

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВА СЕВАРА ЭРКИНОВНА

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ ЭРТА ДИАГНОСТИКАСИ ВА ПРОГНОЗЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

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

Самарқанд – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Махмудова Севара Эркиновна

Преэклампсия эрта диагностикаси ва прогнозлаш усулларини
такомиллаштириш..... 3

Махмудова Севара Эркиновна

Совершенствование методов прогнозирования и ранней диагностики
преэклампсии 31

Makhmudova Sevara Erkinovna

The improvement of prognostic methods and early diagnosis of
preeclampsia..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВА СЕВАРА ЭРКИНОВНА

**ПРЕКЛАМПСИЯ ЭРТА ДИАГНОСТИКАСИ ВА ПРОГНОЗЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

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

Самарқанд – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2019.4.PhD/Tib1072 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.sammi.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий рахбар:

Негмаджанов Баходур Болтаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Султонов Саидазим Насирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Н. И. Пирогова номидаги Винницк миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт институти хузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «16» декабрь куни соат 15:00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233-30-34; e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2021 йил «29» ноябрь да таркатилди.
(2021 йил «29» ноябрь даги 7 рақамли реестр баённомаси)



А.М. Шамсиев

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

Г.З. Шодикулова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Ж.О. Атакулов

Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талабгорлиги. Дунёда преэклампсия (ПЕ) ҳолати акушерлик амалиётининг энг оғир асоратларидан бири ҳисобланади. Ривожланган мамлакатларда «...оналар ўлимининг сабаби бўлган гипертоник асоратлар барча омилларнинг 30% ни ташкил этиб, дунёда ҳар йили тахминан 8,5 миллион преэклампсия касаллиги қайд этилади, бу барча ҳомиладорликнинг 2-8% ташкил этади, ҳар йили аёлларнинг 1% ушбу патологиядан вафот этади...»¹. Ўзбекистонда ПЕ «ҳомиладор аёлларнинг 11-16 %да учрайди ва оналар ўлими сабаблари орасида учинчи ўринни эгаллайди»². Айни пайтда перинатал йўқотишларни камайтириш, оналар ва болалар соғлиғини сақлаш, ўз вақтида хавф гуруҳларини аниқлаш, прогностик мезонларни ишлаб чиқиш касалликни даволаш ва олдини олиш масалалари акушерлик амалиётида ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда преэклампсия ҳолатини эрта ташхислаш, кечишини башорат қилиш ва келтириб чиқарувчи хавф омилларини аниқлашга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ПЕни ривожланишида асосий хавф омиллари бўлиб ҳисобланадиган тана вазни индекси юқорилиги, зарарли одатларнинг мавжудлиги, контрацепция усуллари номуносиб қўлланилиши, сурункали артериал гипертензия, қандли диабет, антифосфолипид синдроми, тромбофилия, оғирлашган акушерлик (такрорий ҳомила ташлаш, олдинги ҳомиладорлик пайтида ПЕ кузатилиши) ва ирсий анамнез эътиборга олган ҳолда ҳомиладор аёлларда учрайдиган ПЭни ўз вақтида ташхислаш, даволаш ва эклампсия ривожланишини олдини олиш тартибини амалиётга татбиқ қилиш чора – тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, оналар ва болалар саломатлигини сақлаш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш, ПЕ ривожланишини олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. «...Оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»³ вазибалари белгиланган. Ушбу вазибалардан келиб чиқган ҳолда ҳомиладорлик даврида s-Flt-1 оксили ва плацента ўсиш

¹ Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2014.

² WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia 2014

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисиغا 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-ўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

омили (PLGF) кўрсаткичларини баҳолаш, AGTR1, AGTR2 ва NO₃ генларининг полиморф вариантларининг учраш даражасини таҳлил қилиш, ПЭ патогенезида муҳим ҳисобланган хавф омилларни аниқлаш касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган оналар ўлими кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Преэклампсия ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида кон босимининг кўтарилиши ва сийдикда оксил ажралиши билан кечадиган мураккаб акушерлик патологияси бўлиб, ханузгача уни башорат қилишнинг асосий усуллари мавжуд эмас. Ҳозирги вақтда преэклампсия патофизиологиясини ёритиш борасида бир мунча ютуқларга эга бўлишига қарамай, қарама-қарши назариялар мавжудлиги муаммонинг долзарблигини тасдиқлайди (Сквортцова, В.И. 2018). Преэклампсия билан касалланган онадан туғилган ҳар бешинчи бола жисмоний ва психоэмоционал ривожланишини бузилиши билан бўлиб, бу эса гўдаклик ва эрта болалик даврида касалланиш даражаси юқори булишига сабаб бўлади (ЖССТ хисоботи 2012). Преэклампсия фонида янги туғилган чақалоқларнинг касалланиш даражаси 64% дан 78% гача, перинатал ўлим эса 18-30% ни ташкил қилади (Аксенова А.С., Козиолова Н.А., Падрул М.М. 2017). Ҳозирги кунда акушерлик амалиётида юқори технологияларни қўллашига қарамай, ПЕни тўлиқ даволаш имконияти мавжуд эмас. Шунинг учун касалликнинг ривожланишини олдини олиш, касалликнинг дастлабки босқичларида ташхислаш ва оғирлик даражасини камайтириш асосий вазифаларидан биридир (Акуленко А.В., Тахилова С.Г. ва бошқалар 2015). Шу сабабли, профилактика чоралари ва ҳомиладорликга тайёргарликни ўз вақтида ўтказиш учун ҳомиладорликдан олдин ПЕ ривожланиш эҳтимолини баҳолаш, башорат қилиш ва эрта ташхислашнинг янги усуллари излаш муҳимдир.

Ангиоген омилларнинг мувозанати, эндотелиал ўсиш омили (ЭЎО) ёки плацента ўсиш фактори (ПЎФ) ва ангиогенезга тўсиқ бўлувчи омиллар, шу жумладан, эрувчан ФМСга ўхшаш тирозин-киназа 1 оқсили, преэклампсия

патогенезида асосий аҳамиятга эга. Ушбу соҳада чуқур патогенетик тадқиқотлар олиб борилаётганига қарамай, преэклампсиянинг патофизиологияси ҳали ҳам тўлиқ ўрганилмаган. Нормал кечаётган ҳомиладорликда ПЎФ концентрацияси аста-секин ўсиб боради, 15 ҳафтадан бошлаб 28-32 ҳафтагача максимал даражага етади, сўнгра шунга ўхшаш тарзда камаяди (Anand S., Bench Alvarez T. M., Johnson W. E. et al. 2015). Плацента ўсиш омили (ПЎФ) - бу плацентада синтез қилинган цитокинлар оиласининг оқсили бўлиб, ангиогенезнинг кучли стимулятори ҳисобланади ва у янги томирларнинг пайдо бўлишини таъминлайди. s-FLT-1 оқсили, яъни эрийдиган Фмс-га ўхшаш тирозин-киназа-1 бу плацента фактор омилининг антагонистидир (Меркушова Л.И. 2020). Нормал ҳомиладорлик даврида плацента оз миқдордаги ПЎФ (плацента ўсиш омили) ва унинг антагонисти s-FLT-1 (эрувчан фмс га ўхшаш тирозин-киназа 1, VEGF-1 ретцепторлари варианты) ишлаб чиқаради. Преэклампсияда s-FLT-1 синтезининг кучайиши эркин айланувчи ПЎФ даражасининг пасайишига олиб келади, бу эндотелиал хужайраларнинг дисфункцияси билан боғлиқ бўлиб, у артериал қон босимининг кўтарилишига, сийдикда оқсил пайдо бўлиши ва бошқа аломатлар билан намоён бўлади (Головченко Ю.И., Трещинская М.А. 2018). Хужайра юзасида 2-тип ангиотензин рецепторлари сонининг кўпайиши AGTR 2 1675G аллели билан белгиланади, чунки бу ген транскрипсиясини фаоллаштириш билан боғлиқ. Геннинг регуляцион минтақасида G1675A нуклеотид ўрнини босиши билан ген экспрессиясининг регуляцияси характери салбий ўзгаради (Елькин А. Ю. 2021). Натижада, ушбу паст функционал полиморфизмни ташувчиларида 2-чи турдаги рецепторлари сони камаяди ва уларнинг қисман функцияси юқолади, бу эса артериал гипертензия хавфини оширишга ёрдам беради (А.В. Дзансолова, А.М. Торчинов, Л.В. ва бошқалар 2015). Гомозиготларда ҳомиладорлиги асоратланган аёллар гуруҳидаги AGTR2 1675A/A генотипининг юқори частотасини аниқланади (Савельева Г.М., Шалина Р.И. 2018).

Мамлакатимизда етук олимлар томонидан ПЕда семириш фониди буйрак ва ЮКТ тизими гемадинамикасини ўзгариши (Туксанова Д.И. 2020), ПЕда витамин ва микроэлементлар етишмовчилигини аниқлаш (Негматуллаева М.Н. 2019), Бириктирувчи тўқима патологиясида фониди преэклампсиянинг ривожланиши (Каттаходжаева М.Х. 2020), Преэклампсияни башоратлаш: функционал ташхислаш усулининг замонавий хусусиятлари (Ахмедов Ф.Қ. 2017) ва бошқаларнинг бу борадаги тадқиқотлари диққатга сазовордир, бироқ преэклампсияни эрта ташхислаш ва башоратлашнинг асосий мезонлари ишлаб чиқилмаган.

Юқориди келтирилган далиллар шуни кўрсатадики, преэклампсиянинг диагностикаси ва прогнозини оптималлаштириш, асоратларнинг олдини олиш акушерлик амалиётининг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда ва ҳали хал этилмаган, мунозарага сабаб буладиган муаммолар бу тадқиқотнинг илмий ва амалий жихатдан зарур эканлигини тасдиқлайди. Ўтказилган таҳлил генетик мойилликни, эндотелий функциясини ПЕ патогенезидаги ўрнини ўрганиш касалликни ташхислаш, даволаш ва башорат

қилишда долзарб муаммо эканлигини тасдиқлайди. Бугунги кунда соҳада орттирилган тажриба ва олиб борилган илмий ва амалий тадқиқотларни эътиборга олиб, кейинги йўллари белгилашга имкон беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, 090921394-сонли «Оналик ва болалик соғлигини ҳимоя қилишнинг ҳудудий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш» илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2017-2020 йй).

Тадқиқотнинг мақсади клиник, эндотелиал ва генетик предикторларга асосланган ҳолда преэклампсияни башорат қилиш ва эрта ташхислашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

преэклампсия билан оғриган беморларнинг клиник ва анамнестик маълумотларини таҳлил қилиш;

преэклампсия билан оғриган беморлар қон зардобида s-Flt-1 оксили ва плацента ўсиш фактори (PLGF) узаро нисбий боғлиқлигини ҳамда ҳомиладорлик билан боғлиқ А (РААР-А) оксилининг концентрациясини таҳлил қилиш.

преэклампсия билан оғриган беморларда AGTR1, AGTR2 ва NO₃ генларининг полиморф вариантларининг аллель ва генотипларнинг тақсимланишини баҳолаш ҳамда касаллик кечишининг оғир даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

преэклампсия билан оғриган беморларда эндотелиал омилларнинг плацента ётоғидаги морфологик ўзгаришлар ўртасидаги узаро боғлиқлиги исботлаш;

касалликни эрта ташхислаш ва башоратлаш буйича ишлаб чиқарилган тавсияларга асосланган ҳолда преэклампсияни оғир кечишида самарали даво усулларини ва профилактика чора-тадбирларни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017 йилдан 2021 йилгача булган даврда Самарқанд шаҳар 2-сон тугруқхонага мурожаат қилган 202 нафар ҳомиладорлар ва 75 нафар қайд этилган ёшдаги соғлом аёллар олинган. Тадқиқотнинг биринчи босқичда преэклампсия (ПЕ) бўлган 132 нафар ҳомиладор аёл хавф гуруҳларини аниқлаш учун ўрганилди. Иккинчи босқичда 70нафар аёл 11-13 ҳафтадан бошлаб ПЕ ривожланиш хавфи билан текширилди. Таққослаш гуруҳини преэклампсиясиз 40 нафар ҳомиладор аёллар ташкил этди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий, генетик тадқиқотлар учун веноз қон ва зардоби, шунингдек морфологик текшириш учун плацента ётоғидан материаллар олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, ташқи акушерлик текшируви, биокимёвий (плацента ўсиш омили ва s-FLT-1 оксили), молекуляр-генетик (AGTR1, AGTR2 ва NO₃ генларининг полиморф вариантларининг аллель ва генотипларини аниқлаш), гистологик (плацента

ётоғини текшириш), инструментал (УТТ, КТГ) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

преэклампсия билан оғриган хомиладорларда касалликнинг эрта босқичида s-Flt-1 оксили миқдорининг ошиши хисобига плацента ўсиш омилининг (PLGF) ўзгариши артериал қон босимининг кўтарилишига, сийдикда оксил пайдо бўлишига олиб келувчи прогностик маркерларнинг муҳим ўрни очиб берилган;

илк бор преэклампсияли хомиладорларда AGTR2 генининг G/G генотибида 2-турдаги ангиотензин рецепторлар сонини ошиши хисобига қон томирлар торайиши касалликнинг клиник кечиши оғирлашишига олиб келиши аниқланган;

илк бор преэклампсия билан оғриган беморларда NOS3 геннинг салбий алел ва генотиби полиморф кўринишларини тарқалиш даражасини қон томир деворида яллиғланиш жараёнини кучайиши хисобига юрак қон-томир ва буйрак функцияси бузилиши билан боғлиқлиги асосланган;

преэклампсия билан оғриган хомиладорларда псевдоваскулогенез жараёнини бузилиши оқибатида эндотелиал s-Flt-1 оксили ва плацента ўсиш омилларининг (PLGF) плацента ётоғидаги аниқланган морфологик ўзгаришлар орасида корреляцион боғлиқлик ($r=0,85$) аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

преэклампсия билан оғриган беморларнинг клиник, анамнестик ва хавф омилларини таҳлил қилиш заминида касалликни эрта ташхислаш усули асосланган;

преэклампсияда беморлар қон зардобидида s-Flt-1 оксили ва плацента ўсиш фактори (PLGF) ва хомиладорлик билан боғлиқ А (РААР-А) оксилининг аниқлаш эрта прогностик маркер сифатида қўлланилиши тавсия этилган.

касалликни эрта ташхислаш ва башоратлаш асосланган ҳолда преэклампсияни оғир кечишида самарали даво усулларини ва профилактика чора-тадбирларни такомиллаштириш буйича тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, клиник, биокимёвий, генетик, инструментал, гистологик усуллардан фойдаланилганлиги, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқот натижаларини кўп томонлама таҳлил қилиш, олинган маълумотларга тўғри статистик ишлов бериш, оқилона баҳолаш шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти анамнезидаги хавф омилларини, лаборатор инструментал текширишлар ва клиник белгиларни таҳлил қилиб преэклампсия мавжуд хомиладорларда аёллардаг s-Flt-1 оксили ва плацента

ўсиш фактори (PLGF) узаро нисбий боғлиқлигини ҳамда хомиладорлик билан боғлиқ А (РААР-А) оксилнинг концентрациясини аниқлаш, AGTR1, AGTR2 ва NO₃ генларининг полиморф вариантларининг аллель ва генотипларнинг таксимланишини баҳолаш ҳамда касаллик кечишининг оғир даражаси билан боғлиқлигини исботлаш асосида ўз вақтида ташхис қўйиш ва асоратларини олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти хомиладорлик даврида ПЕ мавжуд аёлларнинг компютер захирасини яратиш, уларнинг ҳолатини динамик кузатиш, касаллик асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш ҳамда унинг самарадорлигини баҳолаш, преэклампсияни башорат қилиш учун ЭВМ дастури ва преэклампсиянинг скрининг дискограммаси ишлаб чиқилганлиги аёлларда преэклампсиянинг ривожланишини эрта ташхислашни ва она ва бола ҳаётини сақлаб қолиши ва тиббий ёрдамни сифатини оширишга имкон берувчи амалий тавсияномалар тиббиёт амалиётига тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Хомиладорларда преэклампсияни башоратлаш ва эрта ташхислашда янги ёндашувлар ишлаб чиқиш буйича олинган натижалар асосида:

хомиладорликда преэклампсияни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш буйича янги ёндашувлар масалалари ишлаб чиқилган «Преэклампсияни ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш буйича янги ёндашувлар» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 24 апрелдаги 8 н-р/362-сон маълумотнома). Мазкур услубий тавсиянома преэклампсияси мавжуд хомиладор аёлларни даволаш ва профилактика чора-тадбирларни тадбиқ этиш имкониятини берган.

Преэклампсияни диагностикаси ва асоратларини олдини олиш ва шошилигч ёрдам курсатиш усуллари ишлаб чиқилган «Преэклампсия ва унинг асоратларида акушерлик тактикаси ва шошилигч ёрдам» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 24 апрелдаги 8 н-р/363-сон маълумотнома). Мазкур услубий тавсиянома преэклампсияси мавжуд хомиладор аёлларни касалликнинг асоратлари сонини камайтиришга, преэклампсиянинг эрта ташхисида AGTR1, AGTR2 ва NO₃ генлар полиморфизмлари асосий аҳамиятини аниқлашга имконини берган;

преэклампсияси бор хомиладорларда клиник, биокимёвий, генетик ва инструментал хусусиятлари буйича олинган илмий натижалар Самарқанд шаҳри 1 ва 2-сон туғруқхоналари, Каттақўрғон ва Иштихон туман тиббиёт бирлашмаларининг амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 31 июлдаги 08-09/9345-сон маълумотномаси). Тавсияларни жорий этилиши преэклампсияни эрта ташхисни оптималлаштиришга, касалликнинг олиб боришини башорат қилишга, асоратларни ўз вақтида олдини олишга, шунингдек беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва даволаш учун кетаётган маблағни тежаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 5 та республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 117 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида амалга оширилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ахамияти, ушбу ишга бўлган талаб асослаб берилган, илмий ишнинг объекти ва предмети тавсифланган, мазкур изланишнинг республика фан ҳамда технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий ахамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

"Презкламписия - муаммонинг замонавий кўриниши, башорат қилиш ва эрта ташхис қўйиш" диссертациясининг биринчи бобида ушбу мавзу бўйича батафсил тадқиқот натижалари, шунингдек, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили берилган. Тадқиқот натижаларига кўра расмий статистик маълумотлар дунёда ва Ўзбекистонда презкламписия муаммоси бўйича маълумотлар таҳлил қилинди. ПЕ муаммосига бағишланган кўплаб тадқиқотлар ўтказилганига қарамай, унинг этиологияси ва патогенезидаги кўп ҳолатлар тушунарсиз бўлиб қолмоқда. Ҳомиладорликнинг ушбу асоратини олдини олиш ва даволаш учун уйғун этиологик асосли тактикалар мавжуд эмас.

Ҳомиладорликнинг бошланишидан олдин ёки унинг дастлабки босқичларида ҳам беморда ПЕ ривожланишини тахмин қилиш мумкин бўлган тадқиқотлар алоҳида қизиқиш уйғотади. Ҳозирги вақтда ПЕни башорат қилиш учун маркерларни чуқур ўрганиш олиб борилмоқда. Шу муносабат билан, ҳомиладор аёлларда эндотелиал ўзгаришлар ва ушбу касалликнинг ривожланишининг генетик жиҳатлари эътиборга лойиқдир.

Диссертациянинг иккинчи бобида **"Тадқиқот материаллари ва услублари"** клиник материаллар, лаборатория ва статистик тадқиқотлар усуллари ва маълумотлари батафсил баён этилган. Тадқиқотда энг кенг ишлатиладиган лаборатор модификатсияларидан бири - гетероген ИФА (enzymelinked immunosorbent assay, ELISA) ишлатилган, унинг принципи ўрганилаётган намуна антигенининг бир вақтнинг ўзида иммобилизация

килинган ўзига хос антитаначаси (АТ) билан ўзаро таъсири бўлиб, қаттиқ матритца (бирламчи АТ) ва ўзига хос АТ нинг фермент билан бирикмасидир (иккиламчи АТ).

Боғланган конюгат миқдори фермент билан реакцияга киришадиган хромоген субстрат ёрдамида аниқланади. Бундай ҳолда, олинган рангнинг интенсивлиги намунадаги АТ миқдorigа мутаносиблиги аниқланади.

NOS3 генидаги Glu298Asp, NOS3 генидаги T786C, NOS3 генидаги C774T, AGTR1 генидаги A1166C ва AGTR2 генидаги G1675A полиморфизмларини молекуляр биологик текширишлари муаллиф томонидан Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги қон қуйиш ва гематология илмий тадқиқот институти молекуляр тиббиёти ва хужайра технологияси бўлимида ўрганилди.

Тадқиқотда қуйидаги реактивлар ва ферментлар ишлатилган: реакция аралашмалари, Тақ ДНК полимераза, термостабил ДНК полимераза эритувчиси («Сибэнзим», Новосибирск, Россия; «Invitrogen», США); олигонуклеотид праймерлар, ДНК ажратиш учун реактивлар). Периферик қон лимфотцитларидан геномик ДНК экстракти, лимфоцит ядроларидан ДНК экстракцияси «РИБО-ПРЕБ» томонидан ишлаб чиқарилган стандартлаштирилган тест тўпламлари ёрдамида амалга оширилди.

Иккинчи бобда преэклампсияси бўлган ҳомиладор аёлларнинг клиник ва анамнез маълумотлари натижалари ҳам урганилди. Преэклампсия билан касалланган ҳомиладор аёллар ва физиологик ҳомиладорлиги бўлган аёлларнинг клинко-анамнестик маълумотларини қиёсий таҳлили асосида преэклампсия ривожланишининг хавф омиллари аниқланди.

Жадвал 1

Кузатилган беморларда ПЕ ривожланишининг хавф омиллари

Хавф омиллари	Асосий гуруҳ n (%)	Солиштирув гуруҳи n (%)
Биринчи ҳомиладорлик / биринчи туғруқ	72(54,5%)	20(50%)
Ёши <20 ёш	35(26,5%)	5(12,5%)
Ёши >35 ёш	9(6,8%)	0 (0%)
Кўп ҳомиладорлик	2(1,5%)	0 (0%)
Кўп сувлик	3(2,3%)	0 (0%)
Олдинги ҳомиладорликдаги преэклампсия	40(30,3%)	1(2,5%)
Сурункали артериал гипертензия	7(5,3%)	0 (0%)
Қандли диабет	1(0,8%)	0 (0%)
Семириш	38(28,8%)	0 (0%)
Сийдик йуллари инфекцияси	55(41,7%)	3(7,5%)
Нафас олиш тизимининг сурункали яллиғланиш касалликлари	71(53,8%)	0 (0%)
Сурункали гепатит	5(3,8%)	0 (0%)
Ушбу ҳомиладорликда УРИ	17(12,9%)	3(7,5%)
Тухумдон поликистоз синдроми	12(9%)	0 (0%)
Бачадон ва бачадон ортиқларининг ўсмалари	27(20,5%)	3(7,5%)
Бепуштликни даволашдан кейин ҳомиладорлик	25(19%)	2(5%)

Интергенетик интервал <2 йил	3(22,7%)	12(30%)
Интергенетик интервал > 5 йил	37(28%)	2(5%)
Ҳомиладорликнинг ўз-ўзидан тушиши	17(12,9%)	9(22,5%)
Ривожланмаган ҳомиладорлик	15(11,4%)	0 (0%)
Неонатал ўлим	7(5,3%)	1(2,5%)
Ҳомиладор аёлларни қусиши	29 (22%)	3(7,5%)
Антенатал кузатувнинг етишмаслиги	103(78%)	27(67,5%)

Изоҳ: Асосий ва солиштирув гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлар фарқларининг ишончилиги. ($p>0,05$)

Қизиғи шундаки, асосий гуруҳнинг барча беморларида ўртача 4,6 хавф омиллари бўлган. Ва фақат битта илк ҳомиладорлик ва биринчи туғруқ билан бўлган аёлда хавф омиллари аниқланмади.

Диссертатсиянинг учинчи боби "**Презкламписиянинг башорати ва эрта ташхиси**" олти кичик бўлимдан иборат бўлиб, биринчиси презкламписиянинг ривожланиши, эндотелий функцияси, ген полиморфизмлари ва плацента ётоғининг морфологик текшириши акс эттирган.

Иккинчи кичик бўлимда ПЕ билан оғриган аёлларда ангиоген ҳолати, ген полиморфизмини аниқлаш натижалари ҳақида маълумот берилган. Учинчи кичик бўлимда плацента ётоғининг морфологик тадқиқотлари натижалари, тўртинчи кичик бўлимда COVID 19 пандемияси даврида кузатилган аёлларда ПЕнинг кечиш ҳолатлари ва хусусиятлари тасвирланган ва бешинчи кичик бўлимида умумий натижалар муҳокама қилинган.

Қон томирлари эндотелийсининг ҳолати, ген полиморфизми ва ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида хавф туғдирадиган ҳомиладор аёлларда аниқ ўзгаришлар ва олтинчи бобда ПЕни башорат қилиш ва ривожланиш хавфини яхшилаш учун компютер дастури тасвирланган.

Самарқанд шаҳар 2-сон туғруқхонасига қабул қилган аёллардан, 87 ҳомиладорларга (65,9%) енгил, 45 ҳомиладор аёлларга (34,1%) оғир презкламписия ташхиси қўйилган. Шундай қилиб, беморлар асосий касалликнинг оғирлиги бўйича - O_1 ва O_2 - 2 та кичик гуруҳга бўлинган. Ҳомиладор аёлларнинг ёши 18 дан 38 ёшгача бўлиб, ўртача ёшнинг фарқи $27,5 \pm 0,5$ йилни ташкил қилди.

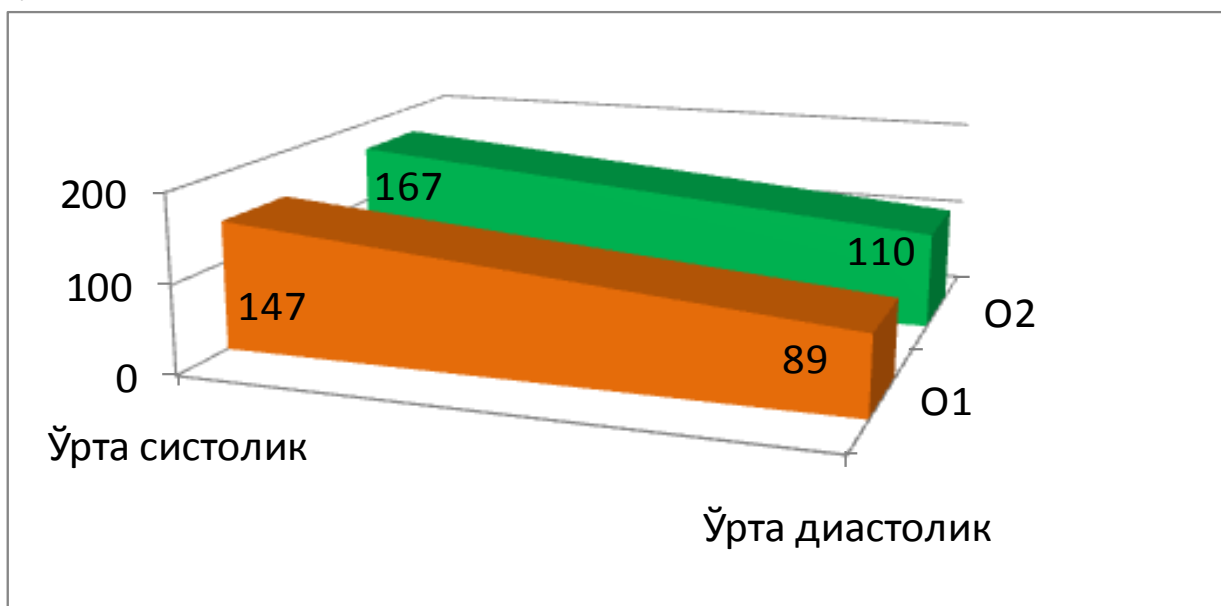
Шу билан бирга, O_1 кичик гуруҳида ўртача ёш $24,7 \pm 1,2$ ёшни, O_2 кичик гуруҳда эса $28,9 \pm 0,4$ ёшни ташкил этди. ПЕ билан касалланган беморларни рўйхатдан олиш муддати: O_1 - 12 ҳафтагача - 21 (24,1%); 12-22 ҳафта - 44 (50,6%); 22 ҳафтадан сўнг - 15 (17,2%); рўйхатдан ўтмаганлар - 9 та (10,3%). O_2 12 ҳафтагача - 8 (17,8%); 12-22 ҳафта - 17 (37,8%); 22 ҳафтадан сўнг - 12 (26,7%); рўйхатдан ўтмаганлар - 6 (13,3%).

Шуни таъкидлаш керакки, кейинчалик ПЕ ривожланган 15 (11,3%) бемор ҳомиладорлик пайтида умуман кузатилмаган. Ушбу аёллар дастлаб аниқланган ПЕ ташхиси билан текширилди. Шу билан бирга, касалликнинг оғир шакли аёлларнинг 13,3% ривожланган.

Текширилаётган аёлларда ПЕнинг асосий клиник белгилари.

Симптомлар	О ₁ кичик гуруҳи	О ₂ кичик гуруҳи
Гипертензия + протеинурия	87(100%)	45(100%)
АГ + протеинурия + анасарка ± асцитлар	0 (0%)	16(35,6%)
АГ + протеинурия + бош оғриғи	0 (0%)	11(24,4%)
АГ + протеинурия + эшитиш / кўриш бузилиши	0 (0%)	11(24,4%)
АГ + протеинурия + эпигастрал соҳада оғриқ	0 (0%)	6(13,3%)
АГ + протеинурия + кўнгил айнаши / қайт қилиш	0 (0%)	4(8,9%)

Оғир ПЕ бўлган аёллар гуруҳидаги асосий биокимёвий кўрсаткичлар (билирубин, АЛТ, АСТ, умумий оқсил) назорат гуруҳи ва О₁ гуруҳига нисбатан анча юқори ($p \leq 0.001$). О₂ гуруҳининг ўхшаш кўрсаткичларини таққослаганда, ушбу кўрсаткичлар бироз ошганлиги таъкидланди, аммо сезиларли фарқлар топилмади. Гемостаз тизимининг кўрсаткичларига келсак, иккала гуруҳда назоратга қараганда анча юқори эди. Бундан хулоса қилиш мумкинки, гемостаз параметрлар ҳам ПЕ ривожланишининг белгиси бўлиши мумкин.



Расм 1. ПЕ билан оғриган беморларда қон босимининг қиймати.

Ҳозирги вақтда эмбриоспецифик оқсил РААР-А (ҳомиладорлик билан боғлиқ бўлган А оқсил) ПЕнинг диагностик белгиси сифатида муҳим прогностик аҳамиятга эга. РААР-А ишлаб чиқариш камайганлиги фонида она-плацента-ҳомила тизимида қон томирлар қаршилигининг кучайиши кузатилмоқда, бу эса плацента томирларидаги эндотелий дисфункциясининг ривожланишига олиб келади ва бу ПЕ белгиларидан бири сифатида қаралиши мумкин. Бизнинг тадқиқотимизда фақат оғир ПЕ бўлган ҳомиладор аёлларда соғлом ҳомиладор ва ҳомиладор бўлмаган аёллар гуруҳига нисбатан РААР-А оқсили сезиларли даражада пасайган. Енгил ПЕ билан касалланган беморлар гуруҳидаги ушбу кўрсаткичга келсак, у соғлом ҳомиладор ва ҳомиладор бўлмаган аёллар билан таққослаганда статистик

жихатдан сезиларли фарқга эга эмас. Бу эса РААР-А оксигени фақат оғир ПЕ учун диагностик мезон бўлиши мумкин деган хулосага келишимизга имкон берди.

Жадвал 3

Ҳомиладорликнинг II ва III триместрларида ҳар хил оғирликдаги преэклампсия билан бўлган аёлларда PIGF, sFlt-1 миқдори ва уларнинг sFlt-1/ PIGF нисбати динамикаси

Ҳомиладорлик даври Енгил ПЕ (n=87)	III триместр			Ҳомиладорлик даври Оғир ПЕ (n=45)	III триместр		
	PIGF нг/мл	sFlt-1 нг/мл	sFlt-1/ PIGF нг/мл		PIGF нг/мл	sFlt-1 нг/мл	sFlt-1/ PIGF нг/мл
34 ҳафтагача (n=16)	78,8±4 ,7	7040±5 4	115,4±6, 4	34 ҳафтагача (n=22)	61,7±3 ,8	11505± 70	208,4±1 1,1
34-37 ҳафта (n=62)	62,6±3 ,8	12568± 52	147,2±8, 0	34-37 ҳафта (n=20)	59,1±3 ,0	13621± 82	237,3±1 2,4
38 ҳафта ва ундан юқори (n=9)	43±2,4	13902± 61	242,1±1 1,5	38 ҳафта ва ундан юқори (n=3)	38,4±2 ,0	14502± 91	324,9±1 6,1

Изоҳ: Енгил ПЕ ва Оғир ПЕ беморлар гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлар фарқларининг ишончилиги ($p>0,05$).

Ҳомиладорликнинг 16 ҳафтасида PIGF ва sFlt-1 кондаги миқдори ҳомиладорликнинг 17 ва 18 ҳафталаридаги нормал кўрсаткичлардан сезиларли даражада фарқ қилмади. Ҳомиладорликнинг 19-ҳафтасида PIGF оксигенининг миқдори сезиларли даражада ошди ва ҳомиладорликнинг 20-ҳафтасида 19-ҳафтадаги нисбатига қараганда оксиген миқдори сезиларли даражада ошди. sFlt-1/PIGF миқдорининг нисбати ҳам шунга мос равишда ўзгарди. Ҳомиладорликнинг 16-18 ҳафталигида sFlt-1/ PIGF нисбати ўртача $13,1 \pm 2,6$, 19-20 ҳафталарда эса $6,9 \pm 2,1$ тўғри келди. Шунинг таъкидлаш керакки, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида (11-13 ҳафта) ушбу кўрсаткичнинг ўртача қиймати $39,3 \pm 4,2$ ни ташкил этди. Кўриниб турибдики, ПЕ билан оғирган аёлларда ПЕ даражасига қараб PIGF миқдори сезиларли даражада пасаяди. Шу билан бирга, конда sFlt-1 оксигенининг миқдори кўтарилади. 30-32 ҳафталарда PIGF миқдори ҳомиладорликнинг 20 ҳафталигига қараганда 2 баробардан кўпроқ юқори бўлди ва ҳомиладорликнинг ушбу давларида sFlt-1 миқдори сезиларли даражада фарқ қилмади. Шунга кўра, ҳомиладорликнинг 30-32 ҳафтасида sFlt-1/PIGF нисбати минимал ва ўртача $1,7 \pm 0,8$ ни ташкил этди. Бу ўзгаришлар эндотелиал хужайраларнинг дисфункциясини кўрсатиб, клиник жихатдан гипертония, протеинурия ва ПЕ нинг бошқа кўринишлари билан намоён бўлади. Ҳомиладорликнинг 33-36 ҳафтасида PIGF миқдори, ҳомиладорликнинг 30-32 ҳафтаси билан таққослаганда 3 баравар кам бўлиб, sFlt-1 миқдори 2 баравар ошди. Ушбу кўрсаткичларнинг нисбати $10 \pm 2,5$ ни ташкил этди. Ҳомиладорликнинг 37-40 ҳафталигида PIGF миқдорининг

янада пасайиши ва sFlt-1 миқдорининг ошиши қайд этилди. Уларнинг нисбати $17,6 \pm 2,4$ ташкил этди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижасида sFlt-1, PIGF миқдори ва ҳомиладорлик пайтида уларнинг нисбати 11-13 ҳафтасида, 16 -20 ҳафтасида ва 30-40 ҳафтасида бўлган маълумотлар олинди. Шунини таъкидлаш лозимки, тадқиқот учун танланган ҳомиладорлик даврлари айнан шу вақтда биринчи ва иккинчи триместрларда режалаштирилган пренатал диагностика ўтказилади, шунингдек, учинчи триместрда ҳомила ҳолатини динамик равишда кузатиб бориш билан боғлиқ. Ҳомиладорликнинг ушбу ҳафталарида эндотелиал омилларни аниқлашда, преэклампсия ривожланиши хавфини баҳолаш, асоратлар ва перинатал йўқотишлар сонини камайтиришга ёрдам беради.

Преэклампсияси мавжуд бўлган аёлларда артериал гипертензия хавфи билан боғлиқ генларнинг полиморфизмини ўрганаётганда, преэклампсия билан бўлган аёлларда генлардаги паст функционал вариантларнинг частотаси (ангиотензин II ва нитрат оксиди синтазаси учун 1 ва 2 турдаги рецепторлари гени), ҳомиладорликнинг физиологик кечиши билан бўлган аёлларда статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлиги аниқланди.

Жадвал 4

Асосий ва назорат гуруҳида NOS3 генида Glu298Asp полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

Аллел	Мароми (%)		χ^2	P-value	OR	Паст. чегара 95% CI	Юқори чегара 95% CI
	Преэклампсия билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳи (n=54)	Назорат (n=35)					
Glu	73,8	77,1	0,215	0,643	0,85	0,42	1,71
Asp	26,2	22,9	0,215	0,643	1,18	0,58	2,39
Генотиплар							
Glu/Glu	50	60,1	0,855	0,355	0,67	0,28	1,58
Glu/Asp	40,7	34,2	0,375	0,540	1,32	0,54	3,19
Asp/Asp	9,3	5,7	0,368	0,544	1,68	0,31	9,20

NOS₃ гени полиморфизмини қиёсий текширишда (4-жадвал) Asp аллеллари преэклампсияси мавжуд бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида (26,2%) кўпроқ учрайди, шу билан бирга назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ топилмади ($\chi^2=0,215$; P-value= 0,643; OR=1,18, CI 95% - 0,58-2,39).

NOS₃ генининг полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, Glu/Asp (40,7%) ва Asp/Asp (9,3%) генотиплари преэклампсияси мавжуд бўлган беморларда назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ бўлганлигини кўрсатди, аммо статистик жиҳатдан муҳим ишонччилик аниқланмади ($\chi^2=0,375$; P-value= 0,540; OR=1,32, CI 95% - 0,54-3,19; $\chi^2=0,368$; P-value = 0,544; OR=1,68, CI 95% - 0,31-9,20).

NOS₃ ген полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, Glu/Asp генотиплари преэклампсияси бўлган беморларда (41,6%) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ содир бўлганлигини кўрсатди, ammo статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ топилмади было ($\chi^2=0,410$; P-value= 0,522; OR=1,37, CI 95% - 0,52-3,58). NOS₃гени полиморфизмини қиёсий ўрганиш натижасида Glu/Asp (38,8%) ва Asp/Asp (22,3%) генотипларининг оғир преэклампсияси мавжуд бўлган беморларда назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ учрайди, ammo статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ топилди ($\chi^2=0,110$; P-value=0,741; OR=1,22, CI 95% - 0,38-3,96; $\chi^2=3,227$; P-value= 0,072; OR=4,71, CI 95% - 0,77-28,77).

Жадвал 5

Асосий ва назорат гуруҳида eNOS генида T786C полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

Аллел	Мароми (%)		χ^2	P-value	OR	Паст. Чегара 95% CI	Юқори чегара 95% CI
	Преэклампсия билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳи (n=54)	Назорат (n=35)					
T	60,2	84,3	11,673	0,001	0,28	0,13	0,60
C	39,8	15,7	11,673	0,001	3,55	1,68	7,51
Генотиплар							
T/T	46,3	74,3	6,800	0,009	0,30	0,12	0,75
T/C	27,8	20,0	0,690	0,406	1,54	0,55	4,27
C/C	25,9	5,7	5,883	0,015	5,78	1,22	27,25

eNOS генидаги T786C полиморфизмини қиёсий ўрганиш (5-жадвал) шуни кўрсатдики, C аллеллари преэклампсияси мавжуд бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида (39,8%) кўпроқ учрайди, бу эса назорат гуруҳи (-) билан таққослаганда статистик жиҳатдан муҳим фарқ сифатида акс этди ($\chi^2=1,673$; P-value= 0,001; OR=3,55, CI 95% - 1,68-7,51).

eNOS генидаги T786C полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, C/C генотиплари преэклампсияси бўлган беморларда (25,9%) кўпроқ кузатилганлигини кўрсатди, бу эса статистик жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга ($\chi^2=5,883$; P-value= 0,015; OR=5,78, CI 95% - 1,22-27,25).

eNOS генидаги T786C полиморфизмини қиёсий ўрганишда, шунингдек, энгил преэклампсия бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида аллел C (38,9%) тез-тез учрайди, бу назорат гуруҳи билан таққослаганда сезиларли фарқ билан тасдиқланган ($\chi^2=9,568$; P-value= 0,002; OR=3,41, CI 95% - 1,53-7,59).

Ушбу гени оғир преэклампсия билан оғриган гуруҳ билан, шунингдек C аллелининг статистик жиҳатдан муҳим частотаси (41,7%) мавжуд бўлиб назорат гуруҳи билан таққослаганда ($\chi^2=8,650$; P-value= 0,003; OR=3,83, CI 95% - 1,52-9,65) ташкил этди.

eNOS генидаги T786C полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, C/C генотипларининг энгил преэклампсияси бўлган ҳомиладор аёлларда (25,0%)

назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан статистик жиҳатдан анча юқори бўлганлигини кўрсатди ($\chi^2=5,041$; P-value=0,025; OR=5,50, CI 95% - 1,09-27,64).

eNOS генидаги T786C полиморфизмини қиёсий ўрганиш, шунингдек, C/C генотипларининг оғир преэклампсияси бўлган беморларда (27,8%) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан анча юқори бўлганлигини кўрсатди ($\chi^2=5,048$; P-value=0,025; OR=6,35, CI 95% - 1,09-36,92).

Жадвал 6

Асосий ва назорат гуруҳларида eNOS генида C774T полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

Аллел	Мароми (%)		χ^2	P-value	OR	Паст. чегараси 95% CI	Юқор чегара 95% CI
	Преэклампсия билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳи (n=54)	Назорат (n=35)					
C	69,4	78,6	1,796	0,180	0,62	0,31	1,25
T	30,6	21,4	1,796	0,180	1,61	0,80	3,26
Генотиплар							
C/C	48,1	60,0	1,197	0,274	0,62	0,26	1,47
C/T	42,6	37,1	0,262	0,609	1,26	0,52	3,00
T/T	9,3	2,9	1,384	0,239	3,47	0,39	31,04

eNOS генидаги C774T полиморфизмини қиёсий текширишда (6-жадвал), преэклампсияси мавжуд бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида T аллеллари кўп учрайди (30,6%), шу билан солиштирганда статистик жиҳатдан назорат гуруҳи ўртасида аҳамиятли фарқ бўлмади ($\chi^2=1,796$; P-value= 0,180; OR=1,61, CI 95% - 0,80-3,26).

eNOS генидаги C774T полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, преэклампсияси мавжуд бўлган беморларда C/T (42,6%) ва T/T (9,3%) генотиплари назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ содир бўлганлигини кўрсатди, аммо статистик жиҳатдан аҳамиятли ишончлилиги топилмади ($\chi^2=0,262$; P-value= 0,609; OR=1,26, CI 95% - 0,52-3,00; $\chi^2=1,384$; P-value= 0,239; OR=3,47, CI 95% - 0,39-31,04).

eNOS генидаги C774T полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, преэклампсияси мавжуд бўлган беморларда C/T (41,6%) ва T/T (11,1%) генотиплари назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ содир бўлганлигини кўрсатди, аммо статистик жиҳатдан сезиларли фарқ топилмади ($\chi^2=0,152$; P-value=0,697; OR=1,21, CI 95% - 0,47-3,14; $\chi^2=1,847$; P-value= 0,174; OR=4,25, CI 95% - 0,45-40,08). Тадқиқот шуни кўрсатдики, оғир преэклампсия билан бўлган беморларда C/T (44,4%) ва T/T (5,6%) генотиплари билан касалланиш даражаси назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан анча юқори ($\chi^2=0,265$; P-value=0,607; OR=1,35, CI 95% - 0,43-4,30; $\chi^2=0,238$; P-value= 0,625; OR=2,00, CI 95% - 0,12-33,97).

**Асосий ва назоратгуруҳларида AGTR1 генида A1166C
полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси**

Аллел	Мароми (%)		χ^2	P-value	OR	Паст. чегара 95% CI	Юқори чегара 95% CI
	Прееклампсия билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳи (n=54)	Назорат (n=35)					
A	74,1	72,9	0,032	0,857	1,06	0,54	2,10
C	25,9	27,1	0,032	0,857	0,94	0,48	1,85
Генотиплар							
A/A	57,4	57,1	0,001	0,980	1,01	0,43	2,39
A/C	33,3	31,4	0,035	0,851	1,09	0,44	2,71
C/C	9,3	11,4	0,110	0,740	0,79	0,20	3,17

AGTR1 генидаги A1166C полиморфизмини қиёсий текширишда (7-жадвал), преэклампсияси мавжуд бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида А аллеллари (74,1%) кўпроқ бўлганлиги, шу билан бирга назорат гуруҳи билан солиштирганда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ бўлмаганлиги қайд этилмади ($\chi^2=0,032$; P-value= 0,857; OR=0,94, CI 95% - 0,48-1,85).

AGTR1 генидаги A1166C полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, A/C генотиплари преэклампсияси бўлган беморларда (33,3%) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан бирмунча юқори бўлганлигини кўрсатди, шу билан бирга статистик жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга эмаслиги аниқланди ($\chi^2=0,035$; P-value= 0,851; OR=1,09, CI 95% - 0,44-2,71).

AGTR1 генидаги A1166C полиморфизмини қиёсий текширувида энгил преэклампсияси мавжуд бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида А аллеллари кўп учрайди (74,1%), назорат гуруҳи билан таққослаганда статистик жиҳатдан фарқи йўқ эди ($\chi^2=0,010$; P-value = 0,919; OR=0,96, CI 95% - 0,49-2,18).

Оғир преэклампсия билан оғриган гуруҳдаги ҳомиладорлар AGTR1 генидаги A1166C полиморфизмини қиёсий ўрганишда ушбу гуруҳда С аллели борлиги (40,5%) назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлганлиги таъкидланган ва шунингдек, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлиги аниқланган ($\chi^2=2,302$; P-value= 0,129; OR=1,92, CI 95% - 0,82-4,47).

AGTR1 генидаги A1166C полиморфизмини ўрганиш A/A генотиплари преэклампсияси бўлган беморларда (66,7%) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ содир бўлганлигини кўрсатди, аммо статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади ($\chi^2=0,683$; P-value= 0,409; OR=1,50, CI 95% - 0,57-3,93).

Шунингдек, оғир преэклампсия билан оғриган беморларда A/C генотиплари билан касалланишнинг юқори кўрсаткичларини кўрсатди (61,1%), бу статик жиҳатдан муҳим фарқ сифатида акс этди ($\chi^2=4,314$; P-value=0,038; OR=3,43, CI 95% - 1,05-11,23).

**Асосий ва назорат гуруҳларида AGTR2 генидаги аллеллар ва
генотипларнинг G1675A полиморфизмининг тарқалиш частотаси**

Аллел	Мароми (%)		χ^2	P-value	OR	Паст. чегара 95% CI	Юқори чегара 95% CI
	Презклампсия билан касалланган хомиладор аёллар гуруҳи (n=54)	Назорат (n=35)					
A	60,2	85,7	13,238	0,000	0,25	0,12	0,55
G	39,8	14,3	13,238	0,000	3,97	1,83	8,59
Генотиплар							
A/A	44,4	74,3	7,682	0,006	0,28	0,11	0,70
A/G	27,8	22,8	0,268	0,604	1,30	0,48	3,49
G/G	24,1	2,9	7,212	0,007	10,78	1,34	86,65

AGTR2 генидаги **G1675A** полиморфизмини қиёсий ўрганиш (8-жадвал) шуни кўрсатдики, презклампсияси мавжуд бўлган хомиладор аёллар гуруҳида **G** аллеллари кўпроқ учрайди (39,8%), назорат гуруҳи билан солиштириганда статистик жиҳатдан муҳим фарқ акс этган ($\chi^2=13,238$; P-value= 0,000; OR=3,97, CI 95% - 1,83-8,59).

AGTR2 генидаги **G1675A** полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, **G/G** генотиплари презклампсияси мавжуд бўлган беморларда (24,1%) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ содир бўлганлигини кўрсатди, бу ҳам статик аҳамиятга эга ($\chi^2=7,212$; P-value= 0,007; OR=10,78, CI 95% - 1,34-86,65).

AGTR2 генидаги **G1675A** полиморфизмини қиёсий ўрганишда, шунингдек, энгил презклампсия билан бўлган хомиладор аёллар гуруҳида **G** аллеллари кўп учрайди (37,5%), бу назорат гуруҳи билан таққослаганда сезиларли фарқ билан тасдиқланган ($\chi^2=9,927$; P-value=0,002; OR=3,60, CI 95% - 1,58-8,19).

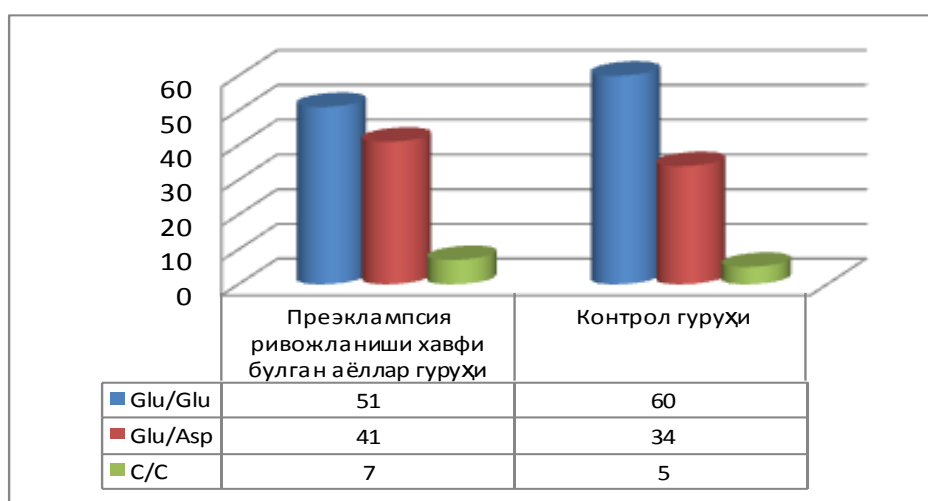
Ушбу генни оғир презклампсия билан оғриган гуруҳда таққослаганда, шунингдек, **A** аллелининг (44,4%) статистик жиҳатдан муҳим частотаси назорат гуруҳи билан таққослаганда нисбатан сезиларли эканлиги аниқланди ($\chi^2=11,681$; P-value= 0,001; OR=4,80, CI 95% - 1,88-12,27).

AGTR2 генидаги **G1675A** полиморфизмини ўрганиш, шунингдек, **G/G** генотипларининг энгил презклампсияси мавжуд бўлган аёлларда (22,2%) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан статистик жиҳатдан анча юқори бўлганлигини кўрсатди ($\chi^2=6,012$; P-value=0,014; OR=9,71, CI 95% - 1,14-82,42).

Қиёсий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, оғир презклампсия билан оғриган беморларда (27,8%) **G/G** генотиплари билан касалланиш даражаси назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан анча юқори ($\chi^2=7,353$; P-value=0,007; OR=13,08, CI 95% - 1,39-122,86).

Преекламписия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳидаги ва назорат гуруҳидаги eNOS генидаги Glu298Asp полиморфизми аллелларининг тарқалиш частотасини таққослаш таҳлили шуни кўрсатдики, таққосланган гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ мавжуд эмас ($\chi^2=0,516$; P-value= 0,472; OR=0,77, CI 95% - 0,37-1,59; $\chi^2=0,516$; P-value= 0,472; OR=1,31, CI 95% - 0,63-2,71).

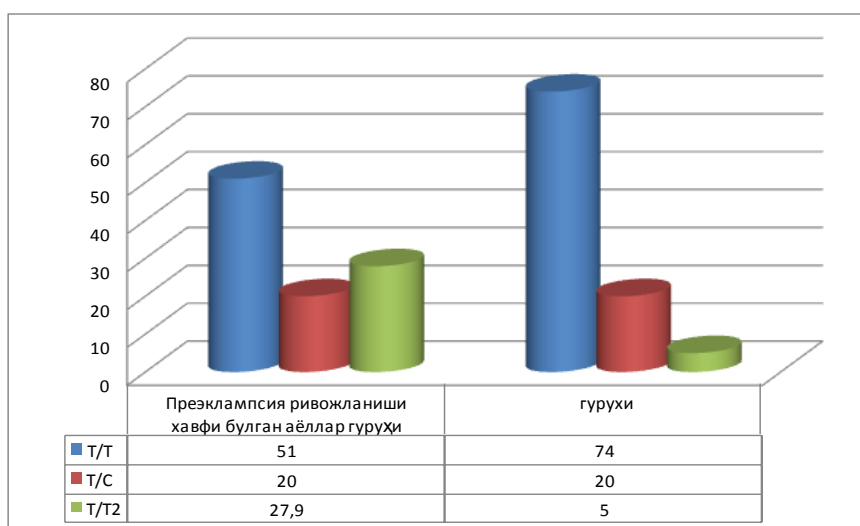
eNOS генида Glu298Asp полиморфизми генотипларининг тарқалиш частотасини таҳлил қилиш (2-расм) ҳам таққосланган гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан преекламписия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда Glu/Asp генотиби (41,9%) нисбатан кўп учраб туришига қарамай аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди ($\chi^2=0,468$; P-value= 0,494; OR=1,38, CI 95% - 0,55-3,48).



Расм 2. Преекламписия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳида ва назорат гуруҳидаги Glu298Asp полиморфизм генотипларини eNOS генида тарқалиш частотаси.

Преекламписия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳида ва назорат гуруҳида eNOS генида T786C полиморфизми аллелларининг тарқалиш частотасини таҳлили хавф омиллари бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида аллел C (38,4%) тарқалишини статистик жиҳатдан сезиларли фарқ билан акс этди ($\chi^2=9,783$; P-value= 0,002; OR=3,34, CI 95% - 1,54-7,26).

T786C полиморфизми генотипларининг eNOS генида тарқалиш частотасини таҳлил қилиш (3-расм) шуни кўрсатдики, преекламписия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда T/T генотиби анча кам учрайди (51,2%) ва C/C генотиби назорат гуруҳига (74,3% ва 5,7%) нисбатан анча кенг тарқалган (27,9%), бу статистик жиҳатдан акс этган ($\chi^2=4,359$; P-value=0,037; OR=0,36, CI- 95% - 0,14-0,95; $\chi^2=6,453$; P-value=0,011; OR=6,39, CI 95% - 1,32-30,86).



Расм 3. Преэклампсия ривожланиши хавфи бўлган аёллар гуруҳи ва назорат гуруҳларида eNOS генида T786C полиморфизми генотипларининг тарқалиш частотаси.

Преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳидаги eNOS генидаги C774T полиморфизм аллелларининг тарқалиш частотасини таққослаш таҳлили- таққосланган гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди ($\chi^2=0,864$; P-value= 0,353; OR=0,70, CI 95% - 0,34-1,48; $\chi^2=0,864$; P-value= 0,353; OR=1,42, CI 95% - 0,68-2,98).

C774T полиморфизм генотипларининг eNOS генида тарқалиш частотасини таҳлил қилганда (4-расм) **преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда T/T генотиби (9,3%) нисбатан кўп учраб туришига қарамай таққосланган гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди.**

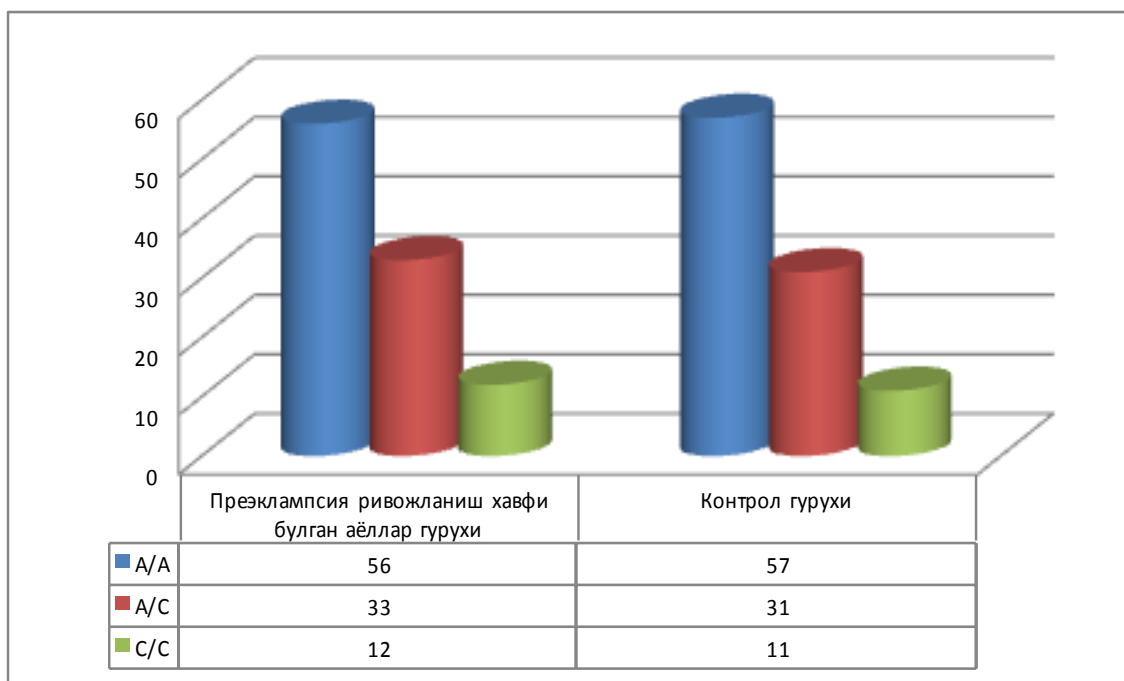


Расм 4. Преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳи ва назорат гуруҳида eNOS генида C774T полиморфизм генотипларининг тарқалиш частотаси.

AGTR1 генида A1166C полиморфизмининг аллелларини преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳи ва назорат гуруҳида тақсимланиш частотасини қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, таққосланган гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ

аниқланмади ($\chi^2=0,011$; P-value= 0,915; OR=0,96, CI 95% - 0,47-1,95; $\chi^2=0,011$; P-value= 0,915; OR=1,04, CI 95% - 0,51-2,11).

AGTR1 генида **A1166C** полиморфизм генотипларининг тарқалиш частотасини таҳлил қилуғу (5-расм) таққосланган гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди ($\chi^2=0,001-0,014$; P-value=0,906-0,978).



Расм 5. Презкламписия ривожланиш хавфи бўлган аёллар гуруҳи ва назорат гуруҳида AGTR1 генидаги A1166C полиморфизм генотипларининг тарқалиш частотаси.

AGTR2 генида полиморфизм **G1675A** аллелларининг тарқалиш частотасини таққослаш таҳлили, презкламписия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида G аллелининг (39,5%) устунлигини назорат гуруҳи билан таққослаганда статистик жиҳатдан муҳим фарқни кўрсатди ($\chi^2=12,149$; P-value= 0,000; OR=3,92, CI 95% - 1,77-8,70).

AGTR2 генида полиморфизм **G1675A** генотипларининг тарқалиш частотасини таҳлил қилиш (6-расм) шуни кўрсатдики, презкламписия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда A/A генотиби анча кам учрайди (46,5%) ва генотип G/G назорат гуруҳига (74,3% ва 2,9%) нисбатан анча кўп учрайди (25,6%), бу статистик жиҳатдан акс этган ($\chi^2=6,152$; P-value=0,013; OR=0,30, CI 95% - 0,11-0,79; $\chi^2=7,654$; P-value=0,006; OR=11,69, CI 95% - 1,43-95,76).



Расм 6. Преэклампсия ривожланишининг хавф омиллари бўлган аёллар гуруҳи ва назорат гуруҳида AGTR2 генида G1675A полиморфизм генотипларининг тарқалиш частотаси.

Шундай қилиб, тадқиқот преэклампсиянинг ривожланишига мойил бўлган генларнинг иккала аллелини: eNOS* генида T786C C аллели, AGTR2 генида G1675A * G аллели ва преэклампсия ривожланишига ҳимоя қилувчи генларнинг аллелларини: eNOS генида T786C * T аллелини, AGTR2 генида G1675A * A аллелини ўрнатишга имкон берди.

Тадқиқотда шунингдек, оғир преэклампсия ривожланишига мойил бўлган бир қатор ген аллелларини аниқлашга имкон берди: Glu298Asp NO₃ * аллел Asp, T786C eNOS* аллели C, C774T eNOS * аллеле T, G1675A AGTR2 * аллеле G ва оғир преэклампсия ривожланишдан ҳимоя қилувчи ген аллели Glu298Asp eNOS * аллели, T786C eNOS* T аллели, C774T eNOS* C аллели, G1675A AGTR2 * A аллели.

Турли хил генотипларнинг пайдо бўлиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, уларнинг бир нечтаси ҳомиладор аёлларда преэклампсия ривожланишига ҳисса қўшади: T786C eNOS* C/C, G1675A AGTR2 * G/G). T786C eNOS* T/T, G1675A AGTR2 * A/A аниқланганлиги аёлларда преэклампсия ривожланиш эҳтимолини пасайтиради ва аёлларда ушбу патологиянинг ўз вақтида олдини олиш имконини беради.

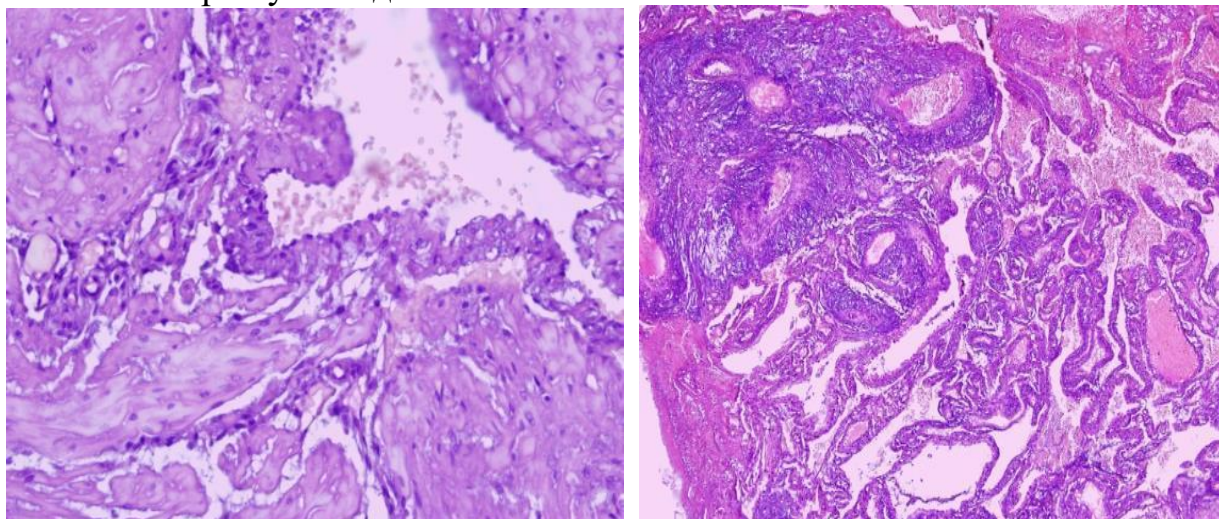
Морфологик ўрганиш объекти туғруқни оператив олиб бориш пайтида плацента ва плацента ётоғидан олинган биоптат бўлиб, у 35 та кузатувда болган ПЕ нинг оғир клиник кўринишидаги беморлар, кузатувида болган 15 та энгил ПЕ билан оғирган беморлар ва кузатувда бўлган 15 та ПЕ сиз бўлган беморлардан иборат эди. Оғир ПЕ билан текширилганлар гуруҳида плацентанинг ўртача вазни $254,5 \pm 10,9$ г ни ташкил этди, қирралари юпқаланган ва кўп инфарктли кичик плаценталар, қон томирлари тромбози устун келди, энгил ПЕ билан бўлган гуруҳда эса плацентанинг юқори массаси 426.35 қайд этилди ± 12.1 г, улар тўғри юмалоқ ёки овал шаклда эди.

Иккала гуруҳда киндикни ичакчаси марказий (36-72%) ёки парацентрал (9 - 18%) бирикиши кузатилди. Оғир ПЕ билан бўлган асосий гуруҳда (5-10%) ҳолларда киндик ичакчасининг четда ва қобиқичра бириктирилиши қайд этилди.

Плацента ётоғини биопсия намуналарини оғир ПЕ билан бўлган гуруҳда ўрганилганда эндометрий тўқималарининг ворсинкадан ташқари трофобластнинг базасида юзаки жойлашуви аниқланди.

Оғир ПЕда инвазиянинг бузилиши 33 ҳолатда (94,3%) қайд этилган ва шунингдек, кескин склерозланган деформатсияланган томирлар мавжудлиги, шунингдек, миёметриядаги силлиқ мушак хужайраларида десидуализатсия ва дистрофик ўзгаришлар билан тавсифланган.

Бундан ташқари, спирал артерияларнинг тўлиқ гестацион қайта ташкил этилиши йўқ эди. Спирал артерияларнинг мушак-эластик деворларининг деярли қалинлашиши, тўлиқ облитерацияси, пойдевор мембранасининг йуклиги ва склерози, базал мембраналар гиалинози билан биргаликда қон кетиш жойлари кузатилди.



Расм 7. Оғир ПЕда эндометрийдаги ворсинкадан ташқари цитотрофобластнинг юзаки инвазияси, (гематоксилин ва эозин билан бўйаш), x200.

Шундай қилиб, ПЕда плацента ётоғининг спирал артерияларини морфологик ўрганиш натижалари эндо ва миометрияда ворсинкадан ташқари трофобластнинг инвазиясини, қайта ишланмаган склероз томирларнинг мавжудлигини таъминлашга имкон берди.

II бобда аниқланган хавф омиллари асосида 11-13 хафтадан бошлаб ҳомиладорлик давомийлигини динамик равишда кузатиб бориш учун беморлар гуруҳи тузилди. Ушбу босқичда жами 70 аёл текширилди. Ушбу гуруҳга киритиш мезонлари (кўрсатилган белгиларнинг камида биттаси бўлиши) аниқланди:

- 18 ёш
- 30 ёшдан катта
- ОАА (одатий ҳомиладорликни ёқотиш, ҳомиланинг йўқолиши синдроми, ПЕ / анамнезида эклампсия, бачадон чандиғи)
- Интергравидар оралиғи 5 йил ёки ундан кўпроқ
- Интергравидар оралиғи 2 йилгача

- Анамнезда бепуштлик билан даволашдан кейинги ҳомиладорлик
- Кўп ҳомиладорлик
- Ёлдош соматик касалликлар (АГ, ҚД, семириш, оёқлар томирларининг варикоз кенгайиши, нафас олиш тизимининг сурункали яллиғланиш касалликлари, сурункали гепатит)

Ушбу гуруҳдаги барча беморлар ҳомиладорликнинг 11-13 хафтасида рўйхатдан ўтдилар. Тадқиқотда иштирок этиш учун беморлардан ихтиёрий равишда ёзма розилик хати олинган. Барча мажбурий ва кўшимча тадқиқот усуллари рўйхатдан ўтгандан сўнг илк мартаба ўтказилди.

Беморларни II босқичда текширувдан ўтказганда репродуктив функцияни таҳлил қилиб, ушбу ҳомиладорлик даврini оғирлаштирадиган кўплаб омиллар мавжуд, деган хулосага келиш мумкин, масалан кесар кесиш, ўлик туғилиш, эклампсия / анамнезида ПЕ, 5 йил ва ундан ортиқ интергенетик интервал, кўп туғруқлар ва бошқалар. Аммо шуни таъкидлаш керакки, ушбу гуруҳнинг беморлари ПЕни ривожланиш хавфи остида аёллар махсус танланган.

Рўйхатдан ўтаётганда, яъни, ҳомиладорликнинг қисқа даврида, ПЕ ривожланиш хавфида бўлган аёллар гемостаз тизимининг кескин ишлашига эга, бу эса ҳомиладорликдан нормал даврдан ташқарида бўлган фибриноген, тромбоцитлар ва кон ивиши қисқаришида намоён бўлади.

Жадвал 9

Тадқиқот гуруҳлари беморларида асосий эндотелиал омилларнинг миқдори.

Тадқиқот гуруҳлари	II –босқич текшириш гуруҳи	Енгил ПЕ (n=87)	Оғир ПЕ (n=45)	ПЕ сиз ҳомиладорлик (n=40)	Ҳомиладор бўлмаган соғлом аёллар (n=35)
PIGF нг/мл	43,6±1,5	61,4±3,2	52,7±2,6	265,0±14,0	41,5±2,5
sFlt-1 нг/мл	1415±62,4	11151±48	13288±79	4661±31	2204±93
sFlt-1/ PIGF нг/мл	189±8,1	165,4±9,3	643,8±22,7	18,9±0,6	37,4±1,7
PAPP-A мМ/мл	2,6±0,10	2,3±0,1	1,7±0,1	8,4±0,3	1,5±0,1

Изох: p1 – Енгил ПЭ ва Оғир ПЭ кичик гуруҳларида сезиларли фарқлар (p<0,01); p2 - соғлом ҳомиладор аёллардан ПЕ билан оғирган беморларнинг кўрсаткичларида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар (p2 <0,01); p3 - ҳомиладор ва ҳомиладор бўлмаган аёллар кўрсаткичларининг статистик жиҳатдан муҳим фарқлари.

Ушбу жадвал PIGF оқсили миқдорининг пасайиши ва sFlt-1 оқсили миқдори ошиши презеклампсиянинг клиник белгилари намоён бўлишидан анча олдин қайд этилганлигини ва ҳомиладорликнинг биринчи триместри охирида скрининг текширувлари аниқланиши мумкинлигини кўрсатади.

Олинган маълумотларнинг таҳлили преэклампсия билан бўлган ҳомиладор аёлларда PIGF миқдори ва sFlt-1/ PIGF нисбатларида сезиларли фарқлар мавжудлигини ва ҳомиладорликнинг биринчи триместрида мос келадиган мос референс кўрсаткичларни кўрсатади.

Тадқиқотимизда фақат оғир ПЕ билан бўлган ҳомиладор аёлларда тадқиқотнинг II босқичидаги аёллар ва соғлом ҳомиладор аёллар билан таққослаганда PAPP-A сезиларли даражада пасайган. Тадқиқотнинг II босқичидаги беморлар гуруҳидаги ушбу кўрсаткичга келсак, у соғлом ҳомиладор ва ҳомиладор бўлмаган аёллар билан таққослаганда статистик жиҳатдан сезиларли фарқга эга эмас.

"Преэклампсия хавфи мавжуд бўлган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқнинг кечиши ва натижаси" диссертатсиясининг тўртинчи боби иккита кичик бўлимдан иборат бўлиб, уларнинг биринчиси тадқиқотнинг иккинчи босқичида аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни кечиши ва натижаларига бағишланган.

Иккинчи кичик бобда тадқиқотнинг иккинчи босқичида аёлларда ҳомиладорлик кечиши ва туғруқ натижалари муҳокама қилинган. Тадқиқотнинг ушбу босқичида ҳомиладорликнинг биринчи триместридан бошлаб клиник хавф омиллари мавжудлиги учун танланган 70 нафар ҳомиладор аёллар учун кузатувлар ўтказилди.

Ушбу тадқиқотлардан маълум бўлишича, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида 11 аёл (15,7%) аёлларда гемостаз тизимининг функциясининг кескин кучайиши, 7 нафарида (10%) асосий эндотелиал омилларнинг концентратсиясида сезиларли ўзгаришлар юз берган, 3 беморда (4,3%) генларда полиморфизмнинг ва генотипик частоталарида ўзгаришлар юз берди, жумладан AGTR2 G1675A, ва eNOS -786T/C генларида.

Шундай қилиб, ПЕ ривожланиш хавфи остида бўлган аёлларнинг 30 % ПЕнинг айрим предикторларида эрта ўзгаришлар юз берди. Ушбу беморларга куйидаги профилактик доригдармонлар буюрилди: аспирин кунига 75 мг, тивортин 10 мл кунига 4 марта- 4 ҳафта давомида, элевит 1 таблеткасини нонуштадан кейин ичишга тавсия этилди. Анемия ташхиси қўйилганда барча аёлларга қўшимча равишда кунига 60-120 мг темир препаратлари ичишга тавсия этилди. Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ПЕ ривожланган ва ПЕ ривожланиш хавфи бўлган аёлларда камқонлик, ҳомиладор аёлларнинг қусиши ва ҳомилани тушиш хавфи каби кўрсаткичлар фарқ қилмади ($p \leq 0.05$). Шу билан бирга, иккинчи триместрдаги биринчи триместрнинг бирлашган асоратларига қараганда 3 маротаба кўпроқ содир бўлди. Иккинчи босқич гуруҳида анемия каби касалликнинг асосий гуруҳ билан таққослаганда сезиларли кўп бўлмаганлигига алоҳида эътибор қаратиш лозим (мос равишда 5,7%, 19,6% га нисбатан).

Бу иккинчи триместрда асосий гуруҳдаги беморларда 2 баробар кўп учрайдиган ПЕ ривожланишига таъсир қилмасдан қолмаслиги мумкин. Шу билан бирга, иккинчи босқичдаги беморларда иккинчи триместрда асоратларнинг йўқлиги асосий гуруҳга қараганда 1,5 баравар кўп содир

бўлди, бу эса профилактика чораларининг хавф остида бўлган беморларда ПЕ ривожланишига ижобий таъсирдан далолат беради.

Шундай қилиб, олиб борилган профилактика чоралари уларнинг хавф гуруҳидаги беморларда ПЕ фақатгина 20% ҳолларда ривожланишига олиб келди. Шу билан бирга, учинчи триместрда асоратларнинг йўқлиги ушбу гуруҳдаги аёлларнинг 27 % содир бўлди.

Жадвал 10

Иккинчи босқичдаги беморларда асосий эндотелиал омилларнинг миқдори.

Кўрсаткич	Ҳомиладорлик муддати				
	11-13 ҳафта	20-21 ҳафта	28-32 ҳафта	34-37 ҳафта	38 ҳафта ва ундан кўп
sFlt-1 пг/мл	1582±121,4	2020±107,3	11543±103,4	12696±110,2	3779±90,3
PIGF пг/мл	40,4±11,2	30±10,9	31,1±9,8	63,3±12,5	43,0±11,6
PIGF/ sFlt-1 пг/мл	39,2±12,4	67,2±13,3	371,2±17,7	204,9±21,3	87,9±14,2
PAPP-A	0,17	1,47	8,54	6,52	9,6

Изоҳ: p1 – Енгил ПЭ ва Оғир ПЭ кичик гуруҳларида сезиларли фарқлар (p <0,01); p2 - соғлом ҳомиладор аёллардан ПЕ билан оғриган беморларнинг кўрсаткичларида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар (p2 <0,01); p3 - ҳомиладор ва ҳомиладор бўлмаган аёллар кўрсаткичларининг статистик жиҳатдан муҳим фарқлари.

Ушбу жадвалдан PIGF миқдорининг пасайиши ва sFlt-1 миқдорининг ошиши преэклампсиянинг клиник белгилари (5 ҳафта олдин) намоён бўлишидан анча олдин қайд этилган деган хулосага келишимиз мумкин ва у ҳомиладорликнинг биринчи триместрининг скрининг синовлари ўтказиш муҳимдир. Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида PIGF миқдори ҳомиладорликнинг иккинчи триместрига қараганда сезиларли даражада паст бўлган ва sFlt-1 миқдори сезиларли даражада фарқ қилмади. 16 ҳафтада PIGF ва sFlt-1 миқдорининг нисбати ҳомиладорликнинг 17 ва 18 ҳафталааридаги тегишли кўрсаткичлардан сезиларли даражада фарқ қилмади.

19-ҳафтада PIGF миқдори сезиларли даражада ошиб, 20-ҳафтада у 19-ҳафтадаги кўрсаткичдан сезиларли даражада ошди. PIGF ва sFlt-1 миқдорининг нисбати ҳам шунга мос равишда ўзгарди. Ҳомиладорликнинг 16-18 ҳафталигида PIGF/ sFlt-1 нисбати ўртача 13,1 ± 2,6, 19-20 ҳафталаарида эса 6,9±2,1 тенг. Шунини таъкидлаш керакки, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида (11-13 ҳафта) ушбу кўрсаткичнинг ўртача қиймати 39,3 ± 4,2 ни ташкил этди. ПЕ учун клиник хавф гуруҳининг эрта шаклланиши, гемостаз

тизими ва томирлар эндотелий функциясидаги ўзгаришларни тегишли текширувдан ўтказиш ва тузатиш, шунингдек ҳомиладор аёлларни динамик мониторинг қилиш 87,1% ҳолларда ҳомиладорликни муддатга етказиш ва туғилишнинг 47,1% ҳолларда табиий туғилиш йуллари орқали ўтказиш имконини берди.

52,8% ҳолларда абдоминал туғруқни ўтказиш амалга оширилган бўлса-да, 83,8% ҳолда операциялар режалаштирилган бўлиб, бу операциядаги ва операциядан кейинги асоратларнинг сезиларли даражада пасайишига таъсир кўрсатди. Барча ҳолатларда одатий ретровезикал кесар кесиш йули орқали ўтказилди.

Жарроҳлик пайтида ўртача қон йўқотиш $780,0 \pm 50,5$ мл ни ташкил этди, бу асосий гуруҳга қараганда анча паст. Ушбу беморлар гуруҳида 1000 мл дан ортиқ қон йўқотишларини кузатилмади. Шу муносабат билан ушбу гуруҳдаги беморларга қон маҳсулотларини қуйиш талаб қилинмади. Кесар кесиш пайтида оғриқни енгиллаштирадиган асосий усул сифатида комбинирланган ўмуртқа-эпидурал анестезия танланди.

Шу билан бирга, ушбу гуруҳдаги перинатал ўлим фақат битта ҳолатда содир бўлган - оғир ПЕ олдин бошланиши, 27-28 ҳафтада кесар кесиш жарроҳлиги ўтказилган, тана оғирлиги 970,0 бўлган янги туғилган чақалоқ оғир асфиксия ҳолатида интубация қилинган эди. Бироқ, реанимация чоралари самарали бўлмади. Ушбу гуруҳдаги перинатал ўлим 1,4% ни ташкил этди, бу асосий гуруҳга қараганда деярли 4 баравар кам.

ХУЛОСА

«Преекламписия эрта диагностикаси ва прогнозлаш усулларини такомиллаштириш» мавзуси бўйича олиб борилган диссертация тадқиқоти доирасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди.

1. Преекламписияни башорат қилиш ва ташхислашнинг замонавий усули клиник маълумотлар (ўзига хослик 82%, сезгирлик 80%), эндотелиал (ўзига хослик 80%, сезгирлик 86%) ва генетик (ўзига хослик 82%, сезгирлик 84%), предикторлар комбинациясига асосланган. Преекламписия билан касалланган ҳомиладор аёлларда анемия 62,1%, сийдик йуллари инфекцияси 41,7%, нафас йўлларининг сурункали яллиғланиш касалликлари 53,8%, семириш 28%, физиологик ҳомиладорлиги бўлган беморларга нисбатан анча кўп кузатилган ($p=0,05$);

2. Ҳомиладорлик билан боғлиқ плазма оқсили -А (РААР-1), плацента ўсиш фактори (PLGF), шунингдек унинг антагонисти - эрувчан ФМС га ўчшаш тирозинкиназа (sFlt-1) ($p\leq 0,05$) ва уларнинг нисбати (sFlt-1/ PLGF) ($p\leq 0,05$) 48,8% ҳолларда ҳомиладорликнинг 1 ва 2 триместеридан бошлаб преекламписия ривожланишининг асосий предиктори деб аниқланди.

3. Генларнинг полиморф вариантларининг 38,1% тарқалиши соғлом аёллардан фарқ қилмади, аммо тадқиқот шуни кўрсатдики, беморларнинг 4,3% генларнинг қуйидаги аллеллари билан преекламписия ривожланишига мойиллик аниқланди: T786C eNOS * аллел С, G1675A AGTR2 * аллели G, ва ҳамда преекламписия ривожланишига ҳимоя қилувчи генларнинг аллеллари аниқланди: T786C eNOS* аллели Т, G1675A AGTR2 * аллели А.

4. Оғир преекламписия билан оғриган беморларда эндотелиал ва генетик тадқиқотлар бўйича анамнез маълумотлари плацента ётоғидаги морфологик ўзгаришлар билан узаро юқори даражада ($r=0,85$) боғлиқлиги аниқланган.

5. Преекламписияни эрта ташхислаш ва башоратлаш бўйича ишлаб чиқарилган тавсияларга асосланган ҳолда преекламписияни оғир кечишида самарали даво усулларини ва профилактика чора-тадбирларни такомиллаштирилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МАХМУДОВА СЕВАРА ЭРКИНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

Самарканд– 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.4.PhD/Tib1072

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: Негмаджанов Баходур Болтаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Султонов Саидазим Насирович
доктор медицинских наук, профессор
Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Защита диссертации состоится «16» сентября 2021 г. в 15-00 часов на заседании научного совета PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском институте (Адрес: 140100, Самарканд, ул. Амир Темур, 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34; e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___). Адрес: 140100, Самарканд, ул. Амир Темур, 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «29» ноября 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 7 от «29» ноября 2021 года).



А.М. Шамсиев
председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.З. Шодикулова
учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук

Ж.О. Атакулов
председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Преэклампсия (ПЭ) - одно из самых серьезных осложнений акушерства в мире. В развитых странах «гипертонические осложнения, которые являются основной причиной материнской смертности, составляют 30% всех причин, и ежегодно во всем мире регистрируется около 8,5 миллионов случаев преэклампсии, что составляет 2-8% всех беременностей и 1. % женщин ежегодно страдают этой патологией ... ». В Узбекистане ПЭ «встречается у 11-16% беременных женщин и является третьей по значимости причиной материнской смертности». При этом снижение перинатальных потерь, здоровье матери и ребенка, своевременное выявление групп риска, разработка прогностических критериев лечения и профилактики заболевания являются актуальными вопросами которые должны решены своевременно.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для ранней диагностики преэклампсии, прогнозирования ее течения и выявления факторов риска. Основными факторами риска развития ПЭ являются высокий индекс массы тела, наличие вредных привычек, неправильное использование контрацептивных средств, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, тромбофилия, отягощенный акушерский анамнез (невынашивание беременности, ПЭ в анамнезе при предыдущей беременности) и наследственные заболевания. Важно провести научные исследования, направленные на разработку комплекса мероприятий по своевременной диагностике, лечению и профилактике развития эклампсии у беременных.

Развитие медицинской отрасли в нашей стране перед медицинскими работниками ставит ряд задач по дальнейшему совершенствованию отрасли, в частности, охрана здоровья матери и ребенка, ранняя диагностика и уменьшение осложнений, меры по предотвращению развития ПЭ. «...Расширить доступ к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, оказать им специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь, в дальнейшем реализовать комплекс мер по снижению младенческой и детской смертности». Исходя из этих задач, важное значение имеют оценка белка s-Flt-1 и фактора роста плаценты (PLGF) во время беременности, анализ встречаемости полиморфных вариантов генов AGTR1, AGTR2 и NO3, определение факторов риска, которые имеют важное значение в патогенезе ПЭ, что позволит уменьшить показатели материнской смертности.

Данное диссертационное исследование основано на Постановлении Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», от 7 мая 2019 года УП-4295 «Об утверждении Национальной Постановление Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года N

ПП-3071 "О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы".

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

Степень изученности проблемы. Преэклампсия - сложная акушерская патология, характеризующаяся повышением артериального давления и экскреции белка с мочой во второй половине беременности, и до сих пор нет основных методов ее прогнозирования. Хотя в настоящее время наблюдается определенный прогресс в выяснении патофизиологии преэклампсии, наличие противоречивых теорий подтверждает актуальность проблемы (Скворцова В.И. 2018). Каждый пятый ребенок, рожденный от матери с преэклампсией, связан с нарушениями физического и психоэмоционального развития, что приводит к высоким показателям заболеваемости в младенчестве и раннем детстве (ВОЗ, 2012г.). На фоне преэклампсии заболеваемость новорожденных колеблется от 64% до 78%, а перинатальная смертность составляет 18-30% (Аксенова А.С., Козиолова Н.А., Падрул М.М. 2017). Несмотря на то, что сегодня в акушерской практике используются высокие технологии, полного лечения от ПЭ не существует. Поэтому профилактика прогрессирования заболевания, диагностика на ранних стадиях заболевания являются одной из основных задач (Акуленко А.В., Таксилова С.Г. и др., 2015). Поэтому важно оценить вероятность развития ПЭ до беременности, искать новые методы ранней диагностики, принимать меры профилактики и своевременную подготовку к беременности.

Баланс ангиогенных факторов, фактора роста эндотелия (ФРЭ) или плацентарный фактор роста (ПФР) и факторов, ингибирующих ангиогенез, включая растворимую FMS-подобную тирозинкиназу- 1, является ключевым в патогенезе преэклампсии. Хотя в этой области были проведены углубленные патогенетические исследования, патофизиология преэклампсии еще полностью не изучена. При нормальных поздних сроках беременности концентрация ПФР постепенно увеличивается, достигает пика с 15 недель до 28-32 недель, а затем снижается аналогичным образом (Anand S., Bench Alvarez T. M., Johnson W. E. et al., 2015). Фактор роста плаценты (ПФР) - это белок семейства цитокинов, синтезируемый в плаценте, который является мощным стимулятором ангиогенеза и способствует образованию новых кровеносных сосудов. Белок s-FLT-1, т.е. растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1, является антагонистом плацентарного фактора роста (Меркушова Л.И. 2020). Во время нормальной беременности плацента продуцирует небольшие количества ПФР (фактора роста плаценты) и его антагониста s-FLT-1 (вариант рецепторов тирозинкиназы 1, VEGF-1, аналогичный растворимым fms). Повышенный синтез s-FLT-1 при преэклампсии приводит к снижению уровня свободно циркулирующего ПФР, что связано с дисфункцией эндотелиальных клеток, что проявляется повышением артериального давления, протеинурией и другими симптомами

(Головченко Ю.И., Трещинская М.А. 2018). Увеличение количества рецепторов ангиотензина 2 типа на поверхности клетки определяется аллелем AGTR 2 1675G, поскольку это связано с активацией транскрипции гена. При замене нуклеотида G1675A в регуляторной области гена регуляторный характер экспрессии гена изменяется отрицательно (Элькин А.Ю. 2021). В результате количество рецепторов 2-го типа у носителей этого низкофункционального полиморфизма снижается и их частичная функция утрачивается, что способствует увеличению риска артериальной гипертензии (А.В. Дзансолова, А.М. Торчинов, Л.В. и др., 2015). У гомозигот выявлена высокая частота генотипа AGTR2 1675A / A в группе женщин с осложненной беременностью (Савельева Г.М., Шалина Р.И. 2018).

Ведущими учеными нашей страны, были проведены множество научно-исследовательских работ, таких как изменения гемодинамики почек и сердечно-сосудистой системы на фоне ожирения при ПЭ (Туксанова Д.И. 2020), выявление дефицита витаминов и микроэлементов при ПЭ (Негматуллаева М.Н. 2019) развитие преэклампсии на фоне патологии соединительной ткани (Каттаходжаева М.Х. 2020), прогнозирование преэклампсии: современные особенности функциональной диагностики (Ахмедов Ф.К. 2017) и другие исследований заслуживают внимания но ранняя диагностика и прогнозирование преэклампсии мало изучены.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что оптимизация диагностики и прогноза преэклампсии, предотвращение осложнений остается одной из ведущих задач акушерской практики, а нерешенные, спорные вопросы подтверждают научную и практическую необходимость этого исследования. Анализ подтверждает, что изучение генетической предрасположенности, роли эндотелиальной функции в патогенезе ПЭ является актуальной проблемой в диагностике, лечении и прогнозе заболевания. Принимая во внимание опыт, накопленный сегодня в данной области, и проведенные научные и практические исследования, позволяет нам изучить данную актуальную проблему.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института №ПЗ-2018-090921394 в рамках темы «Разработка диагностики и лечебно-профилактических мероприятий защиты здоровья матери и ребенка с учетом территориальных особенностей» (2017-2021 гг.).

Целью исследования Улучшение прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основе клинических, эндотелиальных и генетических предикатов.

Задачи исследования:

анализ клинико-анамнестических данных пациентов с преэклампсией;
проанализировать относительную корреляцию между сывороточным белком s-Flt-1 и фактором роста плаценты (PLGF) у пациентов с преэклампсией и концентрацией связанного с беременностью белка А (РААР-А);

оценить распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов AGTR1, AGTR2 и NOS3 у пациентов с преэклампсией и определить взаимосвязь между тяжестью заболевания;

доказать взаимосвязь между эндотелиальными факторами и морфологическими изменениями плацентарного ложа у пациентов с преэклампсией;

совершенствование эффективных лечебно-профилактических мероприятий при тяжелой преэклампсии на основе рекомендаций, разработанных для ранней диагностики и прогноза заболевания;

Объект исследования. В период с 2017 по 2021 год в родильный дом №2 города Самарканда наблюдались 202 беременных женщин и 75 здоровых женщин. На первом этапе исследования 132 беременных женщины с преэклампсией (ПЭ) были изучены для выявления групп риска. На втором этапе 70 женщин прошли скрининг на риск развития ПЭ на сроке от 11 до 13 недель. Группу сравнения составили 40 беременных женщин без преэклампсии.

Предметом исследования явились венозная кровь и сыворотка для биохимических, генетических исследований, а также плацентарное ложе для морфологического исследования.

Методы исследования. Исследование включало общеклиническое (внешний акушерский осмотр, бимануальное исследование, индекс массы тела, исследование ЧСС плода, измерение артериального давления, общий анализ крови, общий анализ мочи), биохимическое (биохимический анализ крови, фактор роста плаценты и белок FLT-1-1 в крови и определение их соотношения и др.), молекулярно-генетического (определение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов AGTR1, AGTR2 и NOS3), гистологического (исследование плацентарного ложа), инструментального (УЗИ, КТГ) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

раскрыта роль прогностических маркеров преэклампсии, что заключается в увеличении количества белка s-Flt-1 на ранних стадиях беременности, изменению концентрации фактора роста плаценты (PLGF) которое приводит повышению артериального давления и протеинурии;

впервые определено, что у беременных преэклампсией с генотипом G/G гена AGTR2 за счет увеличению количества рецепторов ангиотензина 2 происходит сужение сосудов, что приводит к тяжелому клиническому течению заболевания;

впервые обоснована взаимосвязь, нарушения сердечно-сосудистой и почечной функции за счет повышения воспалительных процессов и преобладание неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена NOS3 у пациентов с преэклампсией;

определено корреляционная связь ($r=0,85$) между концентрацией эндотелиального белка s-Flt-1, фактора роста плаценты (PLGF) с выявленными морфологическими изменениями в плацентарном ложе из-за нарушения процесса псевдоваскулогенеза у беременных с преэклампсией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

метод ранней диагностики заболевания основан на анализе клинических, анамнестических факторов и факторов риска у пациентов с преэклампсией;

У пациентов с преэклампсией обнаружение белка s-Flt-1 в сыворотке крови и фактора роста плаценты (PLGF) и белка А связанного с беременностью (РААР-А), рекомендовано для использования в качестве раннего прогностического маркера.

На основании ранней диагностики и прогноза заболевания разработаны рекомендации по совершенствованию эффективных лечебных и профилактических мероприятий при тяжелой преэклампсии.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством отобранных пациентов результатами клиничко-биохимических, генетических, инструментальных, морфологических и современных статистических методов исследования. Точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении относительной взаимосвязи между белком s-Flt-1 и фактором роста плаценты (PLGF) у беременных с преэклампсией и концентрацией связанного с беременностью белка А (РААР-А) у женщин с преэклампсией путем анализа факторов риска, лабораторных исследований и клинических признаков. На основании оценки распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов AGTR2 и NO3, а также доказательств их связи с тяжелым прогрессированием заболевания, позволило своевременно принять меры для диагностики и профилактики осложнений.

Практическая значимость исследования объясняется тем, что создание компьютерной программы прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии, позволяет вести динамический мониторинг состояния пациенток, своевременно выявлять и лечить осложнения заболевания и проводить оценки их эффективности. А также применении предложенной дискограммы для скрининга преэклампсии создала возможности для спасения жизни матери и ребенка и повышения качества медицинской помощи.

Внедрение результатов исследований. По результатам разработки новых подходов к прогнозированию и ранней диагностике преэклампсии у беременных:

Утверждены методические рекомендации по новым подходам к диагностике, лечению и профилактике преэклампсии у беременных «Новые подходы к диагностике, лечению и профилактике преэклампсии» (заключения Министерства здравоохранения н-р/362 от 24 апреля 2021г).

Данная методическая рекомендация дает возможность применять лечебные и профилактические меры для беременных с преэклампсией.

Утверждены Методические рекомендации «Акушерская тактика и неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях» с разработкой методов диагностики и профилактики осложнений преэклампсии и неотложной помощи (заключения Министерства здравоохранения 8-р / 363 от апреля. 24, 2021). Данная методическая рекомендация позволяет снизить количество осложнений заболевания у беременных с преэклампсией, определить основную роль полиморфизмов генов AGTR1, AGTR2 и NO3 в ранней диагностике преэклампсии;

Результаты научных исследований клинико-биохимических, генетических и инструментальных особенностей беременных с преэклампсией внедрены в практику родильных домов №1 и №2 города Самарканда, Каттакурганского и Иштихонского районных медицинских объединений (Справка Минздрава № 08-09. / 9345 от 31 июля 2021 г.). Внедрение результатов исследования позволило оптимизировать раннюю диагностику преэклампсии, спрогнозировать течение заболевания, своевременно предотвратить осложнения, а также улучшить качество жизни пациентов.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из них: 8 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и требования к проведенному исследованию, цель и задачи, характеристика предмета и объекта исследования; обосновано соответствие диссертации приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике, охарактеризована научная новизна и практическая значимость результатов данной работы, приведены сведения о внедрении в практику полученных результатов исследования, а также о публикации результатов научной работы и данные о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Преэклампсия - современный взгляд на проблему, методы прогнозирования и ранней диагностики**» подробно приведены результаты исследований по данной теме, а также развернут анализ зарубежной и отечественной литературы. По результатам

исследования был проведен анализ данных по официальной статистике и проблеме преэклампсии в мире и в Узбекистане. Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ПЭ, в ее этиологии и патогенезе остается еще много неясного. Отсутствует стройная этиологически обоснованная тактика профилактики и лечения данного осложнения беременности.

Особый интерес представляют работы, на основании которых можно предполагать развитие ПЭ у пациентки еще до наступления беременности или в ее ранние сроки. В настоящее время идет интенсивный поиск маркеров прогнозирования ПЭ. В этой связи заслуживают внимания эндотелиальные изменения у беременных и генетические аспекты развития данного заболевания.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы, использованные в исследовании»** подробно описаны клинические материалы, лабораторные и статистические методы исследования и данные. При исследовании использовалась одна из наиболее часто применяемых модификаций анализа – гетерогенный ИФА (enzymelinked immunosorbent assay, ELISA), принцип которого состоит в одновременном взаимодействии антигена изучаемого образца со специфическим антителом (АТ), иммобилизованном на твердой матрице (первичные АТ) и конъюгатом таких специфических АТ с ферментом (вторичные АТ). Количество связанного конъюгата выявляется с помощью хромогенного субстрата, вступающего в реакцию с ферментом. При этом интенсивность приобретенного окрашивания пропорциональна количеству АТ в образце.

Молекулярно-биологические исследования полиморфизмов генов Glu298Asp в гене NOS3, T786C в гене eNOS, C774T в гене eNOS, A1166C в гене AGTR1, A/G в гене AGTR2 выполнялись автором в отделе «Молекулярной медицины и клеточных технологий» РСНПМЦ гематологии МЗ РУз. При исследовании применялись следующие реактивы и ферменты: реакционные смеси, Taq ДНК-полимераза, разбавитель термостабильная ДНК-полимераза («Сибэнзим», Новосибирск, Россия; «Invitrogen», США); олигонуклеотидные праймеры, реактивы для выделения ДНК. Экстракция геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови выделение ДНК из ядер лимфоцитов проводили стандартизованными тест-наборами производства «РИБО-ПРЕБ». Согласно инструкции производителя в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Sambrook et al. (1989) с некоторыми модификациями.

Во второй главе также имеются результаты клиничко-анамнестических данных беременных женщин с преэклампсией. На основании сравнительного анализа клиничко-анамнестических данных беременных женщин с преэклампсией и женщин с физиологически протекающей беременностью были выделены факторы риска развития преэклампсии.

Таблица 1

Факторы риска развития ПЭ у наблюдаемых пациенток

Факторы риска	Основная группа n (%)	Группа сравнения n (%)
Первая беременность/ первые роды	72(54,5%)	20(50%)
Возраст <20 лет	35(26,5%)	5(12,5%)
Возраст >35 лет	9(6,8%)	0 (0%)
Многоплодие	2(1,5%)	0 (0%)
Многоводие	3(2,3%)	0 (0%)
Преэклампсия при предыдущей беременности	40(30,3%)	1(2,5%)
Хроническая артериальная гипертензия	7(5,3%)	0 (0%)
СД	1(0,8%)	0 (0%)
Ожирение	38(28,8%)	0 (0%)
ИМП	55(41,7%)	3(7,5%)
Хр. воспалительные заболевания органов дыхания	71(53,8%)	0 (0%)
Хр. гепатит	5(3,8%)	0 (0%)
ОРВИ при данной беременности	17(12,9%)	3(7,5%)
СПКЯ	12(9%)	0 (0%)
Доброкачественные опухоли/опухолевидные образования матки и придатков матки	27(20,5%)	3(7,5%)
Беременность после лечения бесплодия	25(19%)	2(5%)
Интергенетический интервал < 2 лет	3(22,7%)	12(30%)
Интергенетический интервал >5 лет	37(28%)	2(5%)
Самопроизвольные прерывания беременности	17(12,9%)	9(22,5%)
Неразвивающаяся беременность	15(11,4%)	0 (0%)
Мертворождения/неонатальная смертность	7(5,3%)	1(2,5%)
Рвота беременных	29 (22%)	3(7,5%)
Недостаточное наблюдение в антенатальном периоде	103(78%)	27(67,5%)

Примечание: P1 - достоверность различий показателей между группами ($p \geq 0,05$)

Интересным представляется факт, что у всех пациенток основной группы имело место в среднем наличие 4,6 факторов риска. И только у одной первобеременной и первородящей пациентки не обнаружено никаких факторов риска.

Третья глава диссертации «**Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии**» состоит из шести подглав, в первой из которых дается описание прогрессирования преэклампсии, функция эндотелия, полиморфизмы генов и состояние плацентарного ложа. Во второй подглаве приведены сведения о результатах исследования ангиогенного статуса, полиморфизма генов и морфологических исследований у пациенток с ПЭ., в третьей подглаве обсуждены результаты морфологических исследований плацентарного ложа, в четвертой подглаве описаны случаи и особенности течения ПЭ при пандемии COVID 19, в пятой подглаве обсуждены

результаты Состояние эндотелия сосудов, полиморфизм генов и специфические изменения у беременных из группы риска на ранних сроках беременности и в шестой главе дается характеристика и использование компьютерной программы для улучшения методов прогнозирования и риска развития ПЭ.

При поступлении у 87 женщин (65,9%) был установлен диагноз легкая ПЭ, у 45 (34,1%) – тяжелая ПЭ. Таким образом, пациентки были разделены на 2 подгруппы по степени тяжести основного заболевания – O₁ и O₂. Возраст беременных варьировал от 18 до 38 лет, среднее значение было 27,5±0,5 лет. При этом в подгруппе O₁ средний возраст составил 24,7±1,2 года, а подгруппе O₂ – 28,9 ±0,4 года. Сроки постановки на учет пациенток с ПЭ. O₁ – до 12 нед.- 21(24,1%); 12-22 нед. - 44 (50,6%); после 22 нед. – 15(17,2%); не состояли на учете – 9(10,3%). O₂ до 12 нед.- 8(17,8%); 12-22 нед. – 17(37,8%); после 22 нед. – 12(26,7%); не состояли на учете – 6(13,3%). Следует обратить внимание на то, что 15(11,3%) пациенток с развившейся впоследствии ПЭ вообще не наблюдались при беременности. Эти женщины впервые были обследованы при уже установленном диагнозе ПЭ. При этом тяжелая форма заболевания развилась у 13,3% женщин.

Таблица 2

Основные клинические проявления ПЭ у обследованных женщин.

Симптомы	Подгруппа O ₁	Подгруппа O ₂
АГ+протеинурия	87(100%)	45(100%)
АГ+протеинурия+ анасарка±асцит	0 (0%)	16(35,6%)
АГ+протеинурия +головные боли	0 (0%)	11(24,4%)
АГ + протеинурия + нарушение слуха/рения	0 (0%)	11(24,4%)
АГ + протеинурия+ боли в эпигастрии	0 (0%)	6(13,3%)
АГ+протеинурия +тошнота/рвота	0 (0%)	4(8,9%)

Основные биохимические показатели (билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок) в группе женщин с тяжелой ПЭ были достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой O₁ (p≤0,001). При сравнении аналогичных показателей группы O₂ - отмечено, что эти показатели несколько завышены, но при этом достоверных различий не выявлено. Что касается показателей системы гемостаза – в обеих группах они были достоверно выше, чем в контроле. Из этого можно сделать вывод о том, что гемостазиологические показатели так же могут быть маркером развития ПЭ.

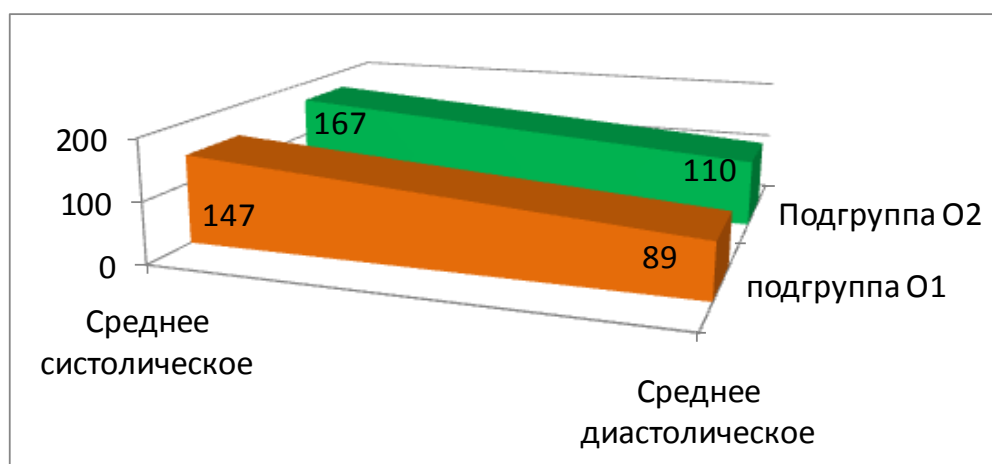


Рисунок 1 Величина АД у пациенток с ПЭ.

В настоящее время важное прогностическое значение как диагностическому маркеру ПЭ уделяется эмбриоспецифическому белку PAPP-A (протеин А, ассоциированный с беременностью). На фоне сниженной продукции PAPP-A происходит повышение резистентности сосудов в системе мать — плацента — плод, что приводит к развитию плацентарной дисфункции и СОРП, которые можно рассматривать как один из признаков ПЭ. В нашем исследовании только у беременных с тяжелой ПЭ имело место достоверное снижение PAPP-A по сравнению с группой здоровых беременных и небеременных женщин. Что касается этого показателя в группе пациенток с легкой ПЭ, то он не имел статистически выраженной разницы по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами. Это позволяет сделать заключение, что PAPP-A может быть диагностическим критерием только тяжелой ПЭ.

Таблица 3

Концентрация PIGF, sFlt-1 и их динамика соотношения sFlt-1/ PIGF у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести в II и III триместрах беременности

Срок беременности	III триместр			Срок беременности	III триместр		
	PIGF нг/мл	sFlt-1 нг/мл	sFlt-1/ PIGF нг/мл		PIGF нг/мл	sFlt-1 нг/мл	sFlt-1/ PIGF нг/мл
Легкая ПЭ (n=87)				Тяжелая ПЭ (n=45)			
До 34 нед (n=16)	78,8 ±4,7	7040 ±54	115,4 ±6,4	До 34 нед (n=22)	61,7 ±3,8	11505 ±70	208,4 ±11,1
34-37 нед (n=62)	62,6 ±3,8	12568 ±52	147,2 ±8,0	34-37 нед (n=20)	59,1 ±3,0	13621 ±82	237,3 ±12,4
38 недель и более (n=9)	43 ±2,4	13902 ±61	242,1 ±11,5	38 недель и более (n=3)	38,4±2,0	14502 ±91	324,9 ±16,1

Примечание: p1 - достоверные различия в подгруппах O1 и O2 (p< 0,01);

Концентрации PIGF и sFlt-1 в 16 недель достоверно не отличались от соответствующих показателей в 17 и 18 недель беременности. В 19 недель концентрация PIGF достоверно возрастала, а в 20 недель достоверно превышала таковую в 19 недель. Соответственно изменялось и соотношение

концентраций PlGF и sFlt-1. В 16–18 недель беременности соотношение sFlt-1/PlGF составило в среднем $13,1 \pm 2,6$, в то время как в 19–20 недель – $6,9 \pm 2,1$. Следует особо отметить, что в I триместре беременности (11–13 нед) среднее значение этого показателя составило $39,3 \pm 4,2$. Очевидно, что у женщин с ПЭ имеет место значимое снижение концентрации PlGF в зависимости от степени тяжести ПЭ. Вместе с этим повышается сывороточный уровень sFlt-1. В 30–32 недель концентрация PlGF была более чем в 2 раза выше таковой в 20 нед беременности, а концентрации sFlt-1 в эти сроки беременности достоверно не различались. Соответственно соотношение sFlt-1/PlGF в 30–32 нед было минимальным и составляло в среднем $1,7 \pm 0,8$. Эти показатели отражают изменение ангиогенного статуса беременных с ПЭ в сторону преобладания влияния антиангиогенного фактора. Это свидетельствует о дисфункции эндотелиальных клеток, что клинически проявляется гипертензией, протеинурией и другими проявлениями ПЭ. В 33–36 недели беременности концентрация PlGF была в 3 раза ниже таковой в 30–32 недели, а концентрация sFlt-1 увеличилась в 2 раза. Соотношение этих показателей составляло $10 \pm 2,5$. В 37–40 недель беременности отмечено дальнейшее уменьшение концентрации PlGF и повышение концентрации sFlt-1. Их соотношение составило $17,6 \pm 2,4$.

Таким образом, в результате проведенной работы были получены данные о содержании PlGF, sFlt-1 и значениях их соотношения в сроки беременности от 11 до 13 недель, от 16 до 20 недель и от 30 до 40 недель. Выбранные для исследования сроки беременности обусловлены тем, что именно в это время проводится плановая пренатальная диагностика, в I и II триместрах, а также динамический контроль за состоянием плода в III триместре беременности. Представляется, что оценка риска развития преэклампсии в эти сроки беременности может способствовать снижению частоты осложнений и перинатальных потерь, так как принятие соответствующих мер в ряде случаев позволяет своевременно скорректировать развивающееся патологическое состояние и решить вопрос о сроках родоразрешения.

При изучении полиморфизма генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, у женщин с преэклампсией выявлено, что у женщин с преэклампсией частота низкофункциональных вариантов в генах, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии (гены рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина II и синтазы окиси азота), статистически значимо превышала таковую у женщин с физиологическим течением беременности.

Таблица 4

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Glu298Asp в гене NOS3 в основной группе пациентов и контроля

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Группа беременных с преэклампсией (n=54)	Контроль (n=35)					
Glu	73,8	77,1	0,215	0,643	0,85	0,42	1,71
Asp	26,2	22,9	0,215	0,643	1,18	0,58	2,39
Генотипы							
Glu/Glu	50	60,1	0,855	0,355	0,67	0,28	1,58
Glu/Asp	40,7	34,2	0,375	0,540	1,32	0,54	3,19
Asp/ Asp	9,3	5,7	0,368	0,544	1,68	0,31	9,20

При сравнительном обследовании полиморфизма гена NOS3 (таблица 4) было отмечено, что в группе беременных с преэклампсией чаще встречаются аллели Asp (26,2%), при этом статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой выявлено не было ($\chi^2=0,215$; P-value=0,643; OR=1,18, CI 95% - 0,58-2,39).

Исследование полиморфизма гена NOS3 также показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов Glu/Asp (40,7%) и Asp/Asp (9,3%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой достоверности выявлено не было ($\chi^2=0,375$; P-value=0,540; OR=1,32, CI 95% - 0,54-3,19; $\chi^2=0,368$; P-value=0,544; OR=1,68, CI 95% - 0,31-9,20).

Исследование полиморфизма гена NOS3 также показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов Glu/Asp (41,6%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой разницы выявлено не было ($\chi^2=0,410$; P-value=0,522; OR=1,37, CI 95% - 0,52-3,58). Сравнительное исследование полиморфизма гена NOS3 показало большую встречаемость у пациентов с тяжелой преэклампсией генотипов Glu/Asp (38,8%) и Asp/Asp (22,3%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой разницы также не выявлено ($\chi^2=0,110$; P-value=0,741; OR=1,22, CI 95% - 0,38-3,96; $\chi^2=3,227$; P-value=0,072; OR=4,71, CI 95% - 0,77-28,77).

Таблица 5

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма T786C в гене eNOS в основной группе пациентов и контроля

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Группа беременных с преэклампсией (n=54)	Контроль (n=35)					
T	60,2	84,3	11,673	0,001	0,28	0,13	0,60
C	39,8	15,7	11,673	0,001	3,55	1,68	7,51
Генотипы							
T/T	46,3	74,3	6,800	0,009	0,30	0,12	0,75
T/C	27,8	20,0	0,690	0,406	1,54	0,55	4,27
C/C	25,9	5,7	5,883	0,015	5,78	1,22	27,25

Сравнительное исследование полиморфизма T786C в гене eNOS (таблица 5) показало, что в группе беременных с преэклампсией чаще встречаются аллели С (39,8%), что отобразилось в виде статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=1,673$; P-value= 0,001; OR=3,55, CI 95% - 1,68-7,51).

Исследование полиморфизма T786C в гене eNOS также показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов C/C (25,9%) в сравнении с пациентами контрольной группы, что также выразилось в виде статически значимой достоверности ($\chi^2=5,883$; P-value= 0,015; OR=5,78, CI 95% - 1,22-27,25).

При сравнительном обследовании полиморфизма T786C в гене eNOS было также отмечено, что в группе беременных с легкой преэклампсией чаще встречаются аллели С (38,9%), что нашло подтверждение в виде достоверной разницы в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=9,568$; P-value= 0,002; OR=3,41, CI 95% - 1,53-7,59). При сравнительном исследовании данного гена в группе с тяжелой преэклампсией, также была статистически достоверно частая встречаемость аллеля С (41,7%) в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=8,650$; P-value= 0,003; OR=3,83, CI 95% - 1,52-9,65).

Исследование полиморфизма T786C в гене eNOS также показало статистически достоверно большую встречаемость у беременных с легкой преэклампсией генотипов C/C (25,0%) в сравнении с пациентами контрольной группы ($\chi^2=5,041$; P-value= 0,025; OR=5,50, CI 95% - 1,09-27,64). Сравнительное исследование полиморфизма T786C в гене eNOS также показало достоверно большую встречаемость у пациентов с тяжелой преэклампсией генотипов C/C (27,8%) в сравнении с пациентами контрольной группы ($\chi^2=5,048$; P-value=0,025; OR=6,35, CI 95% - 1,09-36,92).

Таблица 6

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C774T в гене eNOS в основной группе пациентов и контроля

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Группа беременных с преэклампсией (n=54)	Контроль (n=35)					
С	69,4	78,6	1,796	0,180	0,62	0,31	1,25
Т	30,6	21,4	1,796	0,180	1,61	0,80	3,26
Генотипы							
С/С	48,1	60,0	1,197	0,274	0,62	0,26	1,47
С/Т	42,6	37,1	0,262	0,609	1,26	0,52	3,00
Т/Т	9,3	2,9	1,384	0,239	3,47	0,39	31,04

При сравнительном обследовании полиморфизма C774T в гене eNOS (таблица 6) было отмечено, что в группе беременных с преэклампсией чаще встречаются аллели Т (30,6%), при этом статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой выявлено не было ($\chi^2=1,796$; P-value= 0,180; OR=1,61, CI 95% - 0,80-3,26).

Исследование полиморфизма С774Т в гене eNOS также показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов С/Т (42,6%) и Т/Т (9,3%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой достоверности выявлено не было ($\chi^2=0,262$; P-value= 0,609; OR=1,26, CI 95% - 0,52-3,00; $\chi^2=1,384$; P-value= 0,239; OR=3,47, CI 95% - 0,39-31,04).

Исследование полиморфизма С774Т в гене eNOS также показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов С/Т (41,6%) и Т/Т (11,1%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой разницы выявлено не было ($\chi^2=0,152$; P-value= 0,697; OR=1,21, CI 95% - 0,47-3,14; $\chi^2=1,847$; P-value= 0,174; OR=4,25, CI 95% - 0,45-40,08). Исследование также показало большую встречаемость у пациентов с тяжелой преэклампсией генотипов С/Т (44,4%) и Т/Т (5,6%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой разницы также не выявлено ($\chi^2=0,265$; P-value=0,607; OR=1,35, CI 95% - 0,43-4,30; $\chi^2=0,238$; P-value= 0,625; OR=2,00, CI 95% - 0,12-33,97).

Таблица 7

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A1166C в гене AGTR1 в основной группе пациентов и контроля

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Группа беременных с преэклампсией (n=54)	Контроль (n=35)					
A	74,1	72,9	0,032	0,857	1,06	0,54	2,10
C	25,9	27,1	0,032	0,857	0,94	0,48	1,85
Генотипы							
A/A	57,4	57,1	0,001	0,980	1,01	0,43	2,39
A/C	33,3	31,4	0,035	0,851	1,09	0,44	2,71
C/C	9,3	11,4	0,110	0,740	0,79	0,20	3,17

При сравнительном обследовании полиморфизма A1166C в гене AGTR1 (таблица 7) отмечалось, что в группе беременных с преэклампсией чаще встречались аллели А (74,1%), при этом статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой выявлено не было ($\chi^2=0,032$; P-value= 0,857; OR=0,94, CI 95% - 0,48-1,85).

Исследование полиморфизма A1166C в гене AGTR1 также показало незначительно большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов А/С (33,3%) в сравнении с пациентами контрольной группы, при этом статически значимой достоверности выявлено не было ($\chi^2=0,035$; P-value= 0,851; OR=1,09, CI 95% - 0,44-2,71).

При сравнительном обследовании полиморфизма A1166C в гене AGTR1 было отмечено, что в группе беременных с легкой преэклампсией чаще встречаются аллели А (74,1%), при этом статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой выявлено не было ($\chi^2=0,010$; P-value= 0,919; OR=0,96, CI 95% - 0,49-2,18). При сравнительном исследовании полиморфизма A1166C в гене AGTR1 в группе с тяжелой преэклампсией,

отмечено что у данной подгруппы с большей частотой отмечалось наличие аллеля С (40,5%) в сравнении с контрольной группой при этом статистически достоверной разницы также выявлено не было ($\chi^2=2,302$; P-value= 0,129; OR=1,92, CI 95% - 0,82-4,47).

Исследование полиморфизма A1166C в гене AGTR1 показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов А/А (66,7%) в сравнении с пациентами контрольной группы, однако статически значимой разницы выявлено не было ($\chi^2=0,683$; P-value= 0,409; OR=1,50, CI 95% - 0,57-3,93). Исследование также показало большую встречаемость у пациентов с тяжелой преэклампсией генотипов А/С (61,1%), что отобразилось в виде статически значимой разницы ($\chi^2=4,314$; P-value=0,038; OR=3,43, CI 95% - 1,05-11,23).

Таблица 8

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G1675A в гене AGTR2 в основной группе пациентов и контроля

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Группа беременных с преэклампсией (n=54)	Контроль (n=35)					
A	60,2	85,7	13,238	0,000	0,25	0,12	0,55
G	39,8	14,3	13,238	0,000	3,97	1,83	8,59
Генотипы							
A/A	44,4	74,3	7,682	0,006	0,28	0,11	0,70
A/G	27,8	22,8	0,268	0,604	1,30	0,48	3,49
G/G	24,1	2,9	7,212	0,007	10,78	1,34	86,65

Сравнительное исследование полиморфизма G1675A в гене AGTR2 (таблица 8) показало, что в группе беременных с преэклампсией чаще встречаются аллели G (39,8%), что отобразилось в виде статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=13,238$; P-value= 0,000; OR=3,97, CI 95% - 1,83-8,59).

Исследование полиморфизма G1675A в гене AGTR2 также показало большую встречаемость у пациентов с преэклампсией генотипов G/G (24,1%) в сравнении с пациентами контрольной группы, что также выразилось в виде статически значимой достоверности ($\chi^2=7,212$; P-value= 0,007; OR=10,78, CI 95% - 1,34-86,65).

При сравнительном обследовании полиморфизма G1675A в гене AGTR2 было также отмечено, что в группе беременных с легкой преэклампсией чаще встречаются аллели G (37,5%), что нашло подтверждение в виде достоверной разницы в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=9,927$; P-value=0,002; OR=3,60, CI 95% - 1,58-8,19). При сравнительном исследовании данного гена в группе с тяжелой преэклампсией, также была статистически достоверно частая встречаемость аллеля П (44,4%) в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=11,681$; P-value= 0,001; OR=4,80, CI 95% - 1,88-12,27).

Исследование полиморфизма G1675A в гене AGTR2 также показало статистически достоверно большую встречаемость у беременных с легкой преэклампсией генотипов G/G (22,2%) в сравнении с пациентами контрольной группы ($\chi^2=6,012$; P-value= 0,014; OR=9,71, CI 95% - 1,14-82,42). Сравнительное исследование также показало достоверно большую встречаемость у пациентов с тяжелой преэклампсией генотипов G/G (27,8%) в сравнении с пациентами контрольной группы ($\chi^2=7,353$; P-value=0,007; OR=13,08, CI 95% - 1,39-122,86).

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей полиморфизма Glu298Asp в гене NOS3 в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля, показал что между сравниваемыми группами статистически достоверной разницы не было выявлено ($\chi^2=0,516$; P-value= 0,472; OR=0,77, CI 95% - 0,37-1,59; $\chi^2=0,516$; P-value= 0,472; OR=1,31, CI 95% - 0,63-2,71).

Анализ частоты распространения генотипов полиморфизма Glu298Asp в гене NOS3 (рисунок 2) также, показал что между сравниваемыми группа статистически достоверной разницы не было выявлено, несмотря на сравнительно частую встречаемость генотипа Glu/Asp (41,9%) у беременных с факторами риска развития преэклампсии ($\chi^2=0,468$; P-value= 0,494; OR=1,38, CI 95% - 0,55-3,48).

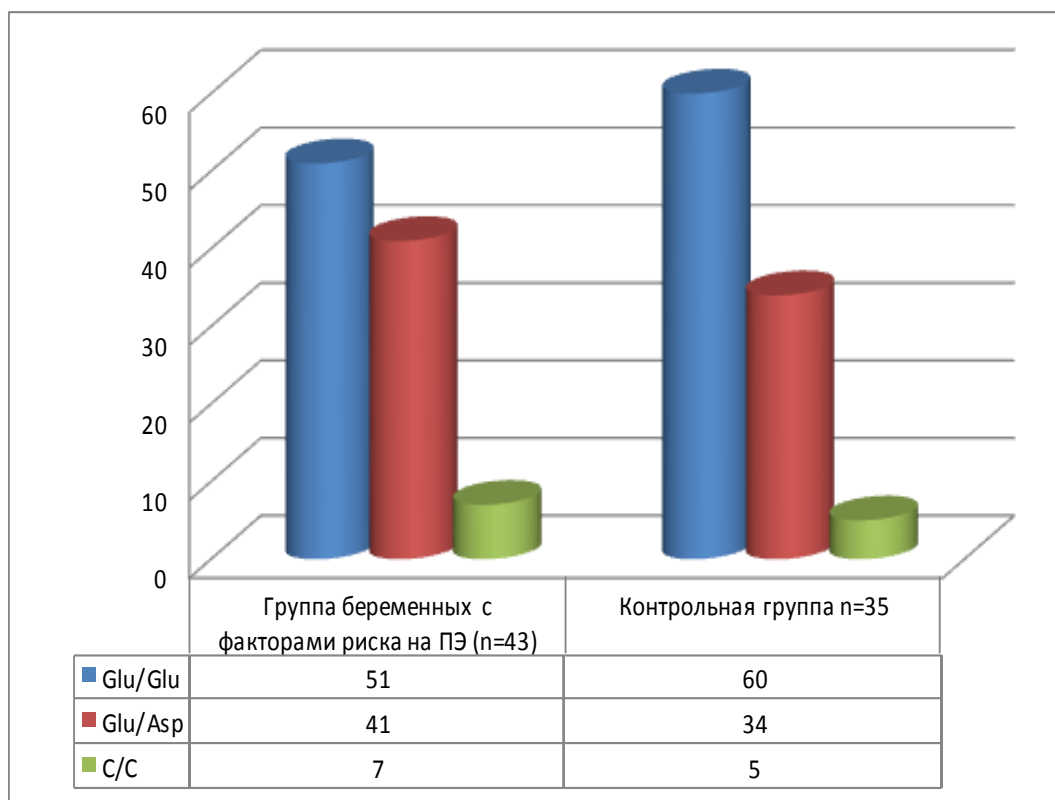


Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма Glu298Asp в гене NOS3 в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля.

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей полиморфизма T786C в гене eNOS в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля показал преобладание аллеля C (38,4%) в

группе беременных с факторами риска развития преэклампсии, что отобразилось статистически достоверной разницей ($\chi^2=9,783$; P-value= 0,002; OR=3,34, CI 95% - 1,54-7,26).

Анализ частоты распространения генотипов полиморфизма **T786C** в гене **eNOS** (рисунок 3) показал, что у беременных с факторами риска развития преэклампсии достоверно реже встречается генотип T/T (51,2%) и достоверно чаще встречается генотип C/C (27,9%) в сравнении с контрольной группой (74,3% и 5,7%), что отразилось статистически ($\chi^2=4,359$; P-value=0,037; OR=0,36, CI 95% - 0,14-0,95; $\chi^2=6,453$; P-value=0,011; OR=6,39, CI 95% - 1,32-30,86).

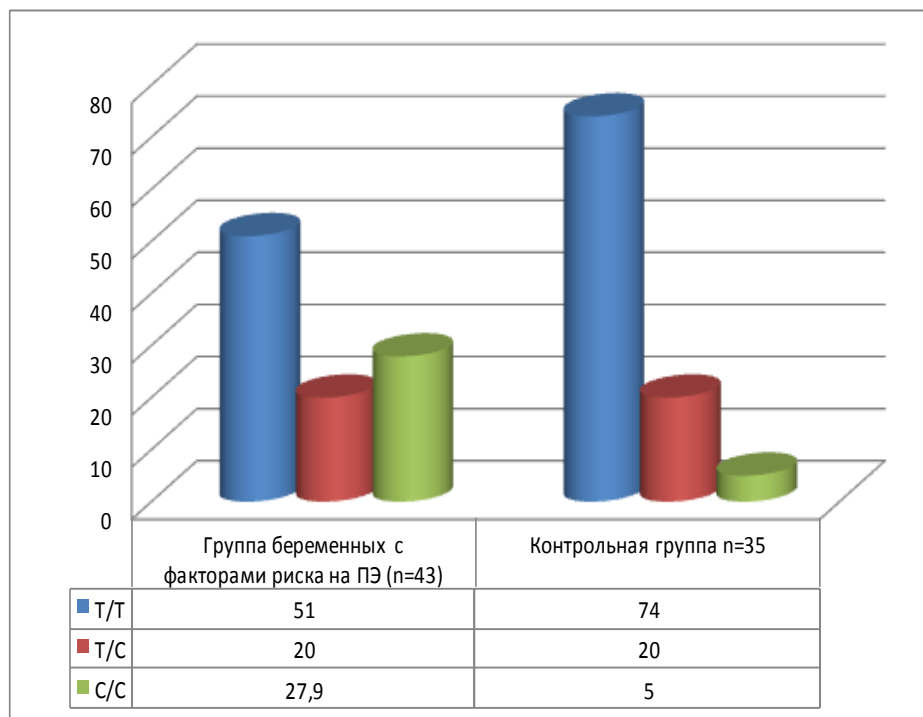


Рисунок 3. Частота распределения генотипов полиморфизма T786C в гене eNOS в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей полиморфизма **C774T** в гене **eNOS** в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля показал, что между сравниваемыми группами статистически достоверной разницы не было выявлено ($\chi^2=0,864$; P-value= 0,353; OR=0,70, CI 95% - 0,34-1,48; $\chi^2=0,864$; P-value= 0,353; OR=1,42, CI 95% - 0,68-2,98).

Анализ частоты распространения генотипов полиморфизма **C774T** в гене **eNOS** (рисунок 4) также показал, что между сравниваемыми группами статистически достоверной разницы не было выявлено, несмотря на сравнительно частую встречаемость генотипа T/T (9,3%) у беременных с факторами риска развития преэклампсии ($\chi^2=1,336$; P-value=0,248; OR=3,49, CI 95% - 0,37-32,73).



Рисунок 4. Частота распределения генотипов полиморфизма C774T в гене eNOS в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей полиморфизма A1166C в гене AGTR1 в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля показал, что между сравниваемыми группами статистически достоверной разницы не было выявлено ($\chi^2=0,011$; P-value= 0,915; OR=0,96, CI 95% - 0,47-1,95; $\chi^2=0,011$; P-value= 0,915; OR=1,04, CI 95% - 0,51-2,11).

Анализ частоты распространения генотипов полиморфизма A1166C в гене AGTR1 (рисунок 5) также показал, что между сравниваемыми группами статистически достоверной разницы не было выявлено ($\chi^2=0,001-0,014$; P-value=0,906-0,978).

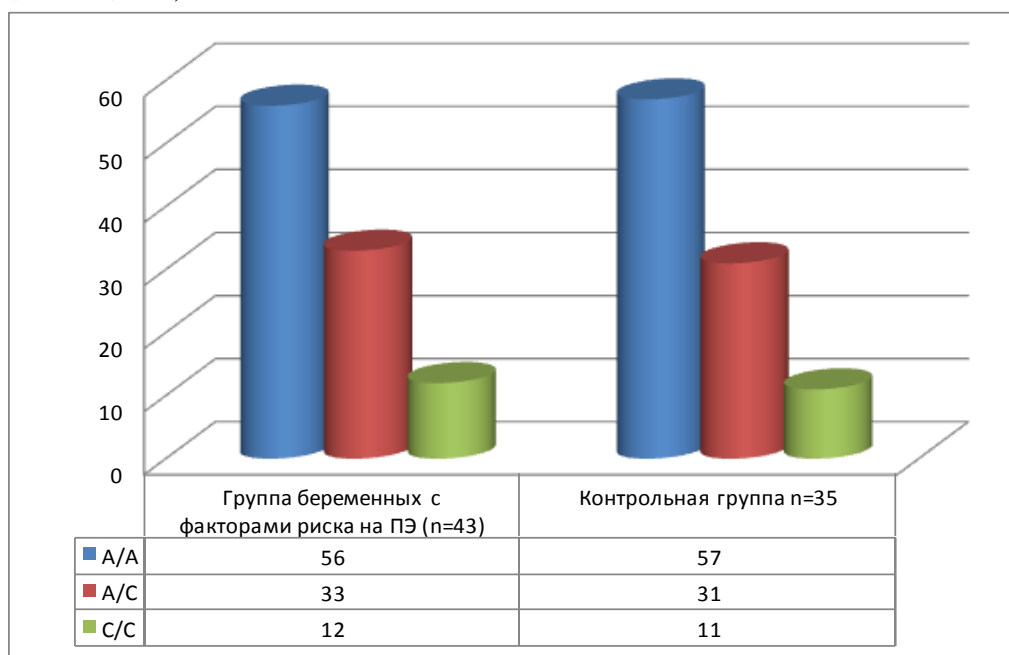


Рисунок 5. Частота распределения генотипов полиморфизма A1166C в гене AGTR1 в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей полиморфизма G1675A в гене AGTR2 показал преобладание аллеля G (39,5%) в группе беременных с факторами риска развития преэклампсии в сравнении с контрольной группой, что отобразилось статистически достоверной разницей ($\chi^2=12,149$; P-value= 0,000; OR=3,92, CI 95% - 1,77-8,70).

Анализ частоты распространения генотипов полиморфизма G1675A в гене AGTR2 (рисунок 6) также показал, что у беременных с факторами риска развития преэклампсии достоверно реже встречается генотип A/A (46,5%) и достоверно чаще встречается генотип G/G (25,6%) в сравнении с контрольной группой (74,3% и 2,9%), что отразилось статистически ($\chi^2=6,152$; P-value=0,013; OR=0,30, CI 95% - 0,11-0,79; $\chi^2=7,654$; P-value=0,006; OR=11,69, CI 95% - 1,43-95,76).



Рисунок 6. Частота распределения генотипов полиморфизма G1675A в гене AGTR2 в группе женщин с факторами риска развития преэклампсии и группы контроля.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить как предрасполагающие к развитию преэклампсии аллели генов: T786C eNOS *аллель C, G1675A AGTR2 * аллель G, так и протективные к развитию преэклампсии аллели генов: T786C eNOS *аллель T, G1675A AGTR2 * аллель A.

Проведенное исследование также позволило установить ряд аллелей генов, предрасполагающих к развитию тяжелой преэклампсии: Glu298Asp NOS3* аллель Asp, T786C eNOS *аллель C, C774T eNOS* аллель T, G1675A AGTR2* аллель G так и протективные к развитию тяжелой преэклампсии аллели генов: Glu298Asp NOS3* аллель Glu, T786C eNOS *аллель T, C774T eNOS* аллель C, G1675A AGTR2* аллель A.

Исследование частоты встречаемости различных генотипов показало, что ряд из них способствует развитию преэклампсии у беременных: T786C eNOS *C/C, G1675A AGTR2*G/G), при этом было выявлено, что обнаружение у беременных T786C eNOS *T/T, G1675A AGTR2*A/A снижает

вероятность развития преэклампсии, что позволит проводить своевременную профилактику данной патологии у женщин.

Объектом морфологического исследования служили, плаценты и биоптаты из зоны плацентарной площадки, полученные в ходе оперативного родоразрешения и составили 35 наблюдений от пациенток с клинической картиной тяжелой ПЭ, 15 наблюдений у пациенток с легкой ПЭ и 15 наблюдений от женщин без ПЭ. В группе обследованных с тяжелой ПЭ средняя масса плацент составила $254,5 \pm 10,9$ г, преобладали плаценты небольших размеров с истонченными краями и множественными инфарктами, тромбозом сосудов, в группе же с легкой ПЭ отмечена более высокая масса плаценты $426,35 \pm 12,1$ г., они были правильной округлой или овальной формы. В обеих группах преобладало центральное (36 - 72 %) или парацентральное (9 - 18 %) прикрепление пуповины. Краевое и оболочечное прикрепление пуповины отмечено в (5 -10%) случаев в основном группе с тяжелой ПЭ.

При исследовании биоптатов плацентарного ложа из группы с тяжелой ПЭ обнаруживалось поверхностное расположение вневорсинчатого трофобласта на уровне d. basalis ткани эндометрия. Нарушение инвазии при тяжелой ПЭ отмечалось в 33 наблюдениях (94,3%) и характеризовалось также наличием резко склерозированных деформированных сосудов, а также децидуализацией и дистрофическими изменениями гладкомышечных клеток в миометрии. Кроме того, отсутствовала полная гестационная перестройка спиральных артерий. Отмечалось выраженное утолщение мышечно-эластической стенки спиральных артерий с почти полной их облитерацией, отсутствием открывающихся устьев, склерозом и гиалинозом базальной мембраны, участками кровоизлияний.

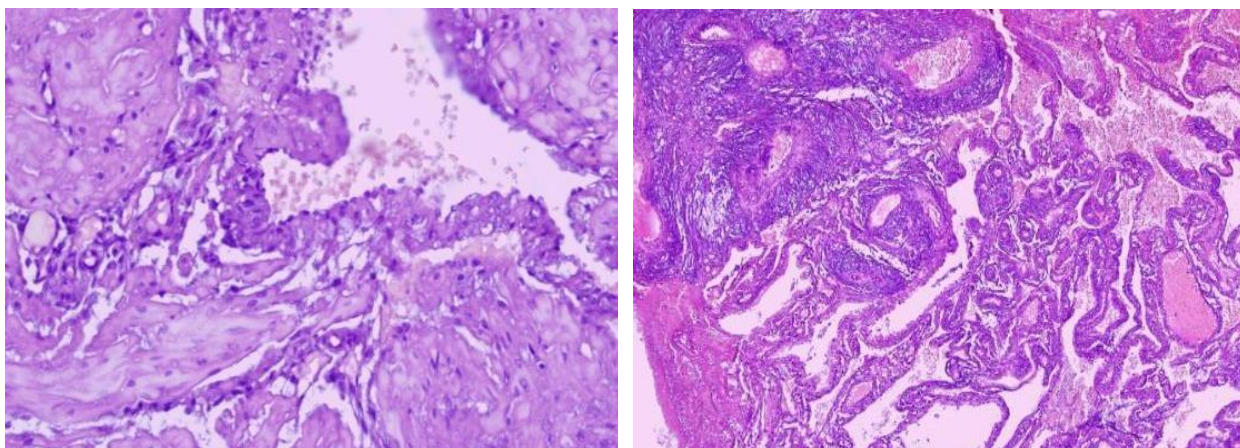


Рисунок 7. Поверхностная инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в эндометрии при тяжелой ПЭ, (окраска гематоксилином и эозином), x200.

Таким образом, результаты морфологического исследования спиральных артерий плацентарного ложа при ПЭ позволили установить инвазию вневорсинчатого трофобласта в эндо и миометрии, наличие неремоделированных склерозированных сосудов.

На основании выделенных в главе II факторов риска, была сформирована группа пациенток для динамического контроля за течением беременности, начиная со срока 11-13 недель. Всего на этом этапе было

обследовано 70 женщин. Критериями включения в эту группу были (наличие хотя бы одного из указанных признаков):

- Возраст 18 лет
- Возраст старше 30 лет
- ОАА (привычная потеря беременности, синдром потери плода, ПР, ПЭ/эклампсия в анамнезе, ПОНРП, рубец на матке)
- Интергравидарный интервал 5 лет и более
- Интергравидарный интервал до 2 лет
- Беременность после лечения СПКЯ/бесплодия в анамнезе
- Многоплодная беременность
- Сопутствующие соматические заболевания (АГ, СД, ИМП, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронические воспалительные заболевания органов дыхания, хронический гепатит)

Все пациентки этой группы были взяты на учет по настоящей беременности в сроке 11-13 недель. У пациенток было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все обязательные и дополнительные методы обследования первый раз были проведены при взятии на учет.

Анализируя репродуктивную функцию II этапа исследования пациенток, следует сделать заключение о большом количестве отягощающих течение данной беременности факторов, таких, как кесарево сечение в анамнезе, ПОНРП/ПП, мертворождение, эклампсия/ПЭ, интергенетический интервал 5 лет и более, многорожавшие и тд. Однако, следует заметить, что пациентки этой группы были отобраны специально, как женщины, имеющие риски развития ПЭ. При взятии на учет, т.е. в малом сроке беременности, женщины из группы риска развития ПЭ имеют напряженное функционирование системы гемостаза, которое проявляется в увеличении фибриногена, тромбоцитов и укорочение АЧТВ, которые выходят за рамки нормальных показателей при беременности.

Таблица 9

Концентрация основных эндотелиальных факторов у пациенток исследуемых групп.

Группы исследуемых	II - э	Легкая ПЭ (n=87)	Тяжелая ПЭ (n=45)	Беременные без ПЭ (n=40)	Небеременные (n=35)
PIGF нг/мл	43,6±1,5	61,4±3,2	52,7±2,6	265,0±14,0	41,5±2,5
sFlt-1 нг/мл	1415±62,4	11151±48	13288±79	4661±31	2204±93
sFlt-1/ PIGF нг/мл	189±8,1	165,4±9,3	643,8±22,7	18,9±0,6	37,4±1,7
PAPP-A мМ/мл	2,6±0,10	2,3±0,1	1,7±0,1	8,4±0,3	1,5±0,1

Примечание: p1 - достоверные различия в подгруппах O1 и O2 (p< 0,01); p2 – статистически значимые различия показателей пациенток с ПЭ от здоровых беременных (p2< 0,01); p3 - статистически значимые различия показателей беременных и небеременных женщин

Из данной таблицы видно что снижение концентрации PLGF и увеличение концентрации sFlt -1 регистрируются за долго до проявления

клинических признаков преэклампсии и могут являться скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии достоверных различий концентраций PLGF и отношений sFlt-1\ PLGF у беременных с преэклампсией и соответствующих референсных показателей уже в I триместре беременности. В нашем исследовании, только у беременных с тяжелой ПЭ имело место достоверное снижение PAPP-A по сравнению с группой здоровых беременных и женщин II этапа исследования. Что касается этого показателя в группе пациенток II-этапа исследования, то он не имел статистически выраженной разницы по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами.

Четвертая глава диссертации «Течение и исход беременности и родов у пациенток с прогнозируемой преэклампсией», состоит из двух подглав, первая из которых посвящена течению беременности и родов у женщин на втором этапе исследования. Во второй подглаве обсуждаются исходы беременности и родов у женщин на втором этапе исследования. На этом этапе исследования наблюдения проводились за 70 беременными женщинами, выбранными по наличию клинических факторов риска, с первого триместра беременности, им был выполнен весь комплекс исследований, указанный в качестве маркеров ПЭ. Из этих исследований выяснено, что уже в первом триместре беременности 11 женщин (15,7%) имеют напряженное функционирование системы гемостаза, а у 7 (10%) имеются достоверные изменения в концентрации основных эндотелиальных факторов, 3 пациентки (4,3%) имели изменения в генных и генотипических частотах полиморфизмов, AGTR2 G1675A, NOS3 -786T/C. Таким образом, 30% женщин из группы риска развития ПЭ уже в ранние сроки имели изменения в некоторых предикторах ПЭ. Этим пациенткам было назначено: аспирин 75 мг/сут, тивортин по 2 мерные ложки x 4 раза/день на 4 недели, продолжать принимать Элевит по 1 таб. после завтрака. Всем пациенткам с диагностированной анемией дополнительно назначены препараты перорального железа в дозе 60 -120 мг/сут. в зависимости от степени выраженности анемии. В первом триместре беременности у пациенток с развившейся ПЭ и с риском развития ПЭ такие показатели, как анемия, рвота беременных, угроза прерывания не отличались ($p \leq 0,05$). Однако, сочетанные осложнения первого триместра в группе второго этапа встречались в 3 раза чаще, чем в основной. Особого внимания заслуживает факт отсутствия значительного прогрессирования такого заболевания, как анемия в группе второго этапа по сравнению с основной группой (5,7% против 19,6% соответственно). Это не могло не сказаться на развитии ПЭ, которая в 2 раза чаще имела место у пациенток основной группы во втором триместре. При этом отсутствие осложнений второго триместра у пациенток второго этапа имело место в 1,5 раза чаще, чем в основной группе, что свидетельствует о положительном влиянии принятых мер профилактики на развитие ПЭ у пациенток группы риска.

Таким образом, проведенные профилактические мероприятия привели к тому, что ПЭ у пациенток их группы риска развилась только в 20% случаев. При этом отсутствие осложнений третьего триместра имело место у 27% женщин этой группы.

Таблица 10

Концентрация основных эндотелиальных факторов у пациенток второго этапа.

Показатель	Срок беременности				
	11-13 нед	20-21 нед	28-32 нед	34-37 нед	38 нед и более
sFlt-1 пг/мл	1582±121,4	2020±107,3	11543±103,4	12696±110,2	3779±90,3
PlGF пг/мл	40,4±11,2	30±10,9	31,1±9,8	63,3±12,5	43,0±11,6
PlGF/ sFlt-1 пг/мл	39,2±12,4	67,2±13,3	371,2±17,7	204,9±21,3	87,9±14,2
PAPP-A	0,17	1,47	8,54	6,52	9,6

Примечание: p1 - достоверные различия в подгруппах (p< 0,01);

Из данной таблицы можно сделать вывод, что снижение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются задолго до проявления клинических признаков (около за 5 недель) преэклампсии и могут являться скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. В I триместре беременности концентрация PlGF достоверно ниже таковой во II триместре беременности, а концентрации sFlt-1 достоверно не различаются. Соотношение Концентрации PlGF и sFlt-1 в 16 нед. достоверно не отличались от соответствующих показателей в 17 и 18 недель беременности. В 19 недель концентрация PlGF достоверно возрастала, а в 20 недель достоверно превышала таковую в 19 недель. Соответственно изменялось и соотношение концентраций PlGF и sFlt-1. В 16–18 недель беременности соотношение sFlt-1/PlGF составило в среднем 13,1±2,6, в то время как в 19–20 недель – 6,9±2,1. Следует особо отметить, что в I триместре беременности (11–13 нед) среднее значение этого показателя составило 39,3±4,2.

Проведенное раннее формирование клинической группы риска по ПЭ, соответствующее обследование и коррекция изменений в системе гемостаза и функции эндотелия сосудов, а также динамическое наблюдение за беременными позволили в 87,1% случаев доносить беременность до срока родов, 47,1% случаев провести роды через естественные родовые пути. И хотя в 52,8% случаев произведено абдоминальное родоразрешение, при этом 83,8% операций были плановыми, что сказалось на достоверном снижении осложнений, как интраоперационных, так и послеоперационных. Во всех случаях выполнено типичное ретроперитонеальное кесарево сечение. Средняя кровопотеря во время операции составила 780,0±50,5 мл, что достоверно ниже, чем в основной группе. Кровопотерю более 1000 мл в этой группе обследованных мы не наблюдали. В связи с этим переливания препаратов крови у пациенток этой группы не требовалось. Основным методом обезболивания при операции кесарево сечение была выбрана комбинированная спинально-эпидуральная анестезия.

При этом перинатальная смертность в этой группе имела место только в одном случае – ранее начало тяжелой ПЭ, кесарево сечение в сроке 27-28 недель, новорожденный массой тела 970,0 извлечен в состоянии тяжелой асфиксии, интубирован. Однако, реанимационные мероприятия были не эффективными. Перинатальная смертность в той группе составила 1,4%, что почти в 4 раза меньше, чем в основной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования диссертации на тему «Совершенствование методов прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии», сформулированы следующие заключения.

1. Современным методом прогнозирования и диагностики преэклампсии основаны на сочетании клинических данных (специфичность 82%, чувствительность 80%), эндотелиальных (специфичность 80%, чувствительность 86%), и генетических (специфичность 82 %, чувствительность 84 %), предикторов. В анамнезе беременных с преэклампсией достоверно чаще ($p \leq 0,05$) по сравнению с пациентами с физиологически протекающей беременностью наблюдалось анемия 62,1%, ИМП 41,7%, хронические воспалительные заболевания органов дыхания 53,8%, ожирение 28,8%

2. Концентрация ассоциированный с беременностью белок плазмы –А (РАРР-1), плацентарного фактора роста (PLGF), а так же его антагониста – растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1) ($p \leq 0,05$) и их соотношение (sFlt-1/PLGF) ($p \leq 0,05$) в 48,8 % случаев является информативным предиктором развития преэклампсии начиная с I и II триместра беременности.

3. Распределение полиморфных вариантов генов у 38,1.% не отличались от здоровых, но проведенное исследование позволило установить что 4,3% пациентов предрасположены к развитию преэклампсии такие аллели генов как: T786C eNOS *аллель C, G1675A AGTR2 * аллель G, так и протективные к развитию преэклампсии аллели генов: T786C eNOS *аллель T, G1675A AGTR2 * аллель A.

4. Анамнез данные эндотелиальных и генетических исследований у больных тяжелой преэклампсией наблюдалась высокая сила положительной корреляционной связи ($r = 0,85$) с морфологическими изменениями плацентарного ложа.

5. На основании разработанных рекомендаций по ранней диагностике и прогнозу преэклампсии усовершенствованы эффективные методы лечения и профилактические мероприятия при тяжелой преэклампсии.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

MAKHMUDOVA SEVARA ERKINOVNA

**THE IMPROVEMENT OF PROGNOSTIC METHODS AND EARLY
DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

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

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in №B2019.4.PhD/Tib1072.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Samarkand State Medical Institute.

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

Scientific adviser:

Negmadjanov Bahodur Boltaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Sultonov Saidazim Nosirovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Abdullaeva Lagiya Mirzatullaevna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

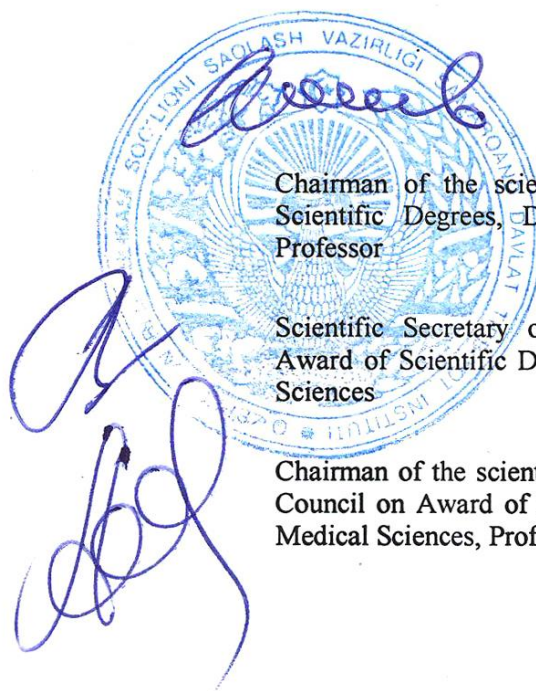
The leading organization:

**National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnitsya**

The defense of the dissertation will be held on 16 December 2021, at 15:00 at the meeting of the Scientific Council PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical Institute (Address: 18 Amir Temur str, 140100, Samarkand. Tel./fax: (+99866) 223-30-34; e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Samarkand State Medical Institute (registered under No. ____). Address: 18 Amir Temur str, 140100, Samarkand. Tel./fax: (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on 29 November 2021.
(register distribution protocol No. 7 dated 29 November 2021.)



A.M. Shamsiyev

Chairman of the scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.Z. Shodikulova

Scientific Secretary of the scientific Council on Award of Scientific Degrees, Candidate of Medical Sciences

Dj.O. Atakulov

Chairman of the scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study. Improved prediction and early diagnosis of preeclampsia based on clinical, endothelial, and genetic predicates

The object of the study. Between 2017 and 2021, 202 pregnant women and 75 healthy women were observed in Maternity Hospital No. 2 in Samarkand. In the first phase of the study, 132 pregnant women with preeclampsia (PE) were studied to identify risk groups. In the second phase, 70 women were screened for PE risk at 11 to 13 weeks. The comparison group consisted of 40 pregnant women without preeclampsia.

The scientific novelty of the research consists of the followings:

the change in placental growth factor (PLGF) concentration in association with increased s-Flt-1 protein in pregnant women with pre-eclampsia in the early stages of the disease revealed an important role as a prognostic marker leading to high blood pressure, proteinuria;

for the first time in preeclampsia patients, vasoconstriction was found to be accompanied by an increase in angiotensin type 2 receptors in genotype G/G in the AGTR2 gene that exacerbated the clinical course of the disease;

the prevalence of negative alleles and genotypes of polymorphic expressions of the NOS3 gene in patients with preeclampsia was shown for the first time to be associated with impaired cardiovascular and renal function due to an increased inflammatory process in the vascular wall;

a high correlation ($r = 0.85$) was found between the concentration of endothelial protein s-Flt-1 and placental growth factor (PLGF) and the morphological changes detected in the placental bed in pregnant women with preeclampsia because of the impaired process of pseudosclogogenesis;

Implementation of the research results. On the results of the development of new approaches to the prediction and early diagnosis of preeclampsia in pregnant women: New approaches to diagnosis, treatment, and prevention of Preeclampsia in pregnant women methodological recommendations on «New Approaches to diagnosis, treatment, and prevention of preeclampsia» were approved (Conclusion of the Ministry of Health H-p /362 of April 24, 2021). This methodological recommendation makes it possible to apply therapeutic and prophylactic measures to pregnant women with preeclampsia.

Approved methodical recommendations "Obstetric tactics and emergency care for preeclampsia and its complications" with the development of diagnostic methods and prevention of preeclampsia complications and emergency care (Conclusion of the Ministry of Health H-p / 363 of April 24, 2021). This methodological recommendation makes it possible to reduce the number of complications in pregnant women with preeclampsia and to determine the main role of AGTR1, AGTR2, and NO3 gene polymorphisms in the early diagnosis of preeclampsia;

The results of the study of the clinical, biochemical, genetic and instrumental characteristics of pregnant women with preeclampsia were implemented in maternity hospitals No. 1 and No. 2 of Samarkand, Kattakurgan and Ishtihon district medical associations (Health Ministry Certificate No. 08-09. / 9345 of July 31, 2021). The implementation of the study results helped to optimize the early diagnosis of preeclampsia, predict the course of the disease, prevent complications in a timely manner, and improve the quality of life of patients.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Agababyan L.R., Negmadjanov B.B., Makhmudova S.E., Xamraev X.X. Preeclampsia –a modern view to the problem, methods of prognosis and early diagnosis based on clinic-genetic predictors. // Annals of the Romanian society for cell biology vol 25 issue 1 2021 Pages 192-202. (SCOPUS).

2. Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Prognosis and early diagnosis of preeclampsia based on clinic-genetic and endothelial predictors // International journal of current research and review. 12.08.2020 Pages 71-75 (SCOPUS).

3. Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Early diagnosis of preeclampsia based on clinico-genetic and endotelial predictors. //Новый день в медицине №3 (35/1) 2021 стр 247-251

4. Агабабян Л.Р., Махмудова С.Э. Современные генетические методы прогнозирования преэклампсии. // Вестник врача, Самарканд. –2019. - № 2.- С. 129-132

5. Агабабян Л.Р., Негмаджанов Б.Б., Махмудова С.Э. Прогнозирование и особенности течение тяжелой преэклампсии в условиях пандемии COVID 19.// Проблемы биологии и медицины, №1.1 (126); 2021. – С. 17-20

6. Аюпова Ф.М. Хамраев Х.Х., Махмудова С.Э. Магний и его роль в развитии различных форм преэклампсии у беременных.// Биология ва тиббиёт муаммолари №3 (111) 2019 С. 210-214

7. Makhmudova S.E. Early diagnostic significance of the determination of placental growth factor and soluble FMS-like tyrosinkinase-1 as preeclampsia markers. // Новый день в медицине №4 (34); 2020. -С.253-258

8. Negmadjanov B.B., Makhmudova S.E., Xamraev X.X. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like Tyrosinekinase-1\placental growth factor ratio and polymorphism AGTR 1, AGTR2 for preeclampsia // American journal of medicine and medical sciences 10(11) 2020. Pages 852-857

II бўлим (II часть; Part II)

9. Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Respiratory Disease of newborns in women with preeclampsia. // The American journal of applied sciences Volume 2 august 30 2020, Pages 136-139

10. Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Comparison of placental pathology between severe preeclampsia and HELLP-syndrome // Journal of reproductive health and uro-nephrology research vol 1 issue 1 2020. Page 34-38

11. Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Significance of prognostic markers in the development of preeclampsia // LXX International correspondence scientific

and practical conference “International scientific review of the problems of prospects of modern science and education” May 20-21, 2020 Boston. USA. Page 84-88

12. Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Maternal diseases and risk of hypertensive disorders of pregnancy across gestational age groups // Journal of reproductive health and uro-nephrology research special issue 2.1 2021. Page 144-148

13. Makhmudova S.E. Influence of preeclampsia development markers on placental morphological changes // EPRA International journal of Multidisciplinary research. Volume 6 issue 8 August 2020 page-448-452

14. Negmadjanov B.B., Agababyan L.R., Makhmudova S.E. Features severe preeclampsia during the COVID-19 pandemic.// Научно-практический журнал «Медицинское образование сегодня» №3 (11) 2020 Киров. С174-181

15. Makhmudova S.E. Improvement of methods for predicting optimal markers of fetoplacental complex in pregnant women with preeclampsia // Биология ва тиббиёт муаммолари №1.1 (117) 2020 Материалы 74-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института – С.377-378

16. Negmadjanov B.B., Makhmudova S.E. PLGF\SFlt-1 concentration as early predictors preeclampsia in pregnancy during pandemic Covid-19 // The American journal of medical sciences and pharmateutical research Volume 2 august 30 2020. Pages 146-151

17. Абдуллаев Д.Н., Негмаджанов Б.Б., Махмудова С.Э. Респираторная патология новорожденных у больных с преэклампсией// International scientific and practical conference “Scientific ideas of young scientist” july 2020 Warsaw, Poland. Page 90-93

18. Агабабян Л.Р., Негмаджанов Б.Б., Махмудова С.Э. Современные подходы лечения синдрома болезненного мочевого пузыря /интерстициального цистита внутрипузырными инстилляциями у пациенток перенесших преэклампсию после применения катетера Фолея// Международная научно-практическая конференция «Лазеры в медицине и в биологии» С.103

19. Махмудова С.Э. Плацентарный фактор роста- ранний современный метод диагностики преэклампсии // Биология ва тиббиёт муаммолари №4.1 (105) 2018 Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине» С. 88-89

20. Махмудова С.Э. Молекулярно-генетические аспекты и роль ПФР в ранней диагностики преэклампсии // Научный журнал RE –Health выпуск 4 Андижан 2020 С. 51-54

21. Махмудова С.Э. Особенности течения тяжелой преэклампсии в условиях пандемии Covid 19// Journal of Cardiorespiratory research special issue 1 2020. С-33-36

22. Махмудова С.Э. Молекулярно генетические аспекты патогенеза клиники и профилактики преэклампсии // Биология ва тиббиёт муаммолари

№1.1 (108) 2019 Материалы 73-научно- практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины»– С.353

23. Махмудова С.Э. Новые подходы диагностики и тактики введения женщин с преэклампсией // Биология ва тиббиёт муаммолари №1.1 (108) 2019 Материалы 73-научно- практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины»– С.356

24. Махмудова С.Э., Хамраев Х.Х. Преэклампсия-современный взгляд на проблему методы прогнозирования и ранней диагностики // Биология ва тиббиёт муаммолари №1.1 (108) 2020 Сборник Международной научно-практической онлайн конференции «Фундаментальная наука в современной медицине» С-282

25. Негмаджанов Б.Б. Махмудова С.Э. Предикторы преэклампсии – ранее прогнозирование и диагностика// Международная онлайн конференция «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения» Ташкент. С.98-99

26. Негмаджанов Б.Б., Махмудова С.Э. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой ФМС-подобной тирозинкиназы -1 в качестве маркеров преэклампсии. // Journal of reproductive health and uro-nephrology research vol 2 issue 1 2020. Page 61-66

27. Негмаджанов Б.Б., Махмудова С.Э. Плацентарный фактор роста и sflt-1(фмс-подобная тирозинкиназа) как предиктор осложнений при гипертензивных расстройствах беременности // Journal of reproductive health and uro-nephrology research special issue 2.1 2021. – С. 68-74

28. Махмудова С.Э., Негмаджанов Б.Б. Преэклампсияни ташхислаш, даволаш ва профилактика қилишнинг янги усуллари //Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 24.04.21 №8 н-р/362

29. Махмудова С.Э., Негмаджанов Б.Б. Преэклампсия ва унинг асоратларида акушерлик тактика ва шошилиш ёрдам усуллари //Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 24.04.21 №8 н-р/363

30. Агабабян Л.Р., Махмудова С.Э., Мавлянова З.Ф. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции Республики Узбекистан № DGU 09025 Программа прогнозирования риска развития преэклампсии.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.



Отпечатано в типографии Самаркандского государственного медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.

Подписано в печать 29.11.2021 г. усл. печ. л. 3,66. Формат 60x84, ^{1/16}.

Тираж: 60 экз. Заказ № 255 / 29.11.2021

Тел/фах: 0(366)233-54-15 e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz

