҳдаги ҳомиладорликларнинг 30(93,8±4,3%) таси

туғруқ билан яқунланган. Шулардан муддатли туғруқ I-гуруҳда 20(71,4±8,5%) нафарда, II- гуруҳда эса 27(84,4±6,4%) нафарда кузатилди, яъни такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб борилган иккинчи гуруҳда юқори кўрсаткични ташкил қилди. Муддатидан олдинги туғруқ I гуруҳга- 3(10,7±5,8%) нисбатан, предгравидар тайёрланган II- гуруҳда - 3(9,4±5,2%) бир оз камайган.

Ҳомиладорликни эрта ва кечки муддатларда ўз-ўзидан тушиши I гуруҳга нисбатан II - гуруҳда қарийб уч марта кам кўрсаткичларни ташкил қилди.

Ҳомиладорликни эрта тушиши хавфи эса (12 ҳафтагача) II гуруҳга нисбатан - 13(40,6±8,7%), I-гуруҳда - 17(60,7±9,2%) ҳаққоний кўп кўрсаткични ташкил қилди. Хамма беморларга ҳомила тушиши хавфини даволаш чора-тадбирлари ўтказилди.

Кечки муддатларда (13 ҳафтадан-21 ҳафтагача) ҳомиланинг тушиши хавфи I- гуруҳда- 10(35,7±9,0%) ва II гуруҳда- 11(34,3±8,4%) бир хил қийматни ташкил қилди. Муддатдан олдинги туғруқ хавфи I-гуруҳ ҳомиладорларида 17(60,7±9,2%) нафарда ва II-гуруҳдаги ҳомиладорларда 8(25±7,6%) нафарда кузатилди яъни биринчи гуруҳда қарийб икки маротаба кўп қийматни ташкил қилди. Ҳомиладорликни сақловчи даволаш ишлари ўтказилишига қарамасдан I- гуруҳдаги 3 та (10,7±5,8%), II гуруҳдаги 3 та (9,4±5,2%) ҳомиладорда муддатидан олдинги туғруқ содир бўлди.

II – гуруҳ ҳомиладорларида L-аргинин препаратлари билан даволаш фонида ижобий динамика бачадоннинг радиал, базал ва спирал артерияларида кузатилди. Шуни таъкидлаш керакки, терапия бошланишидан олдин базал артерияларда қон оқими 33% ҳолатларда кўринмаган, даволашдан сўнг 19% ҳолатда кўринмаган, спирал артериолаларда – мос равишда 89% дан 67% кўрсаткичлар аниқланган. Терапия бошланишидан олдин эндометрийнинг тузилиши 30% ҳолларда циклнинг секретор фазасига тўғри келди, терапиядан сўнг эса бу кўрсаткич - 83% ни ташкил қилди; шу билан бирга, эндометрийнинг қалинлиги норманинг пастки чегараси даражасида қолди. Тадқиқотимиз давомида I-II гуруҳ аёлларида ҳомиладорликнинг 22-24 ва 32-35 ҳафталикларида фетоплацентар комплекснинг доплерометрияси ўтказилди.

Мазкур ҳомиладорликни кечишидаги асоратларни таҳлил қилганимизда, ҳомиладор аёлларнинг II гуруҳга нисбатан - 2(6,7±4,6%) I-гуруҳда- 3(13±7%) оғир даражадаги презклампсиялар икки маротаба кўп аниқланди. I - гуруҳдаги 4(17,4±7,9%) нафар аёлда ҳомиланинг ўсишдан орқада қолиши аниқланди. Бу кўрсаткич II гуруҳ кўрсаткичига нисбатан 3(10±5,5%) бир ярим баробар кўп қийматни ташкил қилди. Камсувлилик I-гуруҳда 2(8,7±5,9%) нафарда ва II гуруҳ аёлларида 4(15,4±7,1%) нафарда аниқланди. Кўпсувлилик I-гуруҳ 8(34,8±9,9%) ҳомиладорларида ва II 4(13,3±6,2%) гуруҳ ҳомиладорларига нисбатан қарийб уч баробар кўп қийматга эга бўлди. Ҳомиладорлар камқонлиги хамма гуруҳдаги ҳомиладорларнинг қарийб ярмини ташкил қилди ва антианемик даво чоралари ўтказилди. ЎРК билан I ва II гуруҳдаги ҳомиладорларнинг қарийб

учдан бир қисми касалланди. Пиелонефрит симптомлари I- гуруҳ 7(30,4±9,6%) ҳомиладорларида ва II 4(13,3±6,2%) гуруҳ ҳомиладорларига нисбатан қарийб икки баробар кўп қийматга эга бўлди.

Урогенитал инфекциялар предгравидар тайёрланган II-гуруҳ ҳомиладорларида, I-гуруҳга нисбатан анча кам кўрсаткичларни ташкил қилди. I гуруҳ ҳомиладорларида урогенитал инфекция аниқлангандан сўнг, қин шамчалари ёрдамида маҳаллий даво чоралари олиб борилган. Факатгина *Candida albicans* I гуруҳ ҳомиладорларида 7(25±8,2%) нафарда, II гуруҳ ҳомиладорларида 5(15,6±6,4%) нафарда аниқланган. Урогенитал инфекция аниқланган барча ҳомиладорлар антибактериал даво олишган.

Организмнинг сурункали равишда инфекция билан шикастланиши иккиламчи иммун етишмовчилик ҳолатига сабаб бўлади. Касаллик кўзгатувчисига нисбатан иммунитет жавобининг пасайиши ҳам аутоиммун жараёнларининг фаоллашишига сабаб бўлади. Қонда айланиб юрувчи антиген-антитела бирикмалари ҳам органлардаги қон айланишининг бузилишига ва тўқималар гипоксиясига сабаб бўлади. Натижада аянчли доира ҳосил бўлади.

Бизнинг тадқиқотимизда II гуруҳ ҳомиладор аёлларига фетоплацентар тизимда қон айланишини яхшилаш мақсадида, азот оксиди донатори L – аргинин препарати 100 мл миқдорда, вена ичига томчилаб, кунига бир марта, 10 кун давомида ва сироп шакли 10 мл дан кунига 3 марта 28 кун давомида буюрилди.

Туғруқлар хусусиятини ўрганиш натижаси қоғонок сувларининг барвақт кетиши I гуруҳ ҳомиладорларнинг ҳар бешинчисида 5(21,7±8,6%), II гуруҳ ҳомиладорларнинг 4 тасида (13,3±6,2%) кузатилди. Туғруқ фаолиятининг аномалияси I гуруҳ ҳомиладорларнинг 3(13±7%) нафарида, II гуруҳ ҳомиладорларнинг 3(10±5,5%) нафарида кузатилди. Ҳомила ичи гипоксияси I-гуруҳнинг 6(26,1±9,2%) нафарида кузатилиб, II-гуруҳга 2(6,7±4,6%) нисбатан ҳаққоний юқори қийматга эга бўлди ($p < 0,05$). Туғруқнинг III даври ва эрта чилла даврида гипотоник қон кетиш фақатгина иккала гуруҳдаги биттадан аёлларда кузатилди. (I гуруҳда-1(4,3±4,3%); II-гуруҳда 1(3,3±3,3%). Туғруқдан кейинги асоратлар таҳлил қилинганда туғруқдан кейинги метроэндометрит I-гуруҳ 3(13±7%) аёлларида, II-гуруҳга 2(6,7±4,6%) нисбатан икки мартаба кўп учради. Бачадон субинволюцияси иккала гуруҳда ҳам учтадан аёлда қайд қилинди. Қин ва оралиқ соҳаси чокларининг очилиб кетиши ва кесар кесишдан кейин бачадон чокларининг носозлиги II-гуруҳ аёлларида учрамади, I-гуруҳда биттадан аёлда кузатилди.

Янги туғилган чақалоқлар ўрганиб чиқилганда, чақалоқларнинг ўртача тана вазни 3445,7±37,3% ни ташкил қилди. Туғруқ содир бўлган ҳомиладорлик ўртача муддати I гуруҳда - 37,3±0,5 ни ва II – гуруҳда эса 38,5±0,2 ни ташкил қилди. Ҳомила гипотрофияси I гуруҳда - 4(17,4±7,9%) ни ва II – гуруҳда эса 3(10±5,5%) ни ташкил қилиб, I-гуруҳ ҳомиладорларига нисбатан, предгравидар тайёрланган II- гуруҳ ҳомиладорларида камроқ қийматга эга бўлди.

Бош мия қон айланишининг бузилиши I гуруҳ 3(13±7%)

чақалоқларида II- гуруҳдаги $2(6,7 \pm 4,6\%)$ чақалоқларда нисбатан кўпроқ учради. Ҳомила ичи инфекцияси II гуруҳда $1(3,3 \pm 3,3\%)$ нафар чақалоқда, I гуруҳда эса $2(8,7 \pm 5,9\%)$ нафар чақалоқда учради.

Шундан кўриниб турибдики, ҳомила тушиши кузатилган аёлларни даволаш чора тадбирларига L-аргинин препаратини қўллаш она-плацента-ҳомила тизимида L-аргинин-азот оксиди алмашинувини тикланишига сабаб бўлиб, ҳомиладорликни силлиқ кечишига ва мослашувчанлиги юқори бўлган чақалоқларни туғилишига олиб келади. Балким бу ҳолат азотнинг ўзига хос хусусиятларига боғлиқдир: бактериоцид, фунгицид, вирусга қарши хусусиятлари, фетоплацентар комплекснинг гормон ишлаб чиқариш функциясини ошириш, иммун ҳимояни ошириши, қоннинг реологик хусусиятларини ошириш. Бундан ташқари азот оксиди кислороднинг артериал таранглигини ошириб, организмнинг антиоксидант ҳимояси тизимини фаоллаштиради ва бачадон-плацента, ҳомила-плацента қон айланишини яхшилайдди.

Шундай қилиб, азот оксиди донатори L-аргинин препарати, бачадон артериялари ва киндик тизимчаси артерияларига таъсир қилиб, она-плацента-ҳомилатизимида қон айланишини нормаллаштиради. Ўтказилган тадқиқот хулосаларига асосланиб, шуни таъкидлаш мумкинки, одатий ҳомила тушиши ўзига хос хусусиятларга эга- анамнез, клиник, лаборатор, олдинги ҳомиладорликлар ва туғруқларни кечиши. Ҳомила тушиши – бу кўп сабабли касаллик бўлиб, генларнинг функционал заифлашган вариантларига (аллел), ноқулай ташқи ва ички омиллар таъсири натижасида юзага келади. Генлар полиморфизминини ўрганишга асосланган, кўп омилли касалликларни генетик сабабларини аниқлаш, ҳали-ҳануз қийин масала бўлиб қолмоқда.

Шу сабабли, хорион ва плацентанинг ўсиш хусусиятларини белгиловчи генлар полиморфизминини ўрганиш, ҳомила тушишинини эрта ташхислаш ва олдини олишда муҳим аҳамият касб этади. Ва натижада ушбу касалликни даволашда янги патогенетик алгоритмлар ишлаб чиқишга ёрдам беради. Ҳомила тушишинини олдини олишда энг самарали усул бўлиб, предгравидар тайёргарлик кўриш ҳисобланади. Ҳомила тушиши учраши мумкин бўлган, юқори хавф гуруҳига кирувчи аёлларни эрта аниқлашга алоҳида эътибор бериш керак.

Хулосалар:

1. Тадқиқот гуруҳидаги одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларнинг наслий анамнези таҳлили қилинганда тромбофилик касалликларга мойиллик (юрак хуружи, оила аъзоларидаги эрта ёшларда кузатилган инсульт) аниқланди. Асосий гуруҳдаги $25 (27,8 \pm 4,7\%)$ аёлларда касбий хавф (шовқин, тебраниш, кимёвий моддалар билан ишлаш ва х.к.) кузатилди ($p < 0,001$). Гинекологик касалликлар кўрсаткичлари (бачадон ва ортиқларининг яллиғланиш касалликлари, эндометриоз, кўшма уrogenитал инфекциялар); экстрагенитал патология (юрак-қон томир касалликлари, юқори нафас йўллариининг касалликлари, сийлик йўллари

касалликлари, қалқонсимон без касалликлари анамнезида одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда юқори бўлди. Ҳомиладорликни эрта муддатларда тушиши ва ривожланмаган ҳомиладорлик кўрсаткичлари анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда уч баробар юқори эди. Эндометрийдаги таркибий ўзгаришлар тадқиқотга қатнашган 49% аёлда кузатилди. Бачадоннинг дошлар кўрсаткичларининг бузилиши эса 69% аёлларда кузатилди.

2. Анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда ҳомила тушиши хавфи ва VEGF гени rs2010963 полиморфизми, GSTP1 гени rs1138272 полиморфизми ўртасидаги муҳим боғлиқлик аниқланди. (Гомозиготали C /C генотиби назорат гуруҳига қараганда, анамнезида одатий ҳомила тушиши кузатилган асосий гуруҳ аёлларида юқори кўрсаткични ташкил қилди (Мос равишда 8,9% ва 4,2%). CYP1A1 гени rs1048943 полиморфизми ва CYP1A1 гени rs4646421 полиморфизмининг одатий ҳомила тушишидаги ҳиссаси аҳамиятсиз (Ўрганилган гуруҳларда салбий G /G генотипининг тарқалиш кўрсаткичлари қарийб бир-бирида фарқ қилмади (Мос равишда 3,1% ва 3,8%). Аммо, бизнинг ишимизда ўтказилган тадқиқотларнинг миқдори бу хулосани яқиний деб ҳисоблашга асос бўлмайди. Яъни одатий ҳомила тушиши кузатилган беморлар гуруҳи ва ҳомиладорлик физиологик кечган аёлларда CYP1A1 гени rs1048943 полиморфизми ва CYP1A1 гени rs4646421 полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари кўрсаткичларининг тақсимланишида фарқлар мавжуд эмас ($p > 0,05$). Молекуляр генетик тадқиқот натижасида, одатий ҳомила тушишининг бирламчи ва иккиламчи тури кўрсаткичлари бир-биридан фарқ қилмади.
3. Учта ноқулай генотипик вариантнинг биргаликда келиши (CYP1A1+VEGFA+GSTP1) одатий ҳомила тушиш хавфини 4,5 баробарга оширади ($\chi^2=4,2$; $P=0,042$ = 4,2; $\Pi = 0,04$). Беморлар гуруҳида 4та генотипдан иборат бўлган 3та камёб бирикмаси аниқланди (CYP1A1+CYP1A1*3+ VEGFA+GSTP1), назорат гуруҳида эса бундай мураккаб генлараро бирикма аниқланмади. (3,3% га 0,0% нисбат аниқланди, $\chi^2=1,5$; $P=0,2$) Бу генларнинг биргаликдаги таъсири одатий ҳомила тушишига сабаб бўлади.
4. Предгравидар даврда ва ҳомиладорликнинг биринчи триместрида L-аргинин препаратларини комплекс даволаш чора тадбирларига қўшиш, репродуктив йўқотишлар кўрсаткичи ва хавфини камайтириб, ҳомиладорлик даврини силлиқ кечишига ёрдам беради. Жумладан, ҳомиладорликнинг эрта ва кечки муддатларда тушиши хавфи 20%га ва муддатидан олдинги туғруқ хавфи 35%га камайди. L-аргинин препаратлари билан даволаш фонида, бачадоннинг радиал, базал ва спирал

артерияларидаги қон айланишининг ижобий динамикаси 13% ҳолатларда кузатилди. Ҳомила гипотрофияси эса 7,4%га камайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АБЛАКУЛОВА ШОХСАНАМ ДАВРОНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2020.3.PhD/Tib1384.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tses.uz) и Информационно-образовательном портале "Ziyouet" (www.ziyouet.uz)

Научный руководитель: Аюпова Фарида Мирасевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Иргашева Севара Уткуровна
доктор медицинских наук
Ихтирова Гулчехра Акмаловна
доктор медицинских наук, доцент


Ведущая организация: Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «7» IX 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета PhD.04.05.06.2020.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии (Адрес: 100124, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека, 132-а. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100124, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека, 132-а. Тел.: (+99871) 263-78-33; факс: (+99371) 263-84-83.

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




Д.А. Алиева
Заместитель председателя научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук

М.М. Файтырахманова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, кандидат
биологических наук

У.Ю. Юсунова
Заместитель председателя научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Привычное невынашивание беременности - одна из самых распространенных акушерских патологий во всем мире. Многочисленные исследования в последние годы были сосредоточены на профилактике данной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота привычных выкидышей составляет 15% в развитых странах и 20-25% в развивающихся странах³. Совершенствование алгоритма предгравидарной подготовки на основании изучения генетических полиморфизмов у женщин с привычными невынашиваниями в анамнезе на сегодняшний день считается актуальной проблемой.

Во всем мире проводится ряд исследований для достижения высокой эффективности в отношении причин, течения и тактики лечения привычного невынашивания беременности. В частности, выявить факторы риска развития привычного выкидыша у женщин репродуктивного возраста, разработать методы ранней и точной диагностики осложнений ПНБ у беременных, определить частоту встречаемости полиморфизма генов у женщин с ПНБ в анамнезе, разработка современных методов по снижению инвалидности и смертности у женщин с ПНБ, остается приоритетным направлением исследований.

На сегодняшний день в нашей стране проводятся целенаправленные реформы по подъему здравоохранения на новый уровень. В связи с этим комплекс мер по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения включает в себя такие задания, как «... укрепление здоровья семьи, защиту материнства и детства, расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижение детской смертности ...»⁴. В связи с этим, важно разработать новые подходы к диагностике и лечению причинных факторов и повышение качества медицинской помощи на новый уровень, особенно определить роль полиморфизма генов при развитии привычного выкидыша.

Указ Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 г. № ПФ-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», постановление от 10 ноября 2020 г. № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения » и

³Gotsiridze K.E., Kintraya N.P. Diagnostic significance of assessing peripheral natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):61-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.200>

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» // www.lex.uz.

№ ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» -данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, поставленных в этом и других нормативных документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Результаты исследований, проведенных к настоящему времени по всему миру, показали роль генетических полиморфизмов в генезе привычных невынашиваний беременности. Выявлена ассоциация полиморфизма 936 С\Т гена VEGF-A с неразвивающейся беременностью первого триместра при генотипе матери и/или плода 936 С\Т или 936 Т\Т (Демченко Н.С., Башмакова Н.В., 2018; Ю.П. Вдовиченко Н.А. Фирсова., 2019; Видьядхари М., Суджата М., 2019). Исследованиями показано, что генетической детерминантой первичной плацентарной недостаточности является наличие аллеля PLA II в гене GP IIIa. По мнению авторов, наличие аллеля PLA II в гене GP IIIa является фактором риска ранних потерь беременности. У носителей аллеля PLA II прерывание беременности происходит до 5 недель, формируя анэмбрионию, в то время как у носителей аллеля PLA I в гене GP IIIa чаще происходит гибель эмбриона в 6-9 недельных сроках (Буштырева И.О., 2016; Hyde KJ, 2018; Parand A, Zolghadri J., 2020).

Результаты современных исследований показали что, одной из основных причин привычного невынашивания беременности является полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в синтезе и метаболизме эстрогенов (Ихтиярова Г.А., 2019). Известно, что ферментативная система расщепления эстрогенов, осуществляемая цитохромом P450, играет важную роль в поддержание гормонального баланса (Артымук Н.В., 2019; Гуляева Л.Ф., Кушлинский Н.Е., 2018). В последние годы была доказана роль в этом процессе генов CYP1A1, CYP1A2, которые окисляют эстрогены и образуют субстраты для II- стадии метаболизма (Данилова Л.Н., Червов В.О., 2018; Shi X., Xie X., 2017). Последующая инактивация метаболитов гормонов осуществляется с помощью ферментов метаболизма II-стадии, т.е. ксенобиотиков, включая сульфотрансферазу (SULT1A1) (Li J., Chen Y., 2017; Koutsothanassis Ch A., 2016).

Обнаружение таких вариантов генов кодирующих ферменты метаболизма в группах риска позволяет своевременно выявить начало заболевания или провести профилактическую терапию (Абдуллаева Д.Д., 2021; Морозова К.В., Луценко Н.Н., 2019). Результаты исследования показывают, что полиморфизм генов обладают способностью влиять на беременность и в возникновении акушерских и перинатальных осложнений,

в том числе определено роль при привычном невынашивании (Уринбаева Н.А., 2018; Султанов С.Н., 2018).

В нашей стране проведено ряд исследований посвященные для определения этиологии, методов обследования и лечения привычного невынашивания беременности (Ихтиярова Г.А., 2019; Хафизова Д.Б., 2021). Кроме того, исследования молодых ученых сосредоточены на здоровье женщин с привычными невынашиваниями беременности, уделяемые им внимание со стороны государства, анализируются с медицинской и социальной точек зрения. В то же время наблюдения показывают, что на территории Самаркандской области этиология и методы современной диагностики данной патологии изучены недостаточно, что показывает важность исследований в этой области.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации проводилось в соответствии с НИР Самаркандского государственного медицинского института в рамках «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека» (2017-2020 гг.).

Цель исследования является совершенствование методов профилактики репродуктивных потерь на основе молекулярно генетического анализа полиморфизма генов детоксикации I – фазы (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421), II фазы (GSTP1 rs1138272) и гена фактора ангиогенеза (VEGFA C634G) у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Задачи исследования:

изучить особенности акушерско-гинекологического анамнеза, соматического статуса, оценить факторы риска у женщин с привычными невынашиваниями беременности;

изучить частоту полиморфизма генов ангиогенеза (VEGFA C634G) и биотрансформации ксениобиотиков I стадии (CYP1A1) rs1048943, CYP1A1 rs4646421) и II стадии (GSTP1 rs1138272) у женщин с первичными и вторичными ПНБ в анамнезе;

определить роль межгенного (CYP1A1 + CYP1A1 * 3 + VEGFA + GSTP1) взаимодействия в формировании предрасположенности к риску привычной потери беременности у женщин с ПНБ в анамнезе;

оценить эффективность препаратов L-аргинина в предгравидарной подготовке пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Объектом исследования явились 90 женщин из Самаркандской области с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и 95 условно здоровых женщин без отягчающего акушерско-гинекологического анамнеза. На момент молекулярно-генетического тестирования основная группа (n = 90) женщин была разделена на две группы в зависимости от типа привычного выкидыша: I группу составили 64 небеременные женщины с вторичным привычным выкидышем в анамнезе. II группу составили 26 небеременные женщины с первичным привычным выкидышем в анамнезе.

Предметом исследования явились кровь и сыворотка больных для проведения молекулярно-генетических исследований, а также УЗИ матки.

Методы исследований. Были использованы клинико-анамнестические, молекулярно-генетические, статистические методы исследования и УЗИ матки.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у женщин, проживающих в Узбекистане, оценивалось значение полиморфизма генов ангиогенеза (VEGFA G634C) и биотрансформации ксениобиотиков I стадии (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) и II стадии (GSTP1 rs1138272) в развитии ПНБ;

впервые проведена анализ роли межгенного взаимодействия в формировании предрасположенности к риску привычной потери беременности у женщин с первичными и вторичными ПНБ в анамнезе;

на основе выявления полиморфизмов генов регулирующих I и II стадии биотрансформации ксениобиотиков и генов ангиогенеза, разработаны принципы предгравидарной подготовки с целью предотвращения повторных репродуктивных потерь;

впервые в первом триместре беременности применялись препараты L-аргинина в сочетании с комплексными лечебными мероприятиями для предгравидарной подготовки у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, а также оценивались исходы данной беременности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: Разработан комплекс мероприятий, направленных на усовершенствование диагностики, прогнозирование развитие и лечебно-профилактическое мероприятие при ПНБ;

научно обоснована значимая зависимость между риском развития ПНБ и носительством предрасполагающих и протективных вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGF и rs1138272 гена GSTP1 и разработаны методические рекомендации;

научно обоснована значимость комбинации 4-х неблагоприятных генотипических вариантов (CYP1A1 + CYP1A1 * 3 + VEGFA + GSTP1) в формировании плацентарной дисфункции и развитии ПНБ;

на основе полученных результатов исследования усовершенствован алгоритм эффективного прогнозирования риска развития ПНБ с учетом исследованных полиморфизмов генов и оценкой эффективности препаратов L-аргинина у женщин с привычным невынашиванием;

Достоверность результатов исследования подтверждается применением и в научном исследовании теоретических подходов современных методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, достаточным количеством выбранного материала, современностью примененных методов, на основе взаимодополняющих клинических, молекулярно-генетических и статистических методов, результаты сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями, заключение и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования основана на научно обоснованных результатах, полученных при определении анамнестического, молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов ангиогенеза (VGFA C634G) и биотрансформации ксениобиотиков I стадии (CYP1A1)rs1048943, CYP1A1 rs4646421) и II стадии (GSTP1 rs1138272) у женщин с привычным невынашиванием беременности, ранней диагностике и прогнозу репродуктивных потерь. Полученные результаты вносят значимый вклад в понимание роли генетических факторов в молекулярном механизме развития ПНБ у женщин и являются базой для разработки нового прогностического алгоритма и лечебно-профилактических мероприятий.

Выявленные самостоятельные маркеры и взаимодействующие генотипические варианты исследованных генов, детерминирующие формирование и прогрессирование ПНБ позволяют более точно определить группы повышенного риска. Помимо этого, полученные данные позволяют разработать эффективные лечебно-профилактические мероприятия ПНБ у женщин с учетом генетических характеристик невынашивания беременности.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, полученных при определении молекулярно-генетического анализа женщин с ПНБ репродуктивного возраста:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм ведения женщин с генетической предрасположенностью на невынашивание беременности» и «Ҳомила тушишига генетик мойили бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш алгоритми» (справка Министерства здравоохранения 16.04.2021г. №8н-р/314). Полученные результаты послужили основой для лечения женщин репродуктивного возраста, осложненных с ПНБ, путем определения их молекулярно-генетического статуса;

Полученные научные результаты по улучшению диагностики и лечения женщин с ПНБ внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в гинекологические отделения 1-клиники СамМИ и 3 роддома города Самарканда (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д / 182 от 11 июня 2021 г).

Апробация результатов исследования. Результаты этого исследования обсуждались на двух международных научно-практических конференциях.

Публикация результатов. По теме диссертации опубликованы 10 научных работ, в том числе 5 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD-докторских диссертаций, из них 3 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные представления о генетических аспектах репродуктивных потерь»**, представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы. Также проведен анализ современных представлений посвященные патогенезу, диагностике, значению генетических детерминант в развитии ПНБ. Представлены современная интерпретация показателей репродуктивных потерь, классификация и факторы риска, особенности генетических причин привычного выкидыша, важность пренатальной подготовки в профилактике репродуктивных потерь.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования изучения у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе»** описаны материалы и методы исследований. В соответствии с целями и задачами данная научно-исследовательская работа проводилась в отделении акушерства и гинекологии родильного комплекса №1 города Самарканда и на кафедре акушерстве и гинекологии №1 СамМИ в 2017-2020 годах.

Состояние женщин оценивались по анамнезу и клиническим данным. В исследовательский комплекс входят традиционные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования в рамках действующих клинических протоколов акушерства и гинекологии, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. В нашем исследовании приняли участие 185 женщин, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 90 женщин с привычным выкидышем в анамнезе вне беременности. Контрольную группу составили 95 условно здоровых женщин без отягчающего акушерско-гинекологического анамнеза вне беременности. В соответствии с поставленными целями и задачами была разработана следующая исследовательская программа: клинико-статистический анализ; молекулярно-генетические методы исследования (полиморфизма генов ангиогенеза (VGFA C634G) и

биотрансформации ксениобиотиков I стадии (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) и II стадии (GSTP1 rs1138272)) и УЗИ.

Особое внимание было обращено на отсутствие родственных браков у женщин, участвовавших в исследовании. При анализе наследственного анамнеза в основной группе установлено, что наследственная предрасположенность к тромбофилическим заболеваниям (инфаркт, инсульт в раннем возрасте у членов семьи) составляет 10(11%). Исследование также показало, что мужья этих женщин 27 (30%) курили, 27,8% употребляли алкоголь и 37,8% курили насвай. Каждая пятая женщина контрольной группы была домохозяйкой, что примерно в 3 раза меньше показателей основной группы, в которой наблюдался привычный выкидыш. В результате опросов у 8 ($8,4 \pm 2,8\%$) женщин в контрольной группе, и у 25 ($27,8 \pm 4,7\%$) женщин в основной группе наблюдались профессиональные вредности (шум, вибрация, химические вещества и др) ($p < 0,001$).

Согласно проведенному обследованию, средний возраст женщин составил $32,6 \pm 0,33$ года, варьируясь от 22 до 44 лет. Преобладали женщины следующих возрастных групп: до 24 лет 33 ($36,7 \pm 5,1\%$), 25-29 года 36 ($40,0 \pm 5,2\%$) ($p < 0,05$), 30-34 лет 17 ($18,9 \pm 4,1\%$). Женщины старше 35 лет составили 4 ($4,4 \pm 2,2\%$) от всех пациенток с привычным выкидышем ($p < 0,05$). В контрольной группе насчитывалось 43 женщины ($45,3 \pm 5,1\%$) до 24 лет, 25 женщин ($26,3 \pm 4,5\%$) в возрасте 25-29 лет, 30-34 года 13 женщин ($13,7 \pm 3,5\%$) в возрасте 30-34 года, 14 женщин ($14,7 \pm 3,6\%$) в возрасте 35 лет и старше. Избыточный вес был выявлен у 32 ($35,6 \pm 5\%$) женщин в основной группе и у 18 женщин ($18,9 \pm 4\%$) контрольной группы ($p < 0,05$). Недостаточный вес в основной группе был обнаружен у 4 ($4,4 \pm 2,2\%$) женщин и не был выявлен в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ становления менструальной функции в исследуемых группах выявил следующие особенности: средний возраст наступления менархе у женщин с привычными ранними потерями беременности составил $13,1 \pm 0,2$ года, у 90,0% женщин – в возрасте 12–14 лет. Позднее менархе отмечено лишь у 10 ($11,1 \pm 3,3\%$) пациенток. Интересно, что у подавляющего большинства пациенток 75 (83,9%) менструальный цикл был регулярным, длительностью $28,3 \pm 0,5$ дня. Увеличение продолжительности менструального цикла более 35 дней отмечалось только у 11 (12,2%) женщин. Нерегулярная менструация наблюдалась у 4 (4,4%) пациенток.

Из соматических заболеваний вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу была выше в основной группе 23 ($25,6 \pm 4,6\%$), чем в контрольной группе 12 ($12,6 \pm 3,4\%$), т.е. в 2 раза чаще чем контрольной группе ($p < 0,05$). Варикозное расширение вен также было выше в основной группе пациентов, чем в контрольной группе - 15 ($16,7 \pm 3,9\%$) и в контрольной группе - 9 ($9,5 \pm 3\%$). То есть в группе женщин с привычным выкидышем в анамнезе показатели высокого артериального давления и варикозное расширение вен были выше. Это состояние может характеризоваться специфическими изменениями сосудистой системы во

время беременности.

У женщин основной группы на хронический тонзиллит приходилось 27 ($30 \pm 4,8\%$) заболеваний верхних дыхательных путей, а на хронический бронхит - 24 ($26,7 \pm 4,7\%$), что почти вдвое больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При анализе заболеваний органов пищеварения показатели между основной группой и контрольной группой практически не различались.

В основной группе показатель больных хроническим циститом и хроническим пиелонефритом составил 22 ($24,4 \pm 4,5\%$), что почти в четыре раза выше, чем в контрольной группе 5 ($5,3 \pm 2,3\%$) ($p < 0,001$). Эти значения еще раз доказывают связь между привычным выкидышем плода и воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей.

Анализ патологий эндокринной системы показал, что у женщин с привычным выкидышем в анамнезе вероятность болезни щитовидной железы в 2 раза выше, чем в контрольной группе, соответственно 18 ($20 \pm 4,2\%$) и 8 ($8,4 \pm 2,8\%$) ($p < 0,05$). Сахарный диабет не наблюдался в контрольной группе, в основной группе он наблюдался у 9 ($10 \pm 3,2\%$) женщин и имел высокую частоту ($p < 0,001$).

Анемия средней и тяжелой степени имеет в три раза более высокие значения в основной группе 51 ($56,7 \pm 5,2\%$), чем в контрольной группе 17 ($17,9 \pm 3,9\%$).

Таблица 1.

Показатели и характер соматической патологии у наблюдаемых женщин, М± м.

	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
Заболевания сердечно-сосудистой системы:		
Гипертонический тип ВСД	23 (25,6 ± 4,6%) *	12 (12,6 ± 3,4%)
Гипотонический тип ВСД	18 (20 ± 4,2%)	11 (11,6 ± 3,3%)
Варикозная болезнь вен	15 (16,7 ± 3,9%)	9 (9,5 ± 3%)
Заболевания верхних дыхательных путей:		
Хронический тонзиллит	27 (30 ± 4,8%) *	13 (13,7 ± 3,5%)
Хронический бронхит	24 (26,7 ± 4,7%) *	14 (14,7 ± 3,6%)
Заболевания органов пищеварения:		
Хронический гастрит	13 (14,4 ± 3,7%)	11 (11,6 ± 3,3%)
Хронический холецистит	11 (12,2 ± 3,5%)	8 (8,4 ± 2,8%)
Гепатит	7 (7,8 ± 2,8%)	6 (6,3 ± 2,5%)
Заболевания мочевыводящей системы:		
Хронический цистит, пиелонефрит	22 (24,4 ± 4,5%) **	5 (5,3 ± 2,3%)
Мочекаменная болезнь	2 (2,2 ± 1,6%)	1 (1,1 ± 1%)
Заболевания эндокринной системы		
Заболевания щитовидной железы	18 (20 ± 4,2%) *	8 (8,4 ± 2,8%)
Сахарный диабет	9 (10 ± 3,2%) **	0 (0 ± 0%)
Анемия	51 (56,7 ± 5,2%) **	17 (17,9 ± 3,9%)

Примечание:

* -p <0,05 Достоверность различий между I и II группами

** - p <0,001 Достоверность различий между I и II группами

Для статистической обработки использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (М), среднего квадратического

отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (P). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и p -критерий. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе «**Клинические показатели женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, вне беременности**» описана клиническая характеристика обследуемых женщин вне беременности и описывается алгоритм ведения женщин и беременных с ПНБ в анамнезе.

При анализе жалоб женщин, помимо привычного выкидыша, чаще встречались такие жалобы, как нарушения менструального цикла, вторичное бесплодие, боли в нижней части живота и поясницы, а также психические вегетативные расстройства.

При первом посещении 41 ($45,6 \pm 5,2\%$) пациентка основной группы жаловались на обильные выделения из половых органов, а 36 ($40 \pm 5,2\%$) женщины жаловались на боли внизу живота во время менструации. ($p < 0,001$) В контрольной группе этих жалоб было почти вдвое меньше 19 ($20 \pm 4,1\%$) случаев чрезмерных выделений из половых органов и 11 ($11,6 \pm 3,3\%$) женщин жаловались на боли во время менструации. Частота олигоменореи составила 6 ($6,3 \pm 2,5\%$) в контрольной группе и 27 ($30 \pm 4,8\%$), что в пять раз больше чем в основной группе ($p < 0,001$).

При обследовании установлено, что вторичного бесплодие в анамнезе составил 13 ($14,4 \pm 3,7\%$) в основной группе женщин и 2 ($2,1 \pm 1,5\%$) в контрольной группе.

Вегетативные психические расстройства (чувствительность, плаксивость, нарушения сна) у женщин в результате привычного выкидыша в анамнезе наблюдались в 4 раза чаще, чем в контрольной группе, и выявило высокий показатель, $68,9 \pm 4,9\%$ и $16,8 \pm 3,8\%$ соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 2

Основные жалобы женщин, участвовавших в исследовании, М± м.

	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
Обильные выделения из половых путей	41 (45,6 ± 5,2%) **	19 (20 ± 4,1%)
Дисменорея	36 (40 ± 5,2%) **	11 (11,6 ± 3,3%)
Олигоменорея	27 (30 ± 4,8%) **	6 (6,3 ± 2,5%)
Боль внизу живота и пояснице	33 (36,7 ± 5,1%) *	21 (22,1 ± 4,3%)
Вторичное бесплодие	13 (14,4 ± 3,7%) **	2 (2,1 ± 1,5%)
Психо- вегетативные расстройства	62 (68,9 ± 4,9%) **	16 (16,8 ± 3,8%)

Примечание:

- * -p <0,05 Достоверность различий между I и II группами
 ** - p <0,001 Достоверность различий между I и II группами

При анализе гинекологических заболеваний отмечена высокая частота заболеваний органов малого таза. В зеркалах влагалище и шейка матки в основной группе у 46 (51,1 ± 5,3%) женщин был выявлен кольпит и у 53 (58,9 ± 5,2%) женщин были обнаружены симптомы цервицита, что относительно выше, чем в контрольной группе. (Соответственно 9 (9,5 ± 3%); 23 (24,2 ± 4,4%), (p <0,001). Показатели эктропиона шейки матки был несколько выше в основной группе, чем в контрольной группе (35 (38,9 ± 5,1%), 24 (25,3 ± 4,5%) соответственно) (p<0,05). Подобная высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза может быть следствием как первичного инфицирования половым путем, так и результатом неоднократных вмешательств, производимых с диагностической и лечебной целями женщинам с ранними потерями беременности.

Таблица 3

**Гинекологические заболевания, выявленные у женщин, участвовавших
в исследовании, М± м**

Патологические изменения	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
Симптомы кольпита	46 (51,1 ± 5,3%) **	9 (9,5 ± 3%)
Хронический цервицит	53 (58,9 ± 5,2%) **	23 (24,2 ± 4,4%)
Рубцовая деформация шейки матки после электрокоагуляции	6 (6,7 ± 2,6%)	4 (4,2 ± 2,1%)
Эндометриоз шейки матки	8 (8,9 ± 3%)	4 (4,2 ± 2,1%)
Эктропион шейки матки	35 (38,9 ± 5,1%) *	24 (25,3 ± 4,5%)
Хронический эндометрит	46 (51,1 ± 5,3%) **	9 (9,5 ± 3%)

Примечание:

* - p < 0,05 Достоверность различий между I и II группами

** - p < 0,001 Достоверность различий между I и II группами

Хронический эндометрит диагностировано у 19 (29,7 ± 5,7%) женщин в основной группе и у 8 (8,4 ± 2,8%) женщин в контрольной группе. То есть показатели основной группы был почти в три раза выше, чем у контрольной группы. Опухоли яичников были обнаружены у 16 (25 ± 5,4%) женщин в основной группе и почти в два раза больше чем контрольной группы 11 (11,6 ± 3,3%).

При бимануальном исследовании патологические признаки (гиперчувствительность, боль) в области придатков матки наблюдались у 23 (24,2 ± 4,4%) женщин основной группы и у 24 (25,3 ± 4,5%) женщин контрольной группы, показатели групп мало чем отличались друг от друга.

Таблица 4

Генитальные операции в анамнезе женщин, участвовавших в исследовании, М± м.

	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
Тубэктомия (из-за внематочной беременности)	2 (2,2 ± 1,6%)	1 (1,1 ± 1%)
Кесарево сечение	17 (18,9 ± 4,1%)	11 (11,6 ± 3,3%)
Электрокоагуляция шейки матки	4 (4,4 ± 2,2%)	3 (3,2 ± 1,8%)
Цистэктомия	2 (2,2 ± 1,6%)	2 (2,1 ± 1,5%)

Примечание:

* -p <0,05 Достоверность различий между I и II группами

** - p <0,001 Достоверность различий между I и II группами

Многие исследователи, занимающиеся проблемами репродуктивных нарушений, полагают, что исход последующих беременностей хуже при первичном привычном выкидыше, то есть когда выкидышем заканчивается первая беременность и в анамнезе не отмечено своевременных родов. В связи с этим мы проанализировали исход первой беременности у всех обследованных женщин. При анализе анамнеза основной группы женщин первичный привычный выкидыш выявлен у 26 (28,9%) женщин, вторичный привычный выкидыш - у 64 (71,1%) женщин. При анализе количества беременностей в обеих группах выявлены следующие показатели: В основной группе у 25 (27,8 ± 4,7%) (p<0,001), женщин было по 3 беременности, у 33 (36,7 ± 5,1%) (p<0,001), женщины было по 4 беременности, у 13 (14,4 ± 3,7%) женщин по 5 беременности и у 19 (25,0 ± 3,9%) (p<0,05) женщин было 5-10 беременностей. В контрольной группе у 10 (10,5±4,3%) женщин было по одному беременностей, 15(15,8±4,5%) женщин было по 2 беременности, у 49 (51,6±5,1%) женщин было по 3 беременности, у 13(13,7±3,5%) женщин было по 4 беременности и у 8(8,4±4%) женщин было по 5-10 беременностей. Причиной того, что число беременностей женщин в основной группе больше чем число беременностей у женщин в контрольной группы можно объяснить тем, что у женщин основной группы было привычное невынашивание беременности в анамнезе.

Таблица 5

Количество беременностей у женщин с привычным выкидышем, $M \pm m$

	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
1	0 (0 ± 0%) **	10 (10,5 ± 3,1%)
2	0 (0 ± 0%) **	15 (15,8 ± 3,7%)
3	25 (27,8 ± 4,7%) **	49 (51,6 ± 5,1%)
4	33 (36,7 ± 5,1%) **	13 (13,7 ± 3,5%)
5	13 (14,4 ± 3,7%)	6 (6,3 ± 2,5%)
6	4 (4,4 ± 2,2%)	2 (2,1 ± 1,5%)
7	6 (6,7 ± 2,6%) *	0 (0 ± 0%)
8	7 (7,8 ± 2,8%) *	0 (0 ± 0%)
9	0 (0 ± 0%)	0 (0 ± 0%)
10	2 (2,2 ± 1,6%)	0 (0 ± 0%)

Примечание:

* - p < 0,05 Достоверность различий между I и II группами
 ** - p < 0,001 Достоверность различий между I и II группами

Анализируя количество родов в обеих группах женщин, мы получили следующие результаты: у 26 (28,9 ± 4,8%) женщин из основной группы срок беременности был меньше 22 недель. В контрольной группе это значение равно 0. При анализе числа детей было выявлено, что у 26 (28,9 ± 4,8%) женщин из основной группы они отсутствуют (<0,001). Эти показатели еще раз доказывают что невынашивание беременности является актуальной проблемой.

Таблица 6

Количество родов у женщин с привычным выкидышем, $M \pm m$.

	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
0	26 (28,9 ± 4,8%) **	0 (0 ± 0%)
1	29 (32,2 ± 4,9%) *	16 (16,8 ± 3,8%)
2	21 (23,3 ± 4,5%)	23 (24,2 ± 4,4%)
3	12 (13,3 ± 3,6%) **	41 (43,2 ± 5,1%)
4 и более	2 (2,2 ± 1,6%) **	15 (15,8 ± 3,7%)

Примечание:

* - p < 0,05 Достоверность различий между I и II группами
 ** - p < 0,001 Достоверность различий между I и II группами

При анализе выкидышей у женщин исследуемой группы отдельно изучались самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность.

При анализе этих двух таблиц было установлено, что в основной группе количество самопроизвольных аборт и неразвивающихся беременностей достоверно отличались от показателей контрольной группы, т.е. эти показатели явно преобладали в основной группе женщин.

Таблица 7

Количество самопроизвольных выкидышей у женщин с привычным выкидышем, $M \pm m$.

количество	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
1 раз	11 (12,2 ± 3,5%)	6 (6,3 ± 2,5%)
2 раза	11 (12,2 ± 3,5%) **	0 (0 ± 0%)
3 и более	4 (4,4 ± 2,2%) *	0 (0 ± 0%)

Примечание:

* -p <0,05 Достоверность различий между I и II группами

** - p <0,001 Достоверность различий между I и II группами

Таблица 8

Количество неразвивающихся беременностей у женщин с привычным выкидышем, $M \pm m$.

Количество	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
1	6 (6,7 ± 2,6%)	4 (4,2 ± 2,1%)
2	43 (47,8 ± 5,3%) **	0 (0 ± 0%)
3	17 (18,9 ± 4,1%) **	0 (0 ± 0%)
4	5 (5,6 ± 2,4%) *	0 (0 ± 0%)
5 и более	5 (5,6 ± 2,4%) *	0 (0 ± 0%)

Примечание:

* -p <0,05 Достоверность различий между I и II группами

** - p <0,001 Достоверность различий между I и II группами

Сроки невынашивания беременности в основной группе у 87 женщин (96,7 ± 1,9%) до 12 недель, у 27 (30 ± 4,8%) после 12 недель, и преждевременные роды наблюдались у 16 (17,8 ± 4%) женщин; В контрольной группе у 6 (6,3 ± 2,5%) женщин до 12 недель, у 4 (4,2 ± 2,1%) женщин после 12 недель, и преждевременные роды наблюдались у 6 (6,3 ± 2,5%) женщин, и было выявлено, что показатели основной группы оказались выше чем в контрольной группе (p<0,001). Цифры в этой таблице еще раз подтверждают, что основная часть привычных выкидышей происходит до 12 недель.

Таблица 9

Сроки прерывания беременностей у женщин с привычным выкидышем,

M±m

Продолжительность	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
До 12 недель	87 (96,7 ± 1,9%) **	6 (6,3 ± 2,5%)
Через 12 недель	27 (30 ± 4,8%) **	4 (4,2 ± 2,1%)
Преждевременные роды	16 (17,8 ± 4%) *	6 (6,3 ± 2,5%)

Примечание:

* - p < 0,05 Достоверность различий между I и II группами

** - p < 0,001 Достоверность различий между I и II группами

Урогенитальные инфекции были выше в основной группе женщин, чем в контрольной. Выявлены в основном неспецифические кокки, *Candida albicans* и относительно небольшие количества *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, бактериальный вагиноз. Таким образом, женщины с привычным выкидышем страдают множеством гинекологических патологий, из которых воспалительные заболевания нижних органов малого таза составляют больший процент.

Известно, что различные эндокринопатии, инфекционные факторы, повторные манипуляции в матке могут вызывать изменения структуры слоя эндометрия. В связи с этим важно неинвазивное обследование эндометрия перед имплантацией бластоцисты. Нарушение формирования сосудистой системы эндометрия сопровождается структурными изменениями; значительно сокращаются условия для имплантации бластоцисты. В первом варианте толщина эндометрия соответствовала доимплантационным стандартам и составляла в среднем 10,9 ± 0,2 мм, во втором варианте толщина эндометрия составляла 6,8 ± 0,2 мм, а в третьем варианте толщина эндометрия составляла 6,0 ± 0,4 мм. Нормальный эндометрий наблюдалась в контрольной группе у 82 (86,3 ± 3,5%) пациенток, а в основной группе у 46 (51,1 ± 4,4%) пациенток, что почти в полтора раза ниже, чем в контрольной группе (p < 0,001). Тонкий эндометрий наблюдался у 44 (48,9%) пациенток в основной группе и у 13 (13,6%) пациенток в контрольной группе, что было в четыре раза чаще чем в в контрольной группе.

Таблица 10

УЗИ показатели патологии эндометрия, М± м

	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 95
Толщина М-эхо 10,9 + 0,2 мм	46 (51,1 ± 4,4%)	82 (86,3 ± 3,5%)
Толщина М-эхо 6,8 + 0,2 мм	26 (28,9 ± 4,8%) **	9 (9,5 ± 3%)
Толщина М-эхо 6,0 + 0,4 мм	18 (20 ± 4,2%) **	4 (4,2 ± 2,1%)

Примечание:

* -p <0,05 Достоверность различий между I и II группами
 ** - p <0,001 Достоверность различий между I и II группами

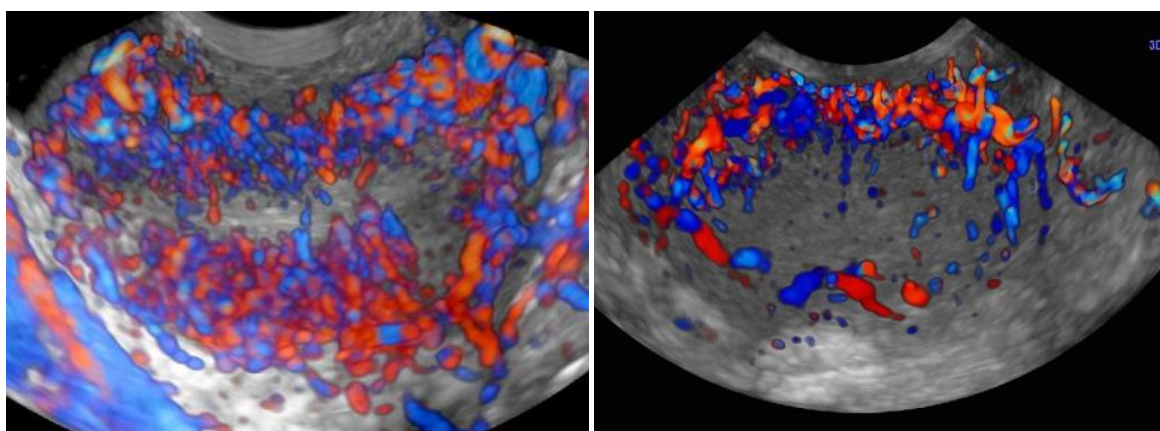
В ходе нашего исследования мы изучили роль полиморфизма C\T гена фактора роста эндотелия сосудов - (VEGF) 634 при привычных выкидышах беременности. Выполнили доплерометрию сосудов матки на подготовительной фазе для анализа гемодинамических аномалий в матке. Допплерометрия - метод определения состояния гемодинамики в крупных и мелких кровеносных сосудах эндометрия и миометрия. Комплексное обследование маточных сосудов проводилось во второй период менструации, то есть на 19-24 дни 28-дневного цикла, когда пероральные контрацептивы не принимались. Патологии, не выявленные при стандартном УТТ было выявлено в результате доплерометрического исследования - т. е. наблюдалась ишемия матки. Изучены состояние аркуатных(Аа), радиальных(Ра), маточных артерий(Ма), индекс пульсации (ПИ), индекс резистентности (ИР), систолодиастолические (S\D) показатели.

В результате исследования были установлены 3 основных варианта патологических изменений эндометрия и характера кровотока в сосудах матки: нормальные ультразвуковые показатели состояния эндометрия сочетались со снижением кровотока в сосудах матки (44% наблюдений), при нормативных показателях кровотока отмечались гипоплазия эндометрия (30%) и сочетание гипоплазии эндометрия со снижением показателей кровотока (25%).

Таблица 11

**Результаты доплерометрии матки во время предгравидарной
подготовки, М± м**

	Основная группа, n = 90			Контрольная группа, n = 95		
	S\D	ИК	ПИ	S\D	ИК	ПИ
Правая маточная артерия	9,23 ± 0,87	0,87 ± 0,01	2,77 ± 0,16	7,42 ± 1,13	0,84 ± 0,01	2,42 ± 0,22
Левая маточная артерия	8,33 ± 0,69	0,86 ± 0,01	2,52 ± 0,15	7,32 ± 1,14	0,85 ± 0,01	2,42 ± 0,21
Аа	4,13 ± 0,17	0,75 ± 0,01	1,61 ± 0,065	3,63 ± 0,26	0,71 ± 0,01	1,40 ± 0,14
Ра	3,06 ± 0,08	0,65 ± 0,01	1,26 ± 0,04	2,64 ± 0,25	0,61 ± 0,02	1,05 ± 0,15

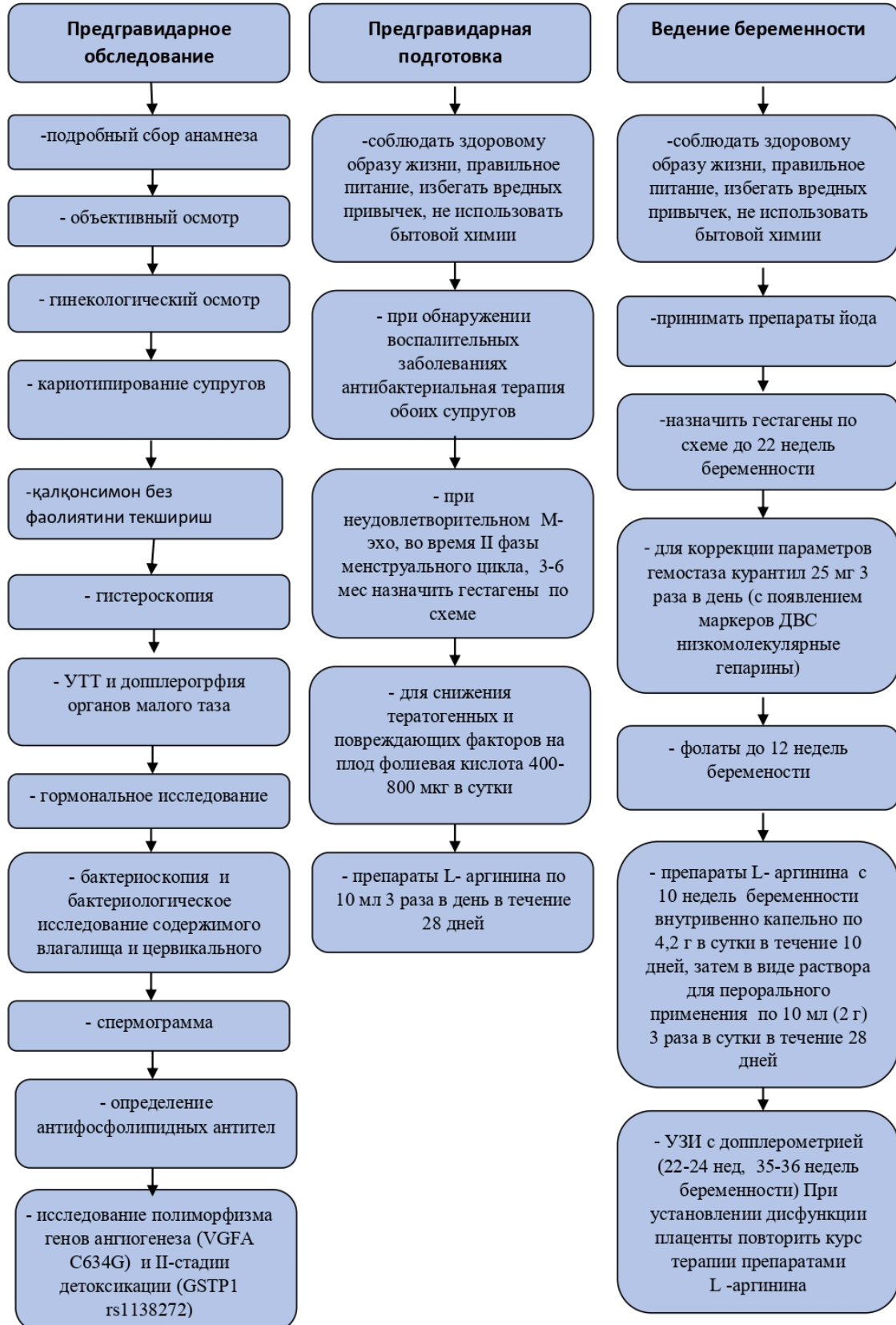


а

б

Рисунок 1. Обследование сосудов матки с помощью ультразвуковой ангиографии (а-нормальное распределение сосудов в матке, б-матка при нарушениях кровообращения)

ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ НА НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ



Генетические предпосылки репродуктивных потерь у женщин с привычным невынашиванием были отображены в **четвертой главе**. При этом выявлена большая специфичность этих генетических маркеров при ПНБ.

Нами были изучены значимость полиморфизма гена ангиогенеза (VGFA 634) у женщин с первичными и вторичными ПНБ в анамнезе. У всех женщин выделена ДНК и исследован полиморфизм гена ангиогенеза (VGFA 634) методом ПЦР-диагностики. Проведены статистические методы исследования с вычислением средних значений, стандартной ошибки, t-критерия Стьюдента, корреляционных связей, чувствительности, специфичности и прогностической значимости различных тестов. В целом наши данные подтвердили сведения современной литературы об участии полиморфизма G634C в гене VEGFA в патогенезе повторных выкидышей. Выявлена значимая зависимость между риском развития ПНБ и носительством предрасполагающих и протективных вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGF. Аллельный вариант 634G данного гена ассоциируется с повышенным, а вариант 634C с пониженным риском развития ПНБ.

Мы проанализировали ассоциацию полиморфизма Ala114Val (rs1138272) в гене GSTP1 у женщин с привычной потерей беременности в ранние сроки беременности. Полученные нами результаты полиморфизма Ala114Val в гене GSTP1, показали значительные различия между пациентами и контрольной группой. Полиморфизма Ala114Val гена GSTP1 может обладать предиктивной значимостью в отношении развития осложнений перинатального периода при невынашивании беременности. Индивидуальный ответ человека на ксенобиотики окружающей среды контролируется генами ферментов детоксикации.

Таким образом, в нашем исследовании полиморфизма Pe462Val гена CYP1A1 были получены статистически-незначимые различия связи гена с невынашиванием беременности. Исходя из выше указанных данных, можно сделать вывод, что самостоятельный вклад полиморфизма rs4646421 гена CYP1A1 при невынашивании беременности зависит от дозы воздействия факторов среды и предрасположенности к отдельным видам патологии беременности и дефектам развития у плода.

Мы также проанализировали взаимосвязь между ПНБ на ранних сроках беременности и полиморфизмом гена CYP1A1 C6310T (rs4646421).

Исходя из выше указанных данных, можно сделать вывод, что самостоятельный вклад полиморфизма rs4646421 гена CYP1A1 при невынашивании беременности незначителен. Для уточнения влияния аллелей гена CYP1A1 у женщин на предрасположенность к отдельным видам патологии беременности и дефектам развития у плода, необходимо учитывать «силу» воздействия факторов среды. Существуют закономерности связи полиморфизма в гене CYP1 у женщин с риском развития патологии беременности и дефектами развития у плода, опосредованных окружающей средой.

Для поиска межгенных комбинаций, ассоциированных с риском развития привычной потери беременности, был проведен анализ “ген-генного взаимодействия” в общей выборке пациенток и в группе контроля.

В основной выборке пациенток выявлены 3 редких случая комбинации из 4-х генотипов (CYP1A1+CYP1A1*3+ VEGFA+GSTP1), тогда как в контрольной выборке такого сложного межгенного сочетания не выявлено (3.3% против 0.0%, $\chi^2=1.5$; P=0.2) Одновременное носительство различных комбинаций из 3-х неблагоприятных генотипических вариантов обнаруживалось почти в 4.5 раза чаще среди пациенток по сравнению с контрольной выборкой (8.9% против 2.1%, соответственно; $\chi^2=4.2$; P=0.04; RR=4.2; 95%CI 0.92-19.35; OR=4.4; 95%CI 0.93-21.97) Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития привычной потери беременности у женщин при наличии комбинации неблагоприятных генотипов трех генов значимо увеличивается более чем в 4 раза. При этом самый высокий риск развития был выявлен в подгруппе 3, где обнаружено достоверное повышение встречаемости комбинаций из 3-х генотипов среди пациенток по сравнению условно здоровых женщин (23.1% против 2.1%, соответственно).

Рассчитанный относительный риск формирования был равен RR=11.0 при 95%CI 2.349- 51.15, а отношение шансов OR=13.9 при 95%CI 2.62-74.22.

Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития данной формы привычной потери беременности у женщин при наличии комбинации неблагоприятных генотипов трех генов достоверно увеличивается более чем в 13 раз.

Основная группа (n = 90) женщин с привычным выкидышем в анамнезе была разделена на две равные группы, чтобы определить важность пренатальной подготовки после молекулярно-генетического исследования.

Женщинам I группы (n = 45) была проведена традиционная подготовка к беременности, в результате чего 28 (62,2%) женщин забеременели.

У женщин II группы (n = 45) была проведена усовершенствованная предгравидарная подготовка и 32 женщины (71,1%) забеременели.

Если у женщин в исследуемой группе обнаруживалось нарушение кровотока в сосудистой системе матки, применяли дипиридамол 25 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 месяцев, с 7 по 28 день цикла, независимо от статуса эндометрия. Низкомолекулярные гепарины применяли после овуляции в дозе 0,4 в течение 7–10 дней при появлении маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

23 (82,1 ± 7,2%) беременностей I группы и 30 (93,8 ± 4,3%) беременностей II группы закончились родами. Из них срочные роды наблюдались у 20 (71,4 ± 8,5%) пациенток в группе I и у 27 (84,4 ± 6,4%) пациенток во II группе, что составило высокий показатель во второй группе, благодаря тому что беременность велась по усовершенствованному алгоритму. Показатель преждевременных родов были несколько ниже в группе II - 3 (10,7 ± 5,8%), чем в группе I - 3 (9,4 ± 5,2%).

Самопроизвольных выкидышей на ранних и поздних сроках

беременности во II группе было в два раза меньше, чем в I группе.

Риск преждевременного выкидыша (до 12 недель) во II группе составлял 13 ($40,6 \pm 8,7\%$), что справедливо ниже относительно показателя 17 ($60,7 \pm 9,2\%$) в I группе. Из них риск преждевременного выкидыша был в три раза выше у беременных I группы, чем у II группы. Все пациенты лечились по поводу угрозы прерывания беременности по протоколу.

Риск позднего выкидыша (от 13 до 21 недели) имел одинаковый показатель в обеих группах: I группа 10 ($35,7 \pm 9,0\%$) и 11 ($34,3 \pm 8,4\%$) II группы. Риск преждевременных родов у беременных I группы наблюдался у 17 ($60,7 \pm 9,2\%$) беременных и у 8 ($25 \pm 7,6\%$) беременных во II группе, т.е. в 4 раза больше, чем в первой группе. Несмотря на соответствующее лечение, у трех пациенток в I группе ($10,7 \pm 5,8\%$), и у 3 пациенток II группы ($9,4 \pm 5,2\%$) произошли преждевременные роды.

У беременных II группы на фоне лечения препаратами L-аргинина положительная динамика отмечалась со стороны маточных, радиальных, базальных и спиральных артерий. Следует отметить, что до начала терапии кровотоки в базальных артериях не визуализировались в 33% наблюдений, после – в 19%; в спиральных артериях – в 89% и 67% соответственно. Структурность эндометрия до начала проводимой терапии соответствовала секреторной фазе цикла в 30% наблюдений, после проводимой терапии – в 83%; при этом толщина эндометрия оставалась на уровне нижней границы нормы. В ходе нашего исследования была проведена доплерометрия фетоплацентарного комплекса женщинам I-II групп на сроках гестации 22-24 и 32-35 недель, и были выявлены следующие показатели.

При анализе осложнений этой беременности тяжелая преэклампсия выявлялась в 2 раза чаще в группе I - 3 ($13 \pm 7\%$), чем во II группе 2 ($6,7 \pm 4,6\%$) беременных. В I группе у 4 ($17,4 \pm 7,9\%$) женщин выявлена задержка развития плода. Этот показатель был в полтора раза выше чем у беременных II группы 3 ($10 \pm 5,5\%$). Маловодие выявлено у 2 ($8,7 \pm 5,9\%$) беременных в группе I и у 4 ($15,4 \pm 7,1\%$) беременных во II группе. Многоводие было почти в три раза выше в I группе 8 ($34,8 \pm 9,9\%$) беременных чем у 4 ($13,3 \pm 6,2\%$) беременных во II группе. На анемию беременных приходилось около половины всех беременностей во всех группах, и проводились антианемические лечебные мероприятия. Около трети беременных I и II групп перенесли ОРЗ.

После предгравидарной подготовки урогенитальные инфекции были значительно ниже в группе II, чем в группе I. После выявления урогенитальной инфекции у беременных I группы проводилось местное лечение вагинальными суппозиториями. *Candida albicans* была обнаружена у 7 ($25 \pm 8,2\%$) беременных I группы и у 5 ($15,6 \pm 6,4\%$) беременных женщин II группы. Все беременные с диагнозом урогенитальная инфекция получали соответствующее лечение.

Хроническое инфицирование организма приводит к состоянию вторичного иммунодефицита. Снижение иммунного ответа на возбудитель также приводит к активации аутоиммунных процессов. Циркулирующие в

крови соединения антиген-антитело также вызывают нарушения кровообращения в органах и гипоксию тканей. В результате получается замкнутый круг.

В нашем исследовании с целью улучшения кровообращения в фетоплацентарной системе у беременных второй группы назначен донор оксида азота L - аргинин в количестве 100 мл внутривенно, 1 раз в сутки в течение 10 дней и в форме сиропа по 10 мл 3 раза в сутки в течение 28 дней.

В результате изучения характера родов преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалась у каждой пятой беременных I группы 5 ($21,7 \pm 8,6\%$) и у 4 ($13,3 \pm 6,2\%$) беременных II группы. Аномалии родовой деятельности наблюдались у 3 ($13 \pm 7\%$) беременных I группы и у 3 ($10 \pm 5,5\%$) беременных II группы. Внутриутробная гипоксия наблюдалась у 6 ($26,1 \pm 9,2\%$) пациентов I группы и имела значительно более высокое значение, чем во II группе ($6,7 \pm 4,6\%$) ($p < 0,05$). Гипотоническое кровотечение наблюдалось только по одной женщины в обеих группах в течение третьего периода родов и в период раннего послеродового периода. (в I группе у 1 ($4,3 \pm 4,3\%$) роженицы; во II группе у 1 ($3,3 \pm 3,3\%$) роженицы)

При анализе послеродовых осложнений послеродовой метроэндометрит встречался у женщин трех женщин I группы что в два раза чаще ($13 \pm 7\%$), чем у женщин II группы ($6,7 \pm 4,6\%$). Субинволюция матки отмечена у обеих женщин в обеих группах. Несостоятельность швов после кесарева сечения и разрывов наблюдалось только у 1 ($4,3 \pm 4,3\%$) женщины I группы.

При исследовании новорожденных средняя масса тела новорожденных составила $3445,7 \pm 37,3\%$ грамм. Средний гестационный возраст на момент родов составил $37,3 \pm 0,5$ в группе I и $38,5 \pm 0,2$ во II группе. Гипотрофия плода наблюдалось 4 ($17,4 \pm 7,9\%$) пациенток в I группе и 3 ($10 \pm 5,5\%$) пациенток во II группе, т.е. реже встречалась у беременных женщин II группы, которые прошли усовершенствованную предгравидарную подготовку.

Нарушения мозгового кровообращения чаще встречались у 3 ($13 \pm 7\%$) новорожденных I группы, чем у детей II группы ($6,7 \pm 4,6\%$). Внутриутробная инфекция возникла у 1 ($3,3 \pm 3,3\%$) новорожденного во II группе и у 2 ($8,7 \pm 5,9\%$) детей в I группе.

Как видно из приведенных данных, включение в комплекс лечебных мероприятий у женщин с невынашиванием беременности L-аргинин приводит к некоторому восстановлению активности системы L-аргинин-оксид азота в системе мать-плацента-плод, что совпадает с благоприятным течением беременности, рождением детей с высокими адаптивными возможностями. Видимо, это связано с уникальными свойствами азота: его выраженными бактериоцидными, фунгицидными и противовирусными свойствами, стимуляцией гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса, повышением иммунной защиты, улучшением реологических свойств крови. Он также повышает артериальное напряжение кислорода, активизирует ферментные системы антиоксидантной защиты

организма, улучшает маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки.

Таким образом, L-аргинин как донатор NO оказывает выраженное влияние на состояние сосудистого тонуса как маточных артерий, так и артерий пуповины, способствуя нормализации гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Суммируя данные проведенного анализа, можно сделать заключение о том, что невынашивание беременности имеет свои особенности - анамнестические, клинические, лабораторные, течения предыдущих беременностей и родов.

Невынашивание беременности — это мультифакторное заболевание в результате действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Генетический анализ мультифакторной патологии, основанный на изучении полиморфизма генов, пока ещё остается трудной задачей.

В связи с этим, изучение полиморфизма и особенностей экспрессии генов факторов роста хориона и плаценты важно для разработки тестов досимптоматической диагностики и прогнозирования НБ, а в дальнейшем позволит разработать новую патогенетическую терапию данной патологии. Самым эффективным методом предупреждения потерь беременности является прегравидарная и преконцепционная подготовка. Особое внимание следует уделять раннему, досимптомному выявлению женщин высокого риска развития невынашивания беременности.

Выводы:

1. Анализ наследственного анамнеза женщин с привычным невынашиванием в исследуемой группе выявил предрасположенность к тромбофилическим заболеваниям (инфаркт, инсульт, наблюдаемый у членов семьи в молодом возрасте). Профессиональные вредности (шум, вибрация, работа с химическими веществами и др.) наблюдались у 25 (27,8 ± 4,7%) женщин основной группы ($p < 0,001$). Показатели гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания матки и матки, эндометриоз, сочетанные урогенитальные инфекции); экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания верхних дыхательных путей, заболевания мочевыводящих путей, щитовидной железы в анамнезе) была выше у женщин с привычным выкидышем. Ранние выкидыши и неразвивающаяся беременность были в три раза выше у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Структурные изменения эндометрия наблюдались у 49% женщин, участвовавших в исследовании. Нарушение маточного кровообращения наблюдалось у 69% женщин.
2. Между риском привычного выкидыша у женщин с полиморфизмом гена VEGF 634 (rs2010963) и полиморфизмом ген GSTP1 rs1138272 обнаружена

значимая корреляция. Частота гомозиготного выявления генотипа С/С была выше в основной группе пациентов с ПНБ в анамнезе относительно контрольной группы - 8,9% против 4,2%, соответственно. Значимость полиморфизма гена CYP1A1 rs1048943 и полиморфизма гена CYP1A1 rs4646421 при этиологии ПНБ незначительна: частота распределения неблагоприятного генотипа G/G в исследованных группах составила 3,1% против 3,8%, соответственно. Достоверных различий в распределении показателей аллелей и генотипических вариантов полиморфизма гена CYP1A1 rs1048943 и полиморфизма гена CYP1A1 rs4646421 в группе пациенток с ПНБ и у женщин с физиологической беременностью не выявлено ($p > 0,05$).

3. Комбинация трех неблагоприятных генотипических вариантов (CYP1A1 + VEGFA + GSTP1) увеличивает риск привычного выкидыша в 4,5 раза ($\chi^2=4,2$; $P=0,042 = 4,2$; $\Pi = 0,04$). В группе пациентов выявлено 3 редких генетических соединения, состоящих из 4 генотипов (CYP1A1 + CYP1A1 * 3 + VEGFA + GSTP1), тогда как в контрольной группе такой сложной межгенетической комбинации не обнаружено (соотношение 3,3% на 0,0%, $\chi^2=1,5$; $P=0,2$). Неблагоприятная комбинация этих генов вызывает ПНБ.
4. Включение препаратов L-аргинина в комплекс лечебных мероприятий в предгравидарной подготовке и в первом триместре беременности помогает гладкому течению беременности, снижая частоту и риск репродуктивных потерь. В частности, на 20% снизился риск раннего выкидыша и на 35% снизился риск преждевременных родов. Положительная динамика характера кровотока в лучевых, базальных и спиральных артериях матки на фоне лечения препаратами L-аргинина наблюдалась в 13% случаев. Частота гипотрофии плода снизилось на 7,4%.

**SCIENCE COUNCIL PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ON AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF OBSTETRICIANS
AND GYNECOLOGY
SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

ABLAKULOVA SHOXSANAM DAVRONOVNA

**IMPROVING PREVENTION OF NORMAL FETAL PREGNANCY WITH
GENETIC TESTING METHODS**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2021

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2020.3.PhD/Tib1384

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.
The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council (www.rscs.uz) and in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Academic adviser: Ayupova Farida Mirzaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: Irgasheva Sevara Utkurovna
Doctor of Medical Sciences
Ikhtiyarova Gulchexra Akmalovna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Leading organization: Tashkent pediatric medical institute

The defense of the doctoral dissertation will be held on « 7 » 18 2021, at 14⁰⁰ at the meeting of the Science Council PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 at Republican specialized scientific and practical medical centre of gynaecology and obstetrics (100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek street, house 132a. Tel.: (+ 99871) 263-78-33; fax: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

The dissertation can be found in the information resource center of the Republican specialized scientific and practical medical centre of obstetrics and gynaecology (registered under No. ____). (100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street, house 132a. Tel.: (+ 99871) 263-78-33; fax: (+99371) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

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

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



D.A. Alieva
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

M.M. Fayziraxmanova
Academic Secretary of the Science Council for awarding academic degrees, PhD

U.Yu. Yusupov
Chairperson of the Academic Seminar at the Science Council for awarding academic degrees, DSc

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the research the prevention of conventional miscarriage using molecular genetics research methods consists of stages I (CYP1A1 rs1048943, CYP1A1 rs4646421) and II (based on GSTP1 rs1138272) genesis of angiogenesis (VEGFA S634G) and biotransformation of xenobiotics.

The object of the research 90 women living in Samarkand region with a history of normal miscarriage and 95 conditionally healthy women without aggravated obstetric and gynecological history. At the time of molecular genetic testing, the main group (n = 90) women were divided into two groups based on the type of normal miscarriage: Group I - 64 women with a history of secondary normal miscarriage, Group II was formed when 26 women with a history of primary miscarriage were not pregnant.

The scientific novelty of the research work is as follows:

angiogenesis VEGFA gene G634C (rs2010963) polymorphism and biotransformation of xenobiotics in the molecular mechanism of normal abortion in women living in Uzbekistan for the first time;

the results of the combined effect of gene polymorphisms in women with primary and secondary normal miscarriage were first identified in the anamnesis;

based on the detection of polymorphisms of genes regulating stages I and II of the biotransformation of angiogenesis genes and xenobiotics, the principles of preparation of prognosis were developed and improved in order to prevent reproductive losses;

in women with a history of normal miscarriage, L-arginine was used in combination with complex treatment measures in the pre-pregnancy phase and in the first trimester of pregnancy, proving a satisfactory course of subsequent pregnancies.

Implementation of the research results.Based on the scientific results obtained to determine the molecular-genetic status of women with normal abortion at the reproductive age:methodological recommendations "Algorithm for the management of women with a genetic predisposition to miscarriage" and "Algorithm of pregnancy in women with a genetic predisposition to miscarriage" were approved. (Reference No. 8n-r / 314 of 16 April 2021 of the Ministry of Health).The results obtained served for the early diagnosis of complications with normal abortion, the determination of the clinical course, the creation of optimal options for laboratory diagnosis;

"Improving the prevention of conventional miscarriage using genetic testing methods." DGU No. 09632 computer software developed. This program made it possible to diagnose the disease on the basis of criteria of sequence of early diagnosis algorithm in women diagnosed with normal miscarriage;

The results of the study on improving the effectiveness of diagnosis and treatment were applied to health care practices, including the maternity complex No. 3 in Samarkand and Applied to the practice of gynecology departments of SamMI clinic No. 1 (conclusions of the Ministry of Health No. 8n-d / 182 of June 11, 2021).

Structure and volume of the dissertation.The dissertation consists of an introduction, four chapters, an introduction, conclusions and practical recommendations, as well as a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОКО ПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Аблакулова Ш.Д., Аюпова Ф.М. Воспалительные аспекты привычного невынашивания// Проблемы биологии и медицины – Самарканд, 2017. – № 1(93)– С. 188–192 (14.00.00. № 19).
2. Аюпова Ф.М., Аблакулова Ш.Д. Некоторые аспекты привычного невынашивания (Тромбофилические и генетические причины)// Новости дерматологии и репродуктивного здоровья – Ташкент, 2017. №1 – С. 147–156 (14.00.00. № 14).
3. Аблакулова Ш.Д., Аюпова Ф.М. Новое в диагностике репродуктивных потерь с использованием генетических методов исследования// Тиббиётда янги кун. 4 (34) – Тошкент, 2020. – С. 49–52. (14.00.00. № 22).
4. Ayupova F.M., Ablakulova Sh. D., Nigmatova G.M., Mirodilova F.V. Current understanding of the pathogenesis of habitual pregnancy failure// European Journal of Molecular & Clinical Medicine. Volume 7, Issue 11, 2020. С.353-364 (14.00.00, Scopus)
5. Ablakulova Sh. D., Ayupova F.M., Boboev K.T., Nigmatova G.M., Mirodilova F.V. The role of genetic research in the reproductive loss prevention in women with miscarriage// American Journal of Medicine and Medical Sciences- USA, 2021. 11(4): - P. 280-285 (14.00.00. №2).

II бўлим (II часть; part II)

6. Аюпова Ф.М., Аблакулова Ш.Д., Нигматова Г.М. Совершенствование тактики ведения женщин с генетической «предрасположенностью» на невынашивание беременности. Методические рекомендации. Самарканд-2021
7. Аюпова Ф.М., Аблакулова Ш.Д., Нигматова Г.М. Ҳомила тушишига “генетик мойиллиги” бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб боришни такомиллаштириш. Услубий тавсиянома. Самарканд-2021
8. Аблакулова Ш.Д., Худаярова Д.Р. Совершенствование методов профилактики репродуктивных потерь с использованием генетических методов исследования, ЭВМ программа № DGU 09632
9. Аблакулова Ш.Д., Аюпова Ф.М., Назарова Н.А. Одатий ҳомила тушишида этиологик омилларнинг ўрни. «Фундаментальная наука в современной медицине» Халқаро илмий-амалий анжумани, Самарканд, 2020. – б. 80-81.
10. Аблакулова Ш.Д. Улучшить качество репродуктивных систем женщин после ранних потерь беременности. “Интеграция в мир связь и наук”. Халқаро илмий онлайн конференция, Озарбайжон, 2020й. – б. 82.

Автореферат «Педиатрия» журналы тахририятида тахрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 84x60 ¹/₁₆ “Times New Roman” гарнитураси рақами босма усулда
босилди. Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 71.

“ЎзР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй