

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЗАХИДОВА НОДИРА ЭРКИНОВНА

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ
ПРОГНОЗЛОВЧИ МУЛЬТИФАКТОРЛИ
АЛГОРИТМЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.20–Тиббий генетика

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Захидова Нодира Эркиновна

Преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозловчи
мультифакторли алгоритмларини ишлаб чиқиш..... 3

Захидова Нодира Эркиновна

Разработка прогностических мультифакторных алгоритмов
риска развития преэклампсии..... 23

Zakhidova Nodira Erkinovna

Development of predictive multifactorial algorithms
of risk of preeclampsia 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЗАХИДОВА НОДИРА ЭРКИНОВНА

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ
ПРОГНОЗЛОВЧИ МУЛЬТИФАКТОРЛИ
АЛГОРИТМЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.20–Тиббий генетика

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib382 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Хегай Татьяна Рудольфовна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Мухамедов Рустам Султанович тиббиёт фанлари доктори, профессор Каримова Феруза Джавдатовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	«Тиббий-генетика илмий маркази» Давлат федерал бюджет илмий корхонаси, Россия

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
Тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

З.С.Камалов

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

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда иқтисодий ривожланган мамлакатларнинг барчасида хомиладорлик асоратлари, жумладан преэклампсия ва эклампсия тобора ортиб бормоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, «...репродуктив саломатлик муаммоси бутун дунёдаги олимларнинг диққат марказида бўлиб келмоқда. Аёллар ўлимининг 10%ини преэклампсия ва у билан боғлиқ асоратлар ташкил қилмоқда».¹ Преэклампсик хомиладорлик гўдаклар ўлимига ҳам сабаб бўлмоқда, яъни «...муддатидан олдинги туғруқ бутун дунё бўйича перинатал ўлимнинг 900000 нафари преэклампсия билан боғлиқдир».² Преэклампсияда хомиладор аёллар ўлимининг юқорилиги ўз навбатида, унинг хавфини прогнозловчи мультифакторли алгоритмларни ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида хомиладорлик вақтида юзага келадиган асоратлар, жумладан преэклампсиянинг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари тақомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада преэклампсияни келиб чиқиши ва ривожланиш хавфининг фенотипик омилларини аниқлаш, турли популяцияларда преэклампсиянинг фенотипик ўзгаришларини аниқлаш, унинг аҳамиятли генотиплари ва номзод генлар аллел вариантларининг фенотипик кўринишлари билан ассоциациясини аниқлаш, касалликнинг мултипараметрли алгоритмларини ишлаб чиқиш илмий тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Преэклампсия ривожланиш хавфини эрта ташхислаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида хавф генларининг аллел ва генотипик вариантларини аниқлаш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини тақомиллаштириш, жумладан репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш»³ вазифалари

¹Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии, ВОЗ, 2014.

²Skjaerven R et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 2005;331:877

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияситўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

белгиланган. Бу борада жумладан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда преэклампсия ривожланиш хавфини генетик таххислаш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикаси янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони ва 2016 йил 2 ноябрдаги ПК-2650-сон «2016-2020 йилларда Ўзбекистонда она ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПК-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган ва тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда хомиладорликнинг ушбу асоратини келиб чиқиш сабабларининг бир қанча гипотезалари мавжуд. Улар орасида преэклампсияни ривожланишида кўпгина генетик ва муҳит омиллари иштирок этувчи мультиомилли касаллик сифатида қаралувчи назария энг долзарб ҳисобланади. Преэклампсиянинг ривожланишида генетик компонент энг етакчи роллардан бирини эгаллайди, лекин уни амалга ошириш эҳтимоли битта миждо қатор генетик ва эпигенетик омилларнинг бир-бирини тўлдиришига боғлиқ (Савельева Г.М. ва ҳаммуалифлар, 2015; Сидорова И.С. ва ҳаммуалифлар, 2015).

Эпидемиологик тадқиқотлар доимо жабр кўрган аёллар билан биринчи даражали қариндошликда преэклампсия хавфининг 2-3 барабар ортишини кўрсатади. Эҳтимол, наслдан наслга ўтишнинг комплекс модели эффектнинг кичик индивидуал қийматлари билан бўлган кўп сонли генларни ўз ичига олади. Швеция туғилиш регистридаги 700000 хомиладорликнинг тахлили она ва ота йўналишлари орқали мерос қилиб олинган генларнинг бир хил иштироки билан онанинг 0,35 (95% С.І. 0,33-0,36) генлари ва эмбрионал 0,20 (95% С.І. 0,11-0,24) генлар орқали ўтувчи преэклампсиянинг наслдан наслга ўтишини баҳолайди (Giguere Y., Charland M., Vujold E. 2010; Kenny L.C. Mccarthy F.P. 2015). Бу кузатувлар преэклампсиядан азиат чекувчи аёллар ва болаларда мойиллик генлари вариантларини идентификациялаш учун генетик тадқиқотлар муҳимлигини таъкидлайди.

Кўпгина тадқиқотчилар преэклампсия ривожланишини ҳисобга олиш вақтида аниқланувчи хавф омиллари орасида куйидагиларни ажратадилар: биринчи хомиладорлик, ингравидар оралиқнинг 10 йил ва ундан ортиқ бўлиши, онанинг анамнезида преэклампсия мавжудлиги, олдинги хомиладорликда гипертензив ўзгаришларнинг кузатилиши, ёши 35дан

ошганлиги, тана вазни индексининг ошганлиги ($>25 \text{ кг/м}^2$), ҳисобга олишда диастолик артериал босимнинг 80 мм сим. уст. дан ортиқ бўлиши, кўп сувлилик, инсулинга боғлиқ қандли диабет, буйрак касалликлари, гипертоник касаллик, анамнезида тромбофилия ва аутоиммун касалликлар ва антифосфолипид синдроми (Chappel S., Morgan L. 2006).

Ҳозирги вақтга келиб генларнинг 100дан ортиқ полиморф вариантларининг преэклампсиябилан ассоциациялари кўрсатилган (www.HuGENet.org). Шунини таъкидлаш лозимки, преэклампсиянинг молекуляр механизмларини аниқлашдаги баъзи муваффақиятларга қарамадан, турли тадқиқотчилар томонидан ушбу касалликка генетик мойилликни ўрганиш давомида олинган натижалар кўп ҳолларда алоҳида этник гуруҳлар учун қарама-қарши ҳисобланади. Баъзи муаллифлар бундай қарама-қаршилиқларнинг асосий сабаблари сифатида муайян популяциянинг демографик тарихи натижасида шаклланивчи турли популяцион танламалар ўртасида ПЭнинг ирсий компонентлари тузилишининг вариабеллиги деб ҳисоблайдилар (Хуснутдинова Э.К., Боринская С.А. 2002; Lokki AI, Klemetti M.M., Heino S. Laviuori H., 2011).

Шу муносабат билан аёллар хомиладорлиги асоратлари келиб чиқишини олдини олиш, преэклампсиянинг фено-генотипик кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш илмий ва амалий жиҳатидан долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотиининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДДС 15.2.1 «Хомиладорлик давридаги гипертензив ўзгаришлар прогнози ва профилактикаси усулларини ишлаб чиқиш» (2012-2016 йй.) ва InterPregGen №282540 Европа Иттифоқи Еттинчи Рамкали Дастури жамғармаси билан ҳамкорликда «Марказий Осиё ва Европа популяцияларида преэклампсияни генетик тадқиқоти» (2007-2013йй.) мавзусидаги лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозловчи мултифакторли алгоритмларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

преэклампсия ривожланиш хавфининг кўп кўрсаткичли фенотипик омилларини аниқлаш;

преэклампсия ривожланиш хавфининг кўп кўрсаткичли аҳамиятли генетик омилларини аниқлаш;

ўзбек популяциясида преэклампсиянинг фено-генотипик кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш;

ўзбек популяциясида преэклампсиянинг аҳамиятли генотиплари ва номзод генлар аллел вариантларининг фенотипик кўринишлари билан ассоциациясини аниқлаш;

преэклампсия ривожланиш хавфининг патогенетик асосланган мултипараметрли алгоритмларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида назоратда бўлган ўзбек миллатига мансуб преэклампсия ташхисли 100 нафар бемор ва 100 нафар соғлом хомиладор аёллар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби молекуляр-генетик тадқиқотлар учун, пешоб протеинурия даражасини аниқлаш учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда интеграцион таҳлил, умумклиник, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор преэклампсия ривожланишида иштирок этувчи (ACE, FLT1, MECOM) генларининг аллел вариантлари ва генотиплари учраши даражаси аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига хос аёлларда преэклампсия ривожланиши артериал босимни бошқарувчи (ACE) генининг rs4646994 полиморфизми билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек популяциясида преэклампсия келиб чиқиши эндотелиал ўзгаришларга олиб келувчи (FLT1) генининг rs1185049 полиморфизми билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор преэклампсия ривожланишида иштирок этувчи полиморфизмларининг ўзбек миллатига хос комбинациялари (rs1185049, rs4646994, rs7626980) аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

хомиладорликнинг гравидар олди босқичи ва эрта муддатларида преэклампсия ривожланишини прогнозлаш учун хавф генларининг аллел ва генотипик вариантлари аниқланган;

преэклампсия ривожланишини амалга оширувчи аҳамиятли генотипларнинг (rs1185049, rs4646994, rs7626980 полиморфизмлари) протеинурия, САБ ва ДАБ кўрсаткичлари билан ассоциатив боғлиқлиги аниқланган;

илк бор кўп омилли баҳолаш орқали преэклампсияни прогнозловчи юқори предиктив кўрсаткичга эга (AUC 0,93; хослик=88%; сезувчанлик=90%) математик модели ишлаб чиқилган.

преэклампсия ривожланиши гравидар олди ва гравидар босқичларини прогноз қилишнинг фено-генотипик алгоритмлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти преэклампсия ривожланишида иштирок

этувчи генотипларнинг миллатга хос комбинацияларини аниқлаш чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Ўзбек популяциясида преэклампсия ривожланишида иштирок этувчи rs1185049, rs4646994, rs7626980 хавф генлари полиморфизмларининг аллел вариантлари ва генотиплари учраши даражаси, уларнинг миллатга хос комбинациялари, кўп омилли баҳолаш орқали фенотипик ва генетик кўрсаткичлар комплексининг аниқланиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўзбек популяциясида преэклампсия ривожланишини амалга оширувчи аҳамиятли генотипларнинг (rs1185049, rs4646994, rs7626980 полиморфизмлари) протеинурия, САБ ва ДАБ кўрсаткичлари билан ассоциатив боғлиқлигини аниқланиши, преэклампсия ривожланиши гравидар олди ва гравидар босқичларини прогноз қилишнинг фено-генотипик алгоритмлари ишлаб чиқилганлиги ва тадбиқ этилганлиги касалликнинг ривожланишини олдини олиш, даволаш самарасини ошириш ҳамда аёлларни хомиладорликкача бўлган ва хомиладорлик даврида эрта соғломлаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозлаш ва эрта ташхислашнинг замонавий молекуляр-генетик усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозловчи мультифакторли алгоритмларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар InterPregGen Европа Иттифоқи Еттинчи Рамкали Дастури жамғармасининг 282540 рақамли «Марказий Осиё ва Европа популяцияларида преэклампсияни генетик тадқиқоти» мавзусидаги лойиҳасида қўлланилган, шунингдек Ноттингем университети ва Лидс университетининг (Буюк Британия) клиник бўлимлари амалиётларига жорий этилган (Ноттингем ва Лидс университетлари InterPregGen лойиҳаси координатори Linda Morgan ва дивизион директори профессор Р.М.Норкинларнинг 2019 йил 25 апрелдаги маълумотномалари). Жорий қилинган натижалар, яъни юқори статистик аҳамиятли генетик вариантларни умумий геном миқёсида аниқланиши преэклампсия скрининги ва уни пайдо бўлиш хавфини баҳолашга имконият яратган;

«Мультифакторли касалликлар ривожланиши хавф омилларининг мета-таҳлили» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 декабрдаги 8н-д/278-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма мультифакторли касалликлар ривожланиши хавф омиллари аниқлаш, ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозлаш ва эрта ташхислашнинг замонавий молекуляр-генетик усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Республика

ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Иммунология ва инсон геномикаси институти амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2019 йил 26 мартдаги 8н-з/40-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар преэклампсия ривожланишининг хавф гуруҳларини аниқлаш усулларини оптималлаштириш, ҳомиладорлик даврида гипертензив ўзгаришларнинг олдини олиш, касаллик асоратларини камайтириш ҳисобига оналар ўлими кўрсаткичларини пасайтириш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш билан тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имконият яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 102 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Преэклампсия ва унинг хавф омиллари тавсифи**» деб номланган биринчи бобида ҳомиладорлик давридаги гипертензив бузилишлар ва хусусан преэклампсия тўғрисида замонавий тасаввурлар таҳлил қилинган. Преэклампсия патогенезининг ривожланиши ва механизмларининг асосий назариялари келтирилган. Мазкур патологиянинг ривожланишидаги асосий хавф омиллари батафсил ёритилган ва преэклампсия ривожланишида генетик компонентнинг ўрнига алоҳида эътибор қаратилган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ҳамда қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида диссертация ишида фойдаланилган тадқиқотнинг статистик, клиник-

лаборатор ва генетик усуллари ёритилган, тадқиқот материали ёритилган ва тавсифланган, натижаларнинг статистик ишлови тақдим этилган.

Маълумотларни йиғиш Европа Иттифоқи Еттинчи Рамкали Дастури жамғармасининг “Марказий Осиё ва Европа популяцияларида преэклампсияни генетик ўрганиш” ҳамкорликдаги халқаро лойихаси, шунингдек АДДС 15.2.1 “Хомиладорлик давридаги гипертензив бузилишлар прогнози ва профилактикаси усуллари ишлаб чиқиш” амалий лойихаси доирасида амалга оширилган.

Биринчи босқичда 1469062 нафар мижоз текширилган, улардан ПЭ билан бўлган гуруҳ 565255 нафар хомиладор ва 903807 турли этник мансуб аёллар назорат гуруҳини ташкил қилган. Жами 100 та клиник-анамнестик хавф омиллари, шунингдек, ПЭ ривожланиши билан ассоциацияни аниқлаш учун 310 SNP текширилган.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида ўзбек миллатига мансуб 200 нафар одам текширилган, улардан ПЭ билан гуруҳ - 100 нафар, назорат гуруҳи – 100 нафар аёл меъёрда кечувчи хомиладорлик билан, иккала гуруҳ йиғиш шартининг паритетлигига риоя қилган ҳолда шакллантирилган. Ушбу танламада тизимли интеграцион таҳлил орқали танлаб олинган 6 та клиник-анамнестик хавф омиллари, шунингдек тизимли таҳлил натижалари бўйича ўз аҳамиятини сақлаб қолган 6 гендаги 7 локус ўрганилган.

Мазкур ўрганиш учун танлаб олинган ПЭ билан мижозлар учун киритиш мезонлари қуйидагилар бўлди:

- Илгари қон босими меъёрда бўлган хомиладор аёлда 20 ҳафталик хомиладорликдан сўнг ҳеч бўлмаса 2 маротаба гипертензиянинг кузатилиши (систолик қон босими 140 mm.hg ёки ундан баланд, диастолик қон босими 90 mm.hg ёки ундан баланд).
- Сийдик йўллари инфекцияси мавжуд бўлмаганда 24 соат давомида протеинурия 300 mg/дан ортиқ ёки 24 соат ичида 500 mg.

Назоратдаги хомиладор аёллар киритишнинг қуйидаги мезонларига мос келди:

- Преэклампсиянинг мавжуд эмаслиги
- Табiiй давр ичида юзага келган бир хомилали соғлом хомиладорлик.

Иккала гуруҳ мижозлари учун гуруҳдан чиқариш мезонлари қуйидагилар бўлди:

- Ўтказилган буйрак касалликлари
- Мазкур хомиладорликдаги хорионаденома
- Кўп хомилали хомиладорлик.

Барча аёллар киритиш мезонларига мос келди, уларга тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари тушунтирилди, улар ушбу тадқиқот учун ёзма кўнгилли хабардор розиликларини беришди.

Этно-генеалогик ва клиник маълумотларни йиғиш АваГ РИИАТМда кундалик шифохона ёзувларининг таҳлили ва сўров йўли билан амалга оширилди.

Генетик текширувлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтининг геном-хужайра технологиялари бўлимида ўтказилди. Геном ДНКсини ажратиш стандарт тузли усул билан ўтказилди. Генотиплаш усули qPCR (Stratagene M*3005p, Agilent Technologies, Germani; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия) усулларини қўллаш йўли билан ўтказилди.

Текширилаётган танламани генотиплаш учун ўтказилган тизимли интеграцион таҳлил натижасида қуйидаги алоҳида статистик аҳамиятга эга локуслар танлаб олинди:

Полиморфизм	Ген	Хром.	Минорли аллель
rs231775	CTLA4	2	G
rs7626980	MECOM	3	G
rs1799889	SERPINE	7	4G
rs268	LPL	8	G
rs1799963	F2	11	A
rs1185049	FLT1	13	G
rs4646994	ACE	17	del

Диссертациянинг «Презкламписия ривожланишида фенотипик ва генетик хавф омилларининг тизимли интеграцион таҳлили» деб номланган учинчи бобида ПЭ ривожланишининг хавф омилларининг тизимли интеграцион таҳлили тақдим этилган. Тизимли интеграцион таҳлил даллиларга асосланган тиббиётнинг усули ҳисобланиб, турли тадқиқотлар натижаларини нисбий баҳолаш, шунингдек умумлаштирувчи хулоса олиш мақсадида уларни интегрирлаш имконини беради. Тизимли таҳлилнинг шубҳасиз устунлигига тадқиқотнинг статистик қувватининг ортиш имконияти, таҳлил этилувчи омил самарасини баҳолашни аниқлиги имконияти киради.

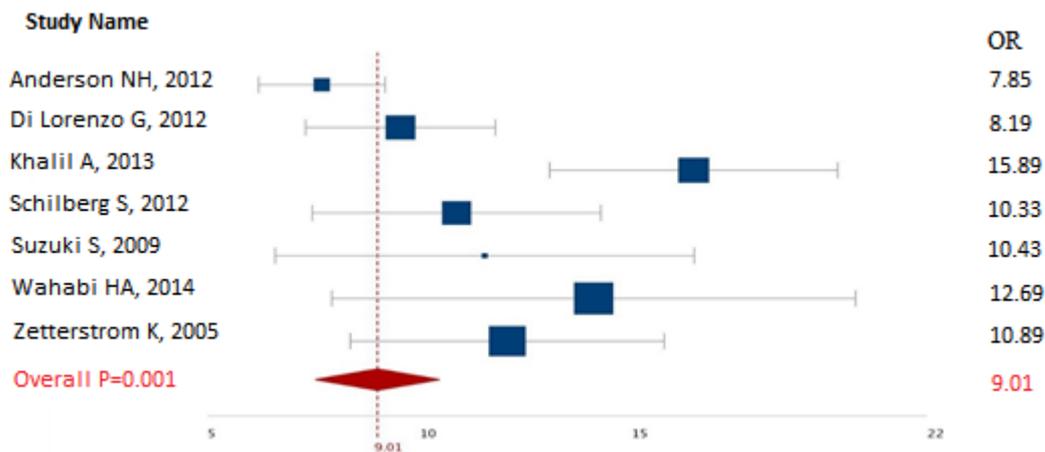
Ўтказилган таҳлил натижасида текширилганларнинг умумий сони 1342562 нафар киши бўлган 10 та тадқиқот ажратилган, уларнинг ярмини ретроспектив когорт тадқиқотлар, қолган ярмини проспектив когорт тадқиқотлар ташкил этди. Тақдим этилган давлатларнинг кўпчилиги (77,7%) Европа давлатларидан бўлган. Тадқиқотларнинг мутлоқ кўпчилиги ПЭнинг клиник таърифини МКБ-10 классификацияси бўйича қўллашган. Мижозларнинг ўртача сони 134 25620 (SD 245988,72) ни ташкил этди, бунда тадқиқот қилинганларнинг сони 681515 нафар шахс, минимал сони 2701 нафар одам бўлди.

10 та тадқиқотда кўриб чиқилган 27 та клиник-анамнестик омилдан 12 таси таҳлилга киритилди. Уларнинг ҳар бири ПЭ билан камида 2 маротаба ассоцирланган.

Тадқиқот дизайнида кутилганидек, ўтказилган тизимли интеграцион таҳлил натижасида ҳар бир хавф омили бўйича танламанинг гетерогенлиги жуда юқори бўлди (I^2 23,7%дан 99,7%гача). Энг кичик гетерогенлик онанинг ёши бўйича кузатилди ($I^2=23,7\%$).

ПЭ бўйича ирсият билан оғирлашган мижозларда энг юқори бирлашган OR 9.01 [7,62, 10,64] бўлган, бу мазкур патология ривожланишида ирсий

мойиллик гипотезасини тасдиқлайди. Мазкур белги бўйича гетерогенлик индекси кичик бўлди $I^2=23,7\%$.



1-расм. ПЭ бўйича ирсий мойиллик бўйича тадқиқотлар орасида OR (ДИ 95%) тақсимланиши

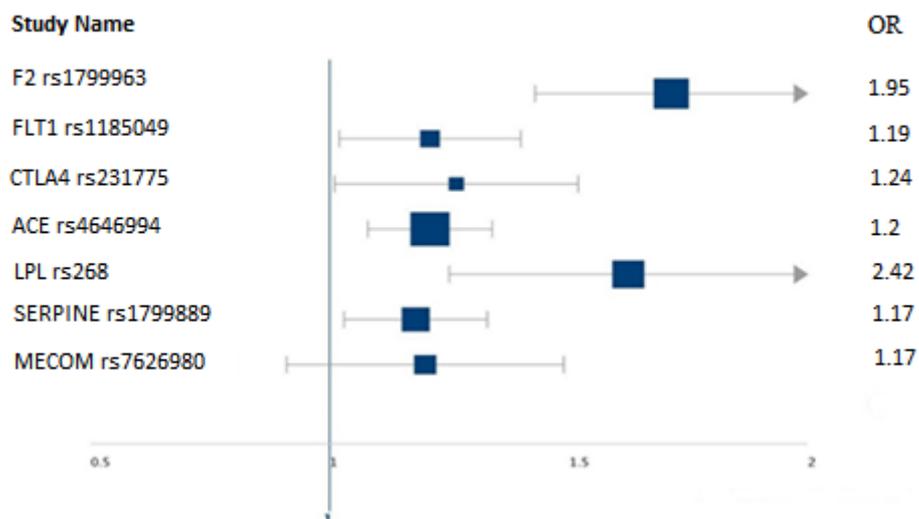
Бошидан ўтган преэклампсия аҳамияти бўйича иккинчи бўлди, бирлашган OR 8,38 ни ташкил қилди [7,07; 9,92]. Бунда мазкур белги бўйича танламанинг гетерогенлик индекси ПЭ ривожланиш ҳавф омили каби ирсий мойилликка қараганда юқори бўлди ($I^2=59,9\%$).

Бизнинг тадқиқотда аҳамияти бўйича учинчи ўринда сурункали АГ бўлди, мазкур ҳавф омили бўйича бирлашган OR 5,06 [3,95; 6,49] ни ташкил қилди.

Онанинг ёши ПЭ ривожланишининг ҳавф омиллари аҳамияти бўйича рўйхатда охириги бўлиб аниқланди, шунга қарамай ушбу омил ПЭ ривожланишида ҳавфли ҳисобланади. Юқорида таърифланган ҳавф омиллари бўйича натижаларнинг статистик ҳақиқийлиги юқори бўлди ($P < 0,001$). Қолган 6 та омил бўйича ПЭ ривожланиши билан ҳақиқий боғлиқлик аниқланмади.

2006-2016 йиллардаги 1000дан ортиқ тўлиқ матнли мақолаларни ўз ичига олган биз томондан ўтказилган ПЭ ривожланишининг клиник-анамнестик ҳавф омилларини тизимли интеграцион тадқиқотлари натижалари ҳам мазкур патология ривожланишида ирсий мойиллик гипотезасини тасдиқлади, бу шуни кўрсатдики, 100та ўрганилган ҳавф омилларидан энг кўп боғлиқликни ирсий белгилар, яъни имкониятлар нисбати энг юқори бўлган оғирлашган оилавий анамнез бўлди ва OR=9,01 [7,62, 10,64]ни ташкил қилди ҳамда бошдан ўтказилган преэклампсия билан бирлашган OR=8,38 [7,08, 9,92] бўлди.

Юқорида айтилганларга асосланиб, турли популяцияларда ПЭ ривожланишида иштирок этувчи алоҳида статистик аҳамиятга эга локусларни аниқлаш учун генетик тадқиқотларнинг тизимли интеграцион тахлили ўтказилди.



2-расм. ПЭ(P<0,001) билан ассоцирланган локуслар учун бирлашган ОРлар (95%ДИ)

Ўтказилган тадқиқот натижасида ПЭ билан аҳамиятли ассоцирланган 7 гендаги 7 полиморфизмлар аниқланди (2-расм). Қолган 12 локус бўйича ПЭ ривожланиши билан ҳақиқий боғлиқлик кузатилмади (2-расм). Аҳамиятли локуслар бўйича бирлашган ОРлар 1,17дан 2,42гача кузатилди. Тизимли таҳлил натижалари бўйича бирорта протектив локус аниқланмади.

Олинган натижалар таҳлили ПЭ билан патогенетик аҳамиятли генларнинг қуйидаги уюшмаларини кўрсатди. V Лейден омили сифатида ҳам машхур бўлган rs6025 преэклампсияда энг кўп ўрганилди, 40 та тадқиқот натижалари бўйича OR 1,94 (95% CI 1,56-2,45)ни ташкил қилди. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)нинг rs1801133 полиморфизми 45 та тадқиқотда қайд қилинган, бу бирлашган OR 1,06 (95% CI 0,97-1,16)га олиб келди. II коагуляция омили (протромбин сифатида ҳам машхур) генининг rs1799963 полиморфизми 30 та тадқиқотда ўрганилган ва таҳлил давомида бирлашган OR 1,95 (95% CI 1,43-2,66)ни ташкил қилди. Серпинли пептидаза (SERPINE1, шунингдек I типдаги плазминоген активатори ингибитори сифатида ҳам машхур) ингибиторидаги rs1799889 локуснинг метааналитик OR 1,17 (95% CI 1,03-1,33)га тенг бўлди.

Ангиотензин 1-алмаштириш ферменти (ACE)нинг rs4646994 полиморфизми преэклампсия ривожланишида ген-номзод сифатида кўп ўрганилган, 20 та тадқиқотда бирлашган OR 1,20 (95% CI 1,08-1,34)ни ташкил қилди. Ангиотензиннинг иккала полиморфизми rs699 ва rs4762 мос равишда 21 ва 5 тадқиқотларда ўрганилган. Тизимли таҳлил натижалари бўйича rs699 локус преэклампсия билан ҳақиқий боғлиқликни кўрсатмади, унинг бирлашган OR 1,23 (95% CI 0,98-1,54)ни ташкил қилди.

Шунингдек rs4762 полиморфизми преэклампсия ривожланишида аҳамиятсиз эканлиги аниқланди, бирлашган OR=1,25 (95% CI 0,67-2,30). Ренин-ангиотензин системасининг бошқа локуси II турдаги ангиотензин

рецептори (ATIR) rs5186 9 та тадқиқотда ўрганилган ва тахлил якунлари бўйича ПЭ билан аҳамиятли боғлиқлиги йўқлигини кўрсатди.

Азот-3 оксиди синтазаси (NOS3) генининг 3 та локуси ПЭ ривожланишида ген номзодлар сифатида тадқиқотларда бир неча бор кўрилди, лекин улардан бирортаси ҳам тахлил якунлари бўйича ўзининг статистик аҳамиятини сақлаб қолмади. интрон-4да 27 bp-VNTR полиморфизми 1,14 (95% CI 0,90-1,43)га тенг бўлган бирлашган OR тўплади, rs2070744 ва rs1799983 локуслар учун эса бирлашган OR мос равишда 1,08 (95% CI 0,95-1,23) ва 1,19 (95% CI 1,00-1,42)ни ташкил қилди.

Цитотоксик Т-лимфоцитар оқсил 4 (CTLA4) учун жавобгар rs231775 тўртта тадқиқотда ўрганилган. Тизимли тахлил мазкур локусни бирлашган OR=1,24 (95% CI 1,01-1,52)ли ПЭ билан уюшмасини аниқлади. Интерлейкин 10 (IL10) мета анализ (OR=0,91, 95% CI 0,74-1,12) якуни бўйича ПЭ билан боғлиқ бўлмаган. Альфа ўсмаси некрози (TNF-альфа) омилининг иккита локуси (rs1800629 ва rs1799724) ПЭ ривохланишида аҳамиятга эканлиги аниқланди, лекин тизимли тахлил натижаларида мазкур боғлиқлик тасдиқланмади (мос равишда OR=1,17, 95% CI 0,91-1,49 ва OR=0,66, 95% CI 0,33-1,31).

Липопропротеин липазаси (LPL) гени полиморфизмлари rs1800590 ва rs268 бир неча тадқиқотларда аҳамиятли бўлган, лекин фақат rs268 тахлил (OR=2,42, 95% CI 1,25-4,68)дан кейин преэклампсия билан уюшган бўлган. Аполипопротеин Е (APOE) генидаги комбинирланган rs429358 ва rs7412 полиморфизмлар (аллель E2) саккизта тадқиқотларда аниқланган, уларнинг бирлашган OR 0,86 (95% CI 0,66-1,13)ни ташкил қилди, шу вақтнинг ўзида мазкур геннинг rs4986791 локуси 3 маротаба ўрганилди. Тизимли тахлил натижалари бўйича уларнинг бирортаси ПЭ ривожланиши билан ассоцирланмаган.

TLR4 генининг rs4986790 полиморфизми тўртта тадқиқотда тақдим этилган, шу вақтда ушбу геннинг rs4986791 локуси 3 маротаба ўрганилган. Анализ натижасида уларнинг бирортаси ҳам ПЭ ривожланиши билан боғлиқ бўлмаган. Тизимли тахлил (OR 1,36 95% CI 0,64-2,91) статистик аҳамиятга эга боғлиқликни аниқламаган бўлса ҳам ўсишнинг эндотелиал фактори (VEGF)нинг rs3025039 полиморфизми бир неча тадқиқотчилар томонидан аҳамиятли деб топилган.

Fms-симон тирозинкиназа 1 FLT1 проангиоген омиллар, томирлар ўсиш омили (VEGF) ва плацента ўсиш омиллари(PIGF)ни боғловчи типрозинкиназанинг трансмембрана рецепторини кодлайди. Мазкур геннинг rs185049 полиморфизми иккита тадқиқотда ўрганилган бўлиб, тизимли тахлил натижасида унинг бирлашган OR 1,19 P=0,005 билан(95% CI 0,641,04)ни ташкил қилди.

MECOM генининг rs7626980 полиморфизми шунингдек иккита тадқиқотда қайд қилинган, уларнинг иккаласида ПЭ ривожланишига сабаб бўлишини кўрсатди. Тизимли тахлил натижасида унинг ҳаққонийлиги сақланиб қолди, унинг OR P=0,001 билан 1,17 (95% CI 0,91-1,49) ни ташкил қилди.

Диссертациянинг «Ўзбек популяциясида преэклампсияли аёлларнинг фено-генотипик тавсифи» деб номланган тўртинчи бобида ўзбек популяциясидаги преэклампсия билан аёлларнинг фено-генотипик хусусияти тақдим этилган.

Тадқиқотга ЎЗР ССВ “Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббий маркази” АЖда танлаб олинган 18 ёшдан 37 ёшгача бўлган ўзбек миллатига мансуб 200 аёл қирган. Ўрганилувчи шахслар 2 гуруҳга бўлинган: асосий гуруҳ преэклампсия билан (100 нафар) ва акушер-гинекологик анамнези оғирлашмаган ҳамда мазкур хомиладорликнинг физиологик кечиши билан соматик соғлом мижозлар гуруҳи (100 нафар). Иккала гуруҳ акушерлик анамнези ва паритетлик бўйича қиёсланувчи бўлган. Преэклампсия гестациянинг 20 ҳафтасидан кейин артериал гипертензия ($АБ > 140/90$ мм.сим.уст.) ва протеинурия ($0,3$ г/сут дан ортиқ) юзага келганда ташхисланган. Назорат гуруҳи гестациянинг барча босқичларида гипертензив бузилишларнинг йўқлиги билан характерланган.

Анамнез йиғишда ўтказилган тизимли таҳлил давомида энг катта ОР кўрсатган омилларни аниқлашга алоҳида урғу берилган.

Ўзбек миллатига хос аёлларнинг фенотипик тахлили преэклампсиялик гуруҳ назорат гуруҳидан ҳақиқий фарққилишини курсатди, шундай қилиб преэклампсия гуруҳидаги аёлларнинг ўртача ёши $M \pm m = 36,1 \pm 2,8$ ёшни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса $22,2 \pm 3,5$ ёш ($P < 0,01$)ни ташкил қилди. Аёлларнинг мутлақ кўп қисми хомиладорликни 12 ҳафтасигача назоратига олинган (77% преэклампсия гуруҳида ва 72% назорат гуруҳида). Тана вазни индекси иккала гуруҳ орасида ҳақиқий фарқ қилиб, биринчи гуруҳда $31,3 \pm 3,8$ кг/м² ни ташкил қилди, иккинчи гуруҳда эса $24,4 \pm 2,9$ кг/м²га тенг булди ($P < 0,001$).

Қизиги шундаки, дастлабки текширув давомида ўлчанган артериал қон босим даражасини солиштирганда, факат диастолик қон босми бўйича икки гуруҳ орасида ҳақиқик фарқ аниқланди. Шундай қилиб преэклампсия гуруҳида систолик артериал босимнинг ўртача даражаси $121,2 \pm 8,3$ мм.сим.уст. ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса $113,7 \pm 7,8$ мм.сим.уст. ни ташкил қилди ($P > 0,5$). Лекин назорат гуруҳида ДАБнинг ўртача кўрсаткичи $78,7 \pm 5,3$ мм.сим.уст. ни ташкил қилди, преэклампсия гуруҳида эса ҳақиқий фарқ қилиб $66,2 \pm 2,0$ мм.сим.уст ни ташкил қилди.

Иккала гуруҳдаги хомиладор аёлларнинг аксарияти болалик даврининг қизамиқ, қизилча, скарлатина, сувчечак каби юқумли касалликлари бошдан утказган, шунинг учун бу курсаткич бўйича гуруҳлар орасида ҳақиқий фарқ аниқланмади. Оилавий анамнезни ўрганиш натижасида гуруҳлар орасида ҳақиқий фарқ борлиги аниқланди. Шундай қилиб, преэклампсия билан гуруҳида мижозларнинг 10% сингилларида ПЭ кузатилган, назорат гуруҳида эса бундай ҳолатлар кузатилмади ($P < 0,05$). Шунингдек биринчи гуруҳдаги аёлларнинг оналарида хомиладорлик даврида аналогик ташхис бўлган, назорат гуруҳида эса аналогик ҳолатлар 2% ни ташкил қилди ($P < 0,001$). Қон-томир касалликлари бўйича анамнез биринчи гуруҳ аъзоларида иккинчи гуруҳга қараганда купрок учраган (мос равишда 66% и 27%, $P < 0,001$).

Купгина олимлар биринчи хомиладорликни преэклампсия хавф омили деб ҳисоблашади. Бизнинг текширувимизда иккала гуруҳ аёллари паритетга аҳамият берилган ҳолда танлаб олинган сабабли (иккала гуруҳда 72% аёллар биринчи хомиладорлиги булган), статистик аҳамиятли фарқни аниқлашга имкон булмади.

Хомиладорлик натижаларининг солиштирма таҳлили иккала гуруҳда аҳамиятли фарқни аниқлади, шундай қилиб преэклампсия гуруҳида хомиладорликнинг ўртача давомийлиги туғруқ жараёнида $35,2 \pm 1,3$ ҳафтани, назорат гуруҳида эса $39,1 \pm 1,1$ ҳафтани ташкил қилди ($P < 0,05$). Бу биринчи гуруҳ миждозларида туғруқ кўпроқ кесар кесиш йўли билан (73%) содир бўлгани сабабли булиши мумкин, иккинчи гуруҳда эса табиий туғруқ 61% ҳолатда ўтказилган ($OR=2, p < 0,001$).

САБ ва ДАБ даражаларидаги ҳақиқий фарқ (ҳар бири учун ($P < 0,001$) ва протеинурия ($P < 0,05$) қўйилган ташхисни тасдиқлади. ПЭ билан гуруҳдаги аёлларнинг ТВИ назорат гуруҳидагидан ҳақиқий фарқ қилмади ($P=0,56$).

Кейинги босқичда ПЭ билан гуруҳда ва назоратдаги хомиладорлар гуруҳида мета-анализ яқунлари бўйича энг кўп ҳақиқийлик даражасини кўрсатган локуслар бўйича генотиплаш ўтказилди. Ўрганилган 7 та полиморфизмдан Харди-Вайнберг мувозанатидан силжиш фақат назорат гуруҳида иккита полиморфизм rs231775 ($P=0,0004$) ва rs268 ($P=0,005$) бўйича, шунингдек ПЭ билан гуруҳда rs231775 ($P=0,004$) локуси бўйича кузатилган.

ПЭ билан гуруҳда ва назорат танламасида ўрганилган полиморфизмлар бўйича аллеллар ва генотиплаш частотаси таҳлили текширилувчи гуруҳларда ҳақиқий фарқ борлигини аниқлади.

Шундай қилиб, МЕСОМ генининг rs7626980 локуси бўйича аллеллар частотасининг тақсимланиши ПЭ билан гуруҳда А аллелининг устунлигини кўрсатди. А аллелининг нисбий ҳавфининг аҳамияти 1,77 ($P=0,007$)ни ташкил қилди, бу унинг ПЭ ривожланишидаги ҳавfli таъсирини кўрсатади, мазкур полиморфизмнинг G ($OR=0,56; P=0,007$) аллелини мазкур патология ривожланишининг протектив маркери сифатида кўриш мумкин.

Барча ўрганилган полиморфизмлар орасида ҳақиқийликнинг юқори даражасини FLT1 гени таркибидаги rs 1185049 локусининг аллель варианты кўрсатди. Шундай қилиб, ПЭ билан гуруҳда мутант G аллелининг учраш частотаси $\chi^2=9,36$ ва $OR=1,87$ ($P=0,002$) бўлганда 0,665ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса мазкур полиморфизм ҳақиқий камроқ учради – 0,515 $\chi^2=9,36$ ($P=0,002$). CTLA генининг rs231775 полиморфизми бўйича аллелларнинг тақсимланиш частотаси ПЭ билан ва назорат гуруҳи орасида ҳақиқий фарқлар борлигини кўрсатмади.

Шунингдек, биз томондан ПЭ билан аёлларда хомиладорлик физиологик кечган аёлларга нисбатан ангиотензин-1 айлантириш ферменти (ACE) генининг rs4646994 полиморфизмининг Del мутант аллелининг ($OR=1,53; P=0,03$) учраш частотасининг ҳақиқий ортиши аниқланди.

Биз томондан олинган маълумотларга кўра LPL генининг rs268, SERPINE генининг rs1799889 ва коагуляция F2 генининг rs1799963

полиморфизмларининг аллель частоталари статистик ҳақиқий фарқ қилмайди.

Маҳкамланган эффектнинг логистик регрессияси тахлили иккала ўрганилувчи гуруҳда аҳамиятли фарқ борлигини кўрсатди. ПЭ билан бўлган миждозлар ва назорат гуруҳидагилар орасида ўрганилган полиморфизмлар бўйича генотиплар частотасини солиштириш ПЭ ривожланишига сабаб бўлган бир қатор ҳавф вариантларини аниқлади.

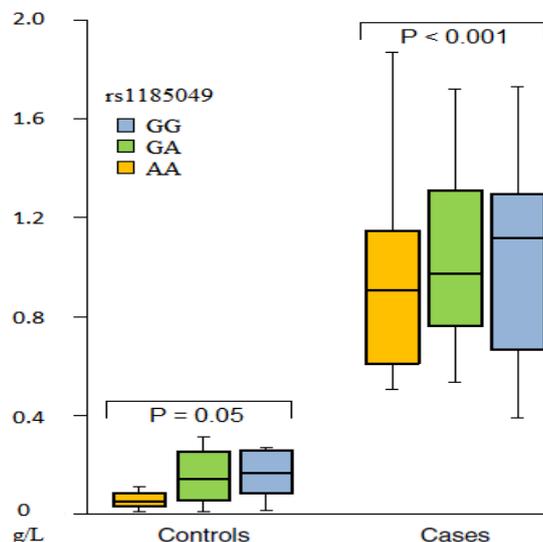
Fms-симон тирозинкиназа-1 (FLT1) генининг rs1185049 локуси олинган натижалар орасида энг кўп ҳақиқийликни кўрсатди. Шундай қилиб, генотипнинг ПЭ билан гуруҳида учраш частотаси 0,-45 ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса мазкур полиморфизм ҳақиқий камроқ учради-0,277 (P=0,001). Мазкур генотипнинг имкониятининг муносабати кўрсаткичи (OR) мета-аналитик кўрсаткичдан юқори бўлди ва 2,13 (P=0,001)ни ташкил қилди, бу эса мазкур генетик вариантнинг ПЭ ривожланишида хавфли деб кўриб чиқишга имкон беради. Шу вақтнинг ўзида А/А генотипи OR=0,41 (P=0,001) билан мазкур патологияга нисбатан протектив ҳисобланиши мумкин.

Шунингдек, MECOM генининг rs7626980 локуси бўйича ҳамҳақиқий аҳамиятли натижалар олинган, А/А генотипининг OR 3,27ни (P=0,002) ташкил қилди, G/G генотипининг OR эса 0,46 (CI 95% 0,25 -0,82, P=0,002)ни ташкил қилди, бу мета-аналитик маълумотларни тасдиқлайди ва А/А генотипини ҳавфли турга киритишга имкон беради, G/G генотипини эса преэклампсия ривожланишида протектив омилга киритиш мумкин.

Ангиотензин ўзгартириш ферменти (ACE) генининг rs4646994 полиморфизми мазкур танламада учинчи даражали аҳамиятга эга locus бўлиб ҳисобланди. Del/Del генотипи преэклампсия ривожланишида хавфли таъсир кўрсатди (OR=1,51, 95% CI 0,73 -3,13, P=0,03), Ins/Ins генотипини эса мазкур патология ривожланишида протектив деб ҳисоблаш мумкин (OR=0,49, 95% CI 0,26 -0,90, P=0,03). Rs231775, rs268, rs1799889, rs1799963 полиморфизмлари бўйича ҳақиқий генотипик бирлашмалар аниқланмади.

Тадқиқот давомида ПЭ ташхисини тавсифловчи белгиларнинг вариабеллигининг алоҳида аҳамиятга эга полиморфизмлар билан ассоциациясининг кўп факторли тахлили ўтказилди, шундай қилиб, ПЭ билан аёлларнинг танламасида FLT1 генининг rs1185049 маркери GG генотипини ташувчиларида АА генотипли аёлларга қараганда систолик (САБ) ва диастолик (ДАБ) босимнинг энг юқори даражалари кузатилди (F=4,01, p=0,048), шу вақтда назорат гуруҳидаги аёлларда САБ (F=5,16, p=0,017) ва ДАБ (F=6,56, p=0,038)нинг кўрсаткичлари билан мазкур полиморфизмнинг АА генотипининг қайтар ассоциацияси кузатилди. ПЭ билан гуруҳда САБнинг (F=9,41, p=0,009) юқори даражаси билан бошқа rs7626980 полиморфизмининг АА генотипи билан аасоцирланган. Бундан ташқари мазкур полиморфизм бўйича ҳам ПЭ билан (F=7,95, p=0,019) беморларда ҳам назорат гуруҳидагиларда (F=12,66, p=0,002) ҳам АА ва АG генотиплари билан индивидлар GG генотипи ташувчиларига қараганда ДАБнинг юқори даражаларига эга.

Бирфакторли таҳлил ўтказиш давомида ажратилган учинчи локус бўйича чизикли регрессия яқунлари бўйича иккита ўрганилган гуруҳларда D/D ($F=10,12$, $p=0,01$) генотиби мавжудлиги билан САБнинг даражасининг ҳақиқий боғлиқлиги аниқланди, бу вақтда назорат танламасида мазкур боғлиқлик ҳақиқий бўлмади ($F=2,01$, $p=0,079$).



3-расм. rs1185049 локус билан протеинурия даражасининг ассоциатив таҳлили

Преэклампсия ташхисини қўйишда аҳамиятга эга диагностик мезонлардан бири протеинурия ҳисобланади. Иш давомида иккала гуруҳда мазкур маркер даражасининг rs1185049 локусида мутант генетик вариантларнинг мавжудлиги билан ассоцирланиши ўрганилди (3-расм).

Чизикли регрессиянинг натижалари шуни кўрсатдики, ПЭ билан гуруҳда GG ва GA мутант генотипларининг мавжудлиги протеинурия даражасини ($T=6,49$; $P<0,001$) ҳақиқий оширади, GG-генотипли гуруҳда медиана 1,12 g/лни ташкил қилди, бу вақтда AA генотибида 0,89 g/лни ташкил қилди. Назорат танламасида протеинурия даражаси билан генотипларнинг ҳақиқий аҳамиятли ассоциацияси аниқланмади.

Диссертациянинг «Преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозловчи кўп кўрсаткичли алгоритм ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи бобида ПЭ прогнозининг математик мултипараметрли модели тузилган, унинг асосида ПЭ ривожланиш хавфининг прогностик мултивариантли алгоритми ишлаб чиқилган.

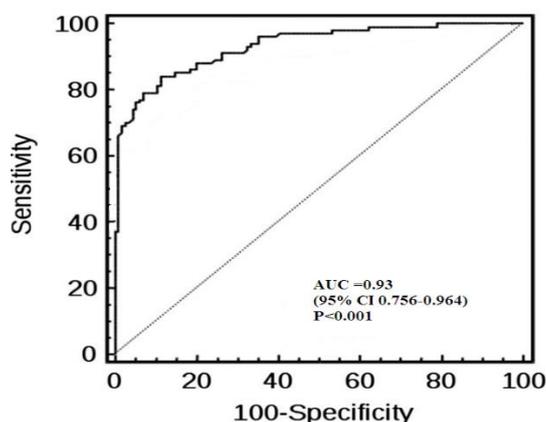
Преэклампсияни эрта аниқлаш алгоритмини тузиш учун биз томондан ўрганилган хавф омилларининг кўпфакторли таҳлили ўтказилди, бунда математик моделга бирфакторли таҳлил давомида энг кўп ҳақиқийликни кўрсатган алоҳида аҳамиятли анамнестик омиллар ва локуслар киритилди.

Ўтказилган таҳлил натижалари ПЭ ривожланиш прогнозида алоҳида олинган омиллар сезувчанлиги ва спецификлигининг турли даражаларини кўрсатди. Бунда ёш учун чегаравий кўрсаткич топилди (Cut off value > 36 ёш), бунда тузилган модел максимал ҳақиқий бўлган (эгрилик остидаги майдон $AUC=71\%$, $P<0,01$). Хомиладорликкача бўй-вазн кўрсаткичлари учун,

айниқса ТВИ учун хавфнинг прогностик омили сифатида ROC-тахлили ёрдамида бўсағавий кўрсаткич ҳисоблаб чиқилди. Бунда ТВИ>30,6 мазкур маркернинг спецификлиги 46% ва сезувчанлиги 80% бўлиши ПЭ ривожланишида статистик аҳамиятга эга бўлди (AUC=73,6%, P=0,01). аналогик тадқиқотлар хомиладорнинг биринчи мурожаати вақтида ДАБ кўрсаткичи учун ўтказилди, мазкур кўрсаткич назорат гуруҳига қараганда ПЭ билан гуруҳда ҳақиқий фарқни кўрсатди. Унинг учун чегаравий кўрсаткич 78 мм.сим.уст. (AUC=71%, P=0,03)ни ташкил қилди.

Алоҳида олинган анамнестик омилнинг спецификлиги ва сезувчанлиги оғирлашган оила анамнези (79,6% ва 86,1% нисб) ва ПЭ бўйича хусусий анамнездан (78,6% ва 74,2% нисб) ташқари кўпгина омиллар бўйича юқори бўлмаган. Сезувчанлик 62% ва спецификлик 78% бўлганда барча ўрганилган анамнестик омилларни ўз ичига олган прогнознинг умумий моделининг AUC 0,62ни ташкил қилди (95% CI 0,65-0,78), бу прогноз учун жуда паст ҳисобланади. Математик моделнинг прогностик аҳамиятини ошириш учун биз томондан мазкур моделга асосий генетик омиллар ҳиссасини баҳолаш ўтказилди. Таҳлил натижалари ПЭ ривожланишида прогностик маркер сифатида rs1184059 полиморфизмининг ҳавфли вариантини аниқлаш усули юқори спецификлик (78,1%) ва сезувчанлик (85,3%)ни кўрсатди. Rs4646994 ва rs7626980 полиморфизмлари учун таҳлил натижалари ҳам статистик ҳақиқийликни кўрсатди, лекин спецификлик ва сезувчанлик даражалари биринчи локусга қараганда паст бўлди ҳамда rs4646994 учун 58,2% ва 74,2%ни, rs7626980 учун 55,2% ва 60,2%ни ташкил қилди. Сезувчанлик 77,4% ва спецификлик 80% бўлганда ўз ичига барча полиморфизмларни олган прогнознинг умумий моделида AUC 0,72ни (95% CI 0,65-0,82) ташкил қилган, бу прогноз учун етарли ҳисобланади.

ПЭ прогнозининг финал математик моделига барча ўрганилган омиллар киритилди, булар: ПЭ бўйича оғирлашган анамнез (хусусий/оилавий), сурункали гипертензия, бошқа ЮҚТ касалликлари, хомиладорликкача ТВИ>30 бўлиши, ДАБ даражасининг 12 хафталиккача >80 мм.сим.уст бўлиши, шунингдек, rs4646994, rs7626980, rs1185049 полиморфизмлар бўйича мутант аллелларнинг мавжудлиги. ПЭ прогнозининг финал моделининг ROC-эгрилиги 4-расмда кўрсатилган.



4-расм. ПЭ прогнозининг финал мультипараметрли модели

Спецификлик 88%, сезувчанлик 90% ва $P < 0,001$ бўлганда мазкур моделнинг AUC 0,93 (CI 0,756-0,964)ни ташкил қилди, бу ПЭни эрта прогнозлаш учун юқори предиктив қийматини кўрсатади.

Олинган маълумотлар асосида хомиладорликнинг гравидаролди босқичи ва биринчи триместрини қамраб олувчи преэклампсиянинг эрта прогнози алгоритмлари ишлаб чиқилди. Предгравидар прогноз алгоритмига ПЭ бўйича оғирлашган анамнезни аниқлаш бўйича сўровнома кирган, уни 1 босқич сифатида дистанцион сўров йўли билан ўтказиш мумкин, ҳамда иккинчи босқич сифатида прогнознинг финал математик моделига кирган учта полиморфизмларни генотиплаш йўли билан хавфли аллель вариантларни аниқлаш кирган. Хавфли вариантлардан: rs1184059 (аллель G), rs4646994 (аллель Del), rs7626980 (аллель G)дан ҳеч бўлмаса биттасини аниқлаш хомиладорни юқори хавф гуруҳига киритиш ҳамда чуқур пухта текшириш ва режалаштирилаётган хомиладорликка тайёрлаш имконини беради.

Ишлаб чиқилган алгоритмлар ПЭнинг гравидар олди прогнози ва клиникагача бўлган диагностикаси учун қўллаш мумкин. Бу ПЭ ривожланиш бўйича хавф гуруҳини ажратиш ва хомиладорликкача ва хомиладорлик даврида хомиладорлик ва туғруқ натижаларини яхшилаш мақсадида аёлларни эрта соғломлаштириш имконини беради. Хомиладорлик даврида ПЭ прогнози алгоритмини эрта муддатларда (хомиладорликнинг 12 ҳафтасигача) қўллаш тавсия этилади, чунки юқори хавф гуруҳидагини аниқлаш хомиладорлик ва туғруқ натижаларини яхшилаш мақсадида аёлларни профилактика қилиш ва соғломлаштириш ишларини ўтказиш имконини беради. Мазкур алгоритмга кўпфакторли тахлил якунлари бўйича бўсаға кўрсаткичлари аниқланган хавфнинг аҳамиятли омиллари киритилган. Алгоритмнинг биринчи босқичи ПЭ бўйича анамнезни аниқлаш бўйича сўровномани тақдим этади; иккинчи босқич – аҳамиятли хавф омилларининг иккитадан кам бўлмаган миқдорини аниқлаш: ёши >36 ёш; сурункали гипертензия ёки бошқа ЮҚТ касалликлари; ДАБ 12 ҳафталиккача >80 мм.сим.уст га тенг бўлиши. Учинчи босқич билан прогнознинг финал математик моделига кирган 3 та аҳамиятли локус бўйича генотиплаш ўтказиш тавсия этилган. Хавфли вариантлардан: rs1184059 (аллель G), rs4646994 (аллель Del), rs7626980 (аллель G)дан ҳеч бўлмаса биттасини аниқлаш хомиладорни юқори хавф гуруҳига киритишга имкон беради, бу эса хомиладор аёлни бутун хомиладорлик даврида ихтисослаштирилган акушерлик-гинекология муассасида кузатишни талаб қилади.

ХУЛОСА

1. Тизимли интеграцион тахлил натижалари ўрганилган 100та хавф омилларидан қуйидаги ирсий белгилар: оғирлашган оилавий анамнез $OR=9,01$ [7,62, 10,64] ва бошдан ўтказган ПЭ бирлашган $OR=8,38$ [7,08, 9,92] преэклампсия билан энг кўп ўзаро боғлиқликни кўрсатди.

2. ПЭ ривожланишида алоҳида аҳамиятга эга 7 та полиморфизмлар генномзодларини мультипопуляцион кўпфакторли тахлили қуйидагиларни

аниқлади: F2 гени учун rs1799963 бирлашган OR=1,95 (P=0,003), SERPINE1 гени учун rs1799889 OR=1,17 (P=0,002), ACE гени учун rs4646994 бирлашган OR=1,20(P=0,004), CTLA4 гени учун rs2311775 бирлашган OR=1,24 (P=0,001), LPL гени учун rs268 OR=2,42 (P=0,001), FLT1 гени учун rs1185049 бирлашган OR=1,19 (P=0,005); MECOM гени учун rs7626980 бирлашган OR=1,17 (P=0,001)ни аниқлади.

3.Хомиладорликнинг кечиши ва натижаларининг солиштирма тахлили шуни кўрсатдики, ўзбек популяциясидаги бизнинг танламамизда ПЭ ривожланиши хавфининг фенотипик омиллари бўлиб хомиладорнинг ёши>36 бўлиши (OR=2,4, P=0,01), ортиқча тана вазни (OR=1,56 P=0,001), ЮҚТ касалликлари бўйича оғирлашган ирсият (OR=3,2, P=0,001), оилавий анамнезда ПЭ кузатилиши (OR=4,2, P=0,001), ДАБ хомиладорликнинг 12 хафталигигача >80 мм.сим.уст бўлиши (OR=3,4, P=0,028) ҳисобланди.

4.Ўзбек популяциясида ПЭ ривожланишининг генетик хавф омиллари қайд қилинди: MECOM генининг rs7626980 полиморфизми, А аллель (OR=1,77, P=0,007) ёки А/А генотиби (OR=3,27) (P=0,002) ва АG (OR=1,5, P=0,001); FLT-1 гени бўйича rs1185049, G аллели (OR=1,876, P=0,002) ёки GG генотиби (OR=2,13, P=0,001); ACE генининг rs4646994 полиморфизми – Del аллель (OR=1,53, P=0,03) ва Del/Del генотиби (OR=1,51, CI 0,73-3,13, P=0,03).

5.Бизнинг танламамиздаги ПЭ билан аёлларда қуйидаги генетик вариантларни билан артериал босим ва протеинурия даражаларининг ҳақиқий боғлиқлиги ўрнатилди: САБнинг юқори даражаси билан rs1185049 маркерининг GG генотиби (F=4,01; P=0,048), rs7626980 нинг GG генотиби (F=9,41; P=0,009), ACE генининг rs4646994 локуси бўйича D/D генотиби (F=10,12; P=0,01), ДАБнинг юқори даражаси билан rs7626980 маркерининг AA ва AG генотиплари (F=7,95; P=0,019) ва rs1185049 маркерининг GG генотиби (F=3,05; P=0,045) асоцирланган. Rs1185049 полиморфизмининг GG ва GАгенотипларини ташувчанлик протеинуриянинг юқори даражаси билан ҳақиқий боғлиқ: T=6,49 (P<0,001), GG генотиби ташувчиларининг орасида протеинурия кўрсаткичларининг медианаси 12 g/лни ташкил қилади.

6.Аҳамиятли клиник-анамнестик ва генетик хавф омилларини ҳисобга олувчи ПЭ эрта прогнозининг ишлаб чиқилган математик модели юқори предиктив қийматни кўрсатади: спецификлик 88%, сезувчанлик 90% бўлганда AUC=0,93 (0,756-0,964)(P<0,001).

7.Математик модел асосида ПЭ ривожланишининг гравидар олди ва гравидар алгоритмлари ишлаб чиқилди: а)прогнознинг гравидар олди алгоритмига ПЭ бўйича оғирлашган ирсий анамнезнинг мавжудлиги ва rs1185049 (G аллели), rs 4646994 (Del аллели), rs7626980 (A аллель) локусларнинг хавфли генетик вариантларни аниқлаш кирган; б)хомиладорликнинг биринчи триместри учун алгоритм ПЭ бўйича оғирлашган анамнез, ёш>36, сурункали гипертензиянинг мавжудлиги, ТВИ>30,6, ДАБ 12 хафталиккача 80 мм.сим.уст, шунингдек, генетик панель - rs1185049 локуснинг G аллели, rs 4646994 Del аллели, rs7626980 A аллелини ўз ичига олади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

ЗАХИДОВА НОДИРА ЭРКИНОВНА

**РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МУЛЬТИФАКТОРНЫХ
АЛГОРИТМОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.00.20 - Медицинская генетика

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.3.PhD/Tib382

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Хегай Татьяна Рудольфовна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Мухамедов Рустам Султанович**
доктор биологических наук, профессор
Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Россия**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 год.
(Протокол рассылки № _____ от _____ 2019 года).

Т.У.Арипова
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор, академик

З.С.Камалов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А.Исмаилова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы во всех экономически развитых странах значительно увеличилась частота осложнений беременности, в частности преэклампсии и эклампсии. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни пациентов и повышением смертности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, «...проблема репродуктивного здоровья находится в центре внимания ученых всего мира. 10% от всей материнской смертности составляет преэклампсия и связанные с ней осложнения»¹. Преэклампсическая беременность является также причиной перинатальной смертности, в частности «...преждевременные роды, обусловленные преэклампсией, связаны с 900000 перинатальных смертей по всему миру».² В свою очередь, высокая материнская смертность при преэклампсии обуславливает разработку мультифакторных алгоритмов, прогнозирующих риск ее развития.

В мировых масштабах придается особое значение научным исследованиям, направленным на улучшение методов ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений во время беременностей, в частности риска развития преэклампсии. В этом отношении происхождение преэклампсии у женщин, определение фено-генотипических факторов риска развития преэклампсии, определение изменений фено-генотипических показателей преэклампсии в разных популяциях, определение ассоциации значимых генотипов и аллельных вариантов генов кандидатов с фенотипическими признаками, разработка мультипараметрового алгоритма развития заболевания являются приоритетными направлениями научных исследований. Ранняя диагностика риска развития преэклампсии, определение генотипических вариантов и аллелей рискованных генов на основе молекулярно-генетических исследований и необходимые профилактические мероприятия являются актуальными проблемами стоящими перед специалистами в этой области.

В нашей стране реализуются расширенные программы, направленные на социальную защиту населения и улучшение системы Здравоохранения, в частности раннюю диагностику и профилактику обострений заболеваний встречающихся у женщин репродуктивного возраста. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. определены задачи по «...улучшению качества оказания социальных и медицинских услуг населению, формированию здорового образа жизни среди населения, реформированию системы здравоохранения, в первую очередь ее первичного звена, скорой и неотложной помощи, путем улучшения материально-технической базы медицинских учреждений, укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства»³.

¹Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии, ВОЗ, 2014.

²Skjaerven R et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. BMJ. 2005;331:877

³Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года “О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 годах”

В связи с этим особое значение приобретает задачи по поднятию на новый уровень качества медицинской помощи, в частности, разработка новых подходов к лечению и генетической диагностике риска развития преэклампсии у женщин репродуктивного возраста.

При реализации задач, указанных в Указе Президента УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016 -2020 гг.» и ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 -2021 годы», также изложенных и в других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности, может использоваться данная диссертационная работа.

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

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день существует множество гипотез возникновения данного заболевания. Среди них наиболее актуальной представляется теория, рассматривающая преэклампсию как мультифакториальное заболевание, в развитии которого участвует множество генетических и средовых факторов. Генетическая компонента в развитии преэклампсии играет одну из ведущих ролей, но вероятность его реализации у отдельной пациентки связана с сочетанием ряда генетических и эпигенетических факторов (Савельева Г.М. и соавт., 2015; Сидорова И.С. и соавт., 2015).

Эпидемиологические исследования постоянно показывают 2-3 кратное увеличение риска развития преэклампсии в первой степени родства с пострадавшими женщинами. Вероятно, комплексная модель наследования включает в себя множественные гены с маленькими индивидуальными величинами эффекта. Анализ 700000 беременностей из Шведского Регистра Рождаемости оценил наследуемость преэклампсии, передающуюся материнскими генами как 0.35 (95% С.И. 0.33-0.36) и эмбриональными генами как 0.20 (95% С.И. 0.11-0.24), с одинаковым участием генов, унаследованных по материнской и отцовской линии (Giguere Y., Charland M., Vujold E. 2010; Kenny L.C., McCarthy F.P. 2015). Это наблюдение подчеркивает важность генетических исследований для идентификации вариантов генов предрасположенности у женщин и детей, страдающих преэклампсией.

Среди факторов риска развития ПЭ, определяемых при взятии на учет, многие исследователи выделяют следующие: первая беременность, интрагравидарный промежуток 10 лет и более, наличие ПЭ в анамнезе у матери, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях, возраст старше 35 лет, увеличенный индекс массы тела (>25 кг/м²), диастолическое АД при взятии на учет выше 80 мм рт. ст., многоплодие, инсулинзависимый сахарный диабет, заболевания почек, гипертоническая

болезнь, тромбофилия в анамнезе и аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром (Chappel S., Morgan L. 2006).

К настоящему времени показаны ассоциации с ПЭ более 100 полиморфных вариантов генов (www.HuGENet.org). Несмотря на некоторые успехи в изучении молекулярных механизмов ПЭ, следует отметить, что результаты, полученные разными исследователями при изучении генетической предрасположенности к этому заболеванию, зачастую противоречивы для отдельных этнических групп. Некоторые авторы в качестве основной причины такого рода противоречий рассматривают вариабельность структуры наследственной компоненты ПЭ между различными популяционными выборками, формирующуюся в результате демографической истории конкретной популяции (Хуснутдинова Э.К., Боринская С.А. 2002; Lokki Al., Klemetti M.M., Heino S., Laviuori H., 2011).

В связи с этим профилактика осложнений беременности, определение изменений фено-генотипических показателей преэклампсии является актуальным с научной и практической точек зрения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения. Диссертационное исследование проводилось в рамках проектов АДДС 15.2.1 «Разработка методов прогноза и профилактики гипертензивных нарушений во время беременности» (2012 – 2016 гг.) согласно плану научных исследований Института иммунологии и геномики человека, а также совместного международного проекта «Генетическое изучение преэклампсии в Центрально-азиатских и Европейских популяциях» фонда Седьмой Рамочной Программы Европейского Союза.

Цель исследования разработка прогностических мультифакторных алгоритмов риска развития преэклампсии.

Задачи исследования:

изучить многопараметровые фенотипические факторы риска развития преэклампсии;

изучить многопараметровые значимые генетические факторы риска развития преэклампсии;

изучить изменения фено-генотипических показателей преэклампсии в узбекской популяции;

изучить ассоциации значимых генотипов и аллельных вариантов генов-кандидатов с фенотипическими данными преэклампсии в узбекской популяции;

разработать патогенетически обоснованные мультипараметровые алгоритмы риска развития преэклампсии.

Объект исследования 100 больных беременных женщин с диагнозом преэклампсия и 100 здоровых беременных женщин узбекской национальности, находящихся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии.

Предмет исследования составляет периферическая кровь и плазма для генетического анализа, моча для определения уровня протеинурии.

Методы исследования. Использовались методы системного интеграционного анализа, общеклинические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлена частота встречаемости аллельных вариантов и генотипов генов (ACE, FLT1, MECOM), участвующих в реализации преэклампсии;

впервые доказана ассоциация полиморфизма rs4646994 гена регулятора артериального давления (ACE) с развитием преэклампсии у женщин узбекской национальности;

впервые доказана ассоциация полиморфизма rs1185049 гена эндотелиальной дисфункции (FLT1) с развитием преэклампсии в узбекской популяции;

впервые выявлены специфичные для узбекской национальности комбинации полиморфизмов (rs1185049, rs4646994, rs7626980), участвующих в развитии преэклампсии.

Практические результаты исследования состоят из следующих:

выявлены аллельные и генотипические варианты рисков генов для прогноза развития преэклампсии на предгравидарном этапе и на ранних сроках беременности;

установлены ассоциативные связи значимых в развитии преэклампсии генотипов (полиморфизмы rs1185049, rs4646994, rs7626980) с показателями протеинурии, САД и ДАД;

впервые, путем многофакторной оценки, разработана математическая модель прогноза преэклампсии с высокой предиктивной ценностью (AUC 0,93; специфичность=88%, чувствительность=90%)

разработаны фено-генотипические алгоритмы прогнозирования развития преэклампсии на предгравидарном и гравидарном этапах.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом, методически правильным планированием исследований, достаточным числом больных, взаимодополняющими клиническими, лабораторными, иммунологическими, генетическими методами; данные обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в определении комбинаций генотипов, участвующих в развитии преэклампсии, специфичных для популяции, которые создадут основу для проведения глубоких исследований. Определение частоты встречаемости аллельных вариантов и генотипов полиморфизмов рисков генов rs1185049, rs4646994,

rs7626980, участвующих в развитии преэклампсии в узбекской популяции, их этноспецифических комбинаций, определение комплекса генетических и фенотипических показателей путем многофакторной оценки и их взаимосвязь обуславливает возможность открытия новых аспектов в патогенезе данного заболевания.

Практическое значение результатов исследования заключается в определении ассоциативной связи между генотипами, значимыми в развитии преэклампсии в узбекской популяции (полиморфизмы rs1185049, rs4646994, rs7626980), протеинурией, показателями САД и ДАД, разработке и внедрении фено-генотипического алгоритма прегравидарного и гравидарного прогноза преэклампсии, что позволит предотвратить развитие заболевания, улучшить эффективность лечения и раннего оздоровления женщин до и во время беременности.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по разработке современных молекулярно-генетических методов ранней диагностики и прогнозирования риска развития преэклампсии:

результаты исследований по разработке прогностических мультифакторных алгоритмов риска развития преэклампсии были использованы в проекте InterPregGen №282540 Седьмой Рамочной Программы Европейского Союза на тему: «Генетическое исследование преэклампсии в популяциях Центральной Азии и Европы», а также внедрены в практическую работу клинических отделов Ноттингемского Университета и Университета Лидса, Великобритания (информационное письмо координатора проекта InterPregGen Линды Морган и директора дивизиона Р.М.Норкинс от 25 апреля 2019г.) Внедренные результаты, в частности генетические варианты, показавшие высокую статистическую достоверность на уровне всего генома, позволили оценить риск развития преэклампсии и провести ее скрининг;

утверждено методическое пособие «Мета-анализ факторов риска развития мультифакториальных заболеваний» (заключение Министерства Здравоохранения 8н-д/278 от 26 декабря 2018 года). Данное пособие служит для прогнозирования течения болезни, своевременного назначения лечебных мероприятий, диагностики, определения факторов риска мультифакторных заболеваний;

научные результаты, полученные при разработке современных молекулярно-генетических методов ранней диагностики и прогнозирования риска развития преэклампсии внедрены в практическое здравоохранение, в частности, Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр акушерства и гинекологии, а также Институт иммунологии и геномики человека (заключение Министерства Здравоохранения 8н-з/40 от 26 марта 2019 года). Внедренные результаты исследования позволили оптимизировать методы выявления групп риска развития преэклампсии, предотвратить развитие гипертензивных нарушений во время беременности, снизить показатели материнской смертности путем

уменьшения осложнений заболевания, а также повысить качество оказания медицинской помощи за счет сокращения длительности стационарного лечения.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 14 научных работ, из них 9 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 7 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 102 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИЯ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Характеристика преэклампсии и ее факторов риска»** диссертации проанализированы современные представления о гипертензивных нарушениях во время беременности и в частности преэклампсии. Представлены основные теории развития и механизмы патогенеза преэклампсии. Подробно описаны основные факторы риска в развитии данной патологии, и особенное внимание отдано роли генетической компоненты в развитии преэклампсии.

Во второй главе **«Характеристика обследованного контингента и использованных методов исследования»** диссертации описаны статистические, клиничко-лабораторные и генетические методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Сбор материала осуществлялся в рамках совместного международного проекта «Генетическое изучение преэклампсии в Центрально-азиатских и Европейских популяциях» фонда Седьмой Рамочной Программы Европейского Союза; а также прикладного проекта АДСС 15.2.1.

«Разработка методов прогноза и профилактики гипертензивных нарушений во время беременности».

На первом этапе было исследовано 1469062 пациенток, из них группа с ПЭ составила 565255 беременных и группа контроля 903807 женщин различной этнической принадлежности. Всего было исследовано около 100 клиничко-анамнестических факторов риска, а также 310 SNP для выявления ассоциаций с развитием ПЭ.

На втором этапе исследования было обследовано 200 человек узбекской этнопринадлежности, из них группа с ПЭ - 100 человек, контрольная группа – 100 женщин с нормально протекающей беременностью, обе группы сформированы с соблюдением паритетности условий забора. На данной выборке было исследовано 6 клиничко-анамнестических фактора риска, отобранных в ходе системного интеграционного анализа, а также 7 локусов в 7 генах, которые сохранили свою значимость по итогам системного анализа.

Критериями включения для пациенток с ПЭ, отобранных для данного исследования были следующие:

- Гипертензия (систолическое кровяное давление 140 mm.Hg или более, диастолическое кровяное давление 90 mm.Hg или более), случившаяся хотя бы 2 раза после 20 недельной беременности у женщины, с ранее нормальным кровяным давлением.
- Протеинурия выше 300 mg/L в течение 24 часов, или 500 mg за 24 часа, в случае отсутствия инфекции мочевых путей.

Контрольные беременные женщины соответствовали следующим критериям включения:

- Отсутствие преэклампсии
- Одноплодная здоровая беременность, наступившая в естественном цикле.

Критериями исключения для пациенток обеих групп были следующие:

- Предыдущие почечные заболевания
- Хорионаденома в настоящей беременности
- Многоплодная беременность

Все женщины соответствовали критериям включения, им были объяснены цели и задачи исследования, на которые они давали письменное добровольное информированное согласие для участия в данном исследовании.

Сбор этно-генеалогических и клинических данных осуществлен путем опроса и анализа текущих больничных записей в РСНПМЦ АиГ.

Генетические исследования проводились в Отделе геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Выделение геномной ДНК проводилось стандартным солевым методом. Метод генотипирования был проведен с использованием метода qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия).

В результате проведенного системного интеграционного анализа для генотипирования исследуемой выборки были выбраны следующие, статистически наиболее значимые локусы.

Полиморфизм	Ген	Хром.	Минорная аллель
rs231775	CTLA4	2	G
rs7626980	MECOM	3	G
rs1799889	SERPINE	7	4G
rs268	LPL	8	G
rs1799963	F2	11	A
rs1185049	FLT1	13	G
rs4646994	ACE	17	del

В третьей главе «Системный интеграционный анализ фенотипических и генетических факторов риска развития преэклампсии» диссертации представлен системный интеграционный анализ факторов риска развития преэклампсии. Системный интеграционный анализ, являясь методом доказательной медицины позволяет провести относительную оценку результатов разных исследований, а также интегрировать их с целью получения обобщающего вывода. К несомненным преимуществам системного анализа также относятся возможность увеличения статистической мощности исследования, а следовательно, точности оценки эффекта анализируемого фактора.

В результате проведенного анализа были выделены 10 исследований с общим количеством обследованных 1342562 человека, половину из них составили ретроспективные когортные исследования, остальная половина – проспективные когортные исследования. Большинство из представленных стран (77.7%) были из Европы. Абсолютное большинство исследований использовали клиническое определение ПЭ по классификации МКБ-10. Среднее число пациентов составило 134 256,20 (SD 245 988,72), при этом максимальное число исследованных было 681 515 лиц, а минимальное количество 2 701 человек.

Из 27 клинико-анамнестических факторов, упомянутых в 10 исследованиях в анализ было включено 12. Каждый из них был ассоциирован с ПЭ более 2 раз.

В результате проведенного системного интеграционного анализа, как и ожидалось в дизайне исследования, гетерогенность выборки по каждому фактору риска была высокой (I^2 от 23,7% до 99,7%). Наименьшая гетерогенность отмечалась по возрасту матери ($I^2 = 23,7%$).

У пациенток с отягощенной наследственностью по ПЭ был самый высокий объединенный OR 9.01 [7.62, 10.64], что подтверждает гипотезу наследственной предрасположенности в развитии данной патологии. Индекс гетерогенности по данному признаку был незначительным $I^2=23,7%$.

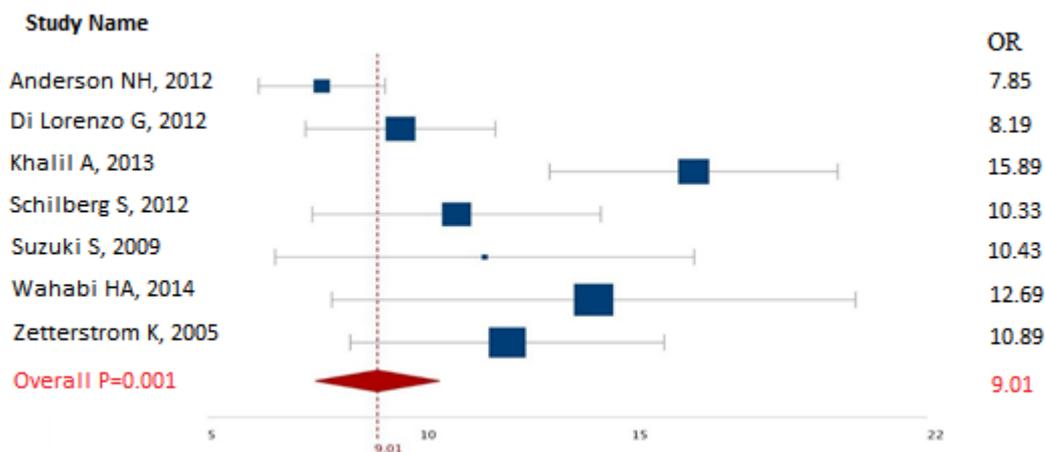


Рис.1. Распределение OR (ДИ 95%) среди исследований по наследственной отягощенности по ПЭ

Предшествующая преэклампсия была второй по значимости, объединенный OR составил 8.38 [7.08; 9.92]. При этом индекс гетерогенности выборки по данному признаку был выше, чем у наследственной предрасположенности, как фактора риска развития ПЭ ($I^2=59,9\%$).

На третьем месте по значимости в нашем исследовании оказалась хроническая АГ, объединенный OR по данному фактору риска составил 5.06 [3.95; 6.49].

Возраст матери оказался последним в списке по значимости из факторов риска развития ПЭ, объединенный OR был 1.09 [1.10, 1.30], что, тем не менее, допускает его считать рисковым в развитии ПЭ. Статистическая достоверность результатов по описанным выше факторам риска была высокой ($P<0,001$). По остальным 6 факторам не было выявлено достоверной связи с развитием ПЭ.

Результаты проведенного нами системного интеграционного исследования клиничко-анамнестических факторов риска развития ПЭ, охватывающее более 1000 полнотекстовых статей за период 2006-2016 гг. также подтвердили гипотезу наследственной предрасположенности в развитии данной патологии и показали, что из 100 изученных факторов риска наиболее сильную взаимосвязь с развитием данной патологии показали именно наследственные признаки, а именно отягощенный семейный анамнез, отношение шансов которого был самым высоким и составил $OR=9.01$ [7.62; 10.64] и предшествующая преэклампсия с объединенным $OR=8.38$ [7.08; 9.92].

Основываясь на вышесказанном, был проведен системный интеграционный анализ генетических исследований для выявления статистически наиболее значимых локусов, участвующих в развитии ПЭ в различных популяциях.

В результате проведенного исследования было выявлено 7 полиморфизмов в 7 генах, значимо ассоциированные с ПЭ (Рис.1). По остальным 12 локусам не было выявлено достоверной связи с развитием ПЭ (Рис.2). Объединенные OR по значимым локусам варьировало от 1,17 до 2,42. Ни одного протективного локуса по результатам анализа не было выявлено.

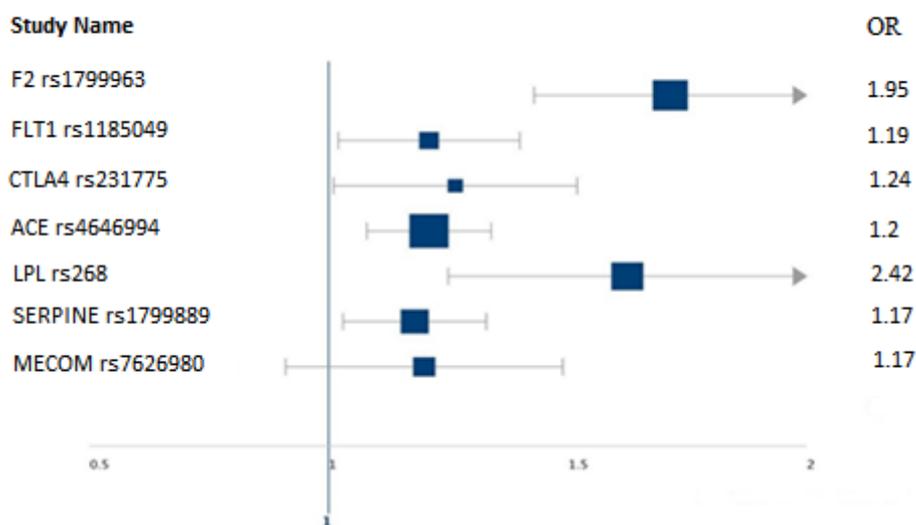


Рис 2.Объединенные OR (95%ДИ) для локусов ассоциированных с ПЭ (P<0,001)

Анализ полученных результатов показал следующие ассоциации патогенетически значимых генов с ПЭ. Полиморфизм rs6025, который также известен как фактор V Лейдена, был наиболее часто изучаемым при преэклампсии, причем по результатам 40 исследований объединенный OR составил 1,94 (95% CI 1,56-2,45). Полиморфизм rs1801133 метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), был зарегистрирован в 45 исследованиях, что привело к объединенному OR=1,06 (95% CI 0,97-1,16). Полиморфизм rs1799963 гена коагуляции фактора II (F2) (также известный как протромбин), был исследован в 30 исследованиях и набрал в ходе мета-анализа объединенный OR=1,95 (95% CI 1,43-2,66). Локус rs1799889 в ингибиторе серпиновой пептидазы (SERPINE1, также известный как ингибитор активатора плазминогена типа 1) получил объединенный OR равный 1,17 (95% CI 1,03-1,33).

Полиморфизм rs4646994 ангиотензин-1 превращающего фермента (ACE) часто изучался в качестве гена-кандидата в развитии преэклампсии, причем 20 исследований дали объединенный OR=1.20 (95% CI 1.08-1.34).

Оба полиморфизма ангиотензиногена (АГТ) rs699 и rs4762 изучались в 21 и 5 исследованиях соответственно. Локус rs699 не показал достоверную взаимосвязь с преэклампсией по результатам системного анализа, объединенный OR его составил 1,23 (95% CI 0,98-1,54).

Полиморфизм rs4762 также не оказался значимым в развитии ПЭ, объединенный OR=1,25 (95% CI 0,67-2,30). Другой локус ренин-ангиотензиновой системы, rs5186 рецептора ангиотензина II первого типа

(AT1R), был исследован в девяти исследованиях и не показал значимой взаимосвязи с ПЭ по итогам системного анализа.

Три локуса гена синтазы оксида азота-3 (NOS3) были неоднократно отмечены в исследованиях, как гены-кандидаты в развитии ПЭ, но ни один из них не сохранили свою статистическую значимость по результатам анализа. Полиморфизм 27 bp-VNTR в интроне-4 набрал объединенный OR равный 1.14 (95% CI 0.90–1.43), а для локусов rs2070744 и rs1799983 объединенный OR составил 1.08 (95% CI 0.95–1.23) и 1.19 (95% CI 1.00–1.42) соответственно.

Полиморфизм rs231775, ответственный за цитотоксический T-лимфоцитарный белок 4 (CTLA4) был изучен в четырех исследованиях. Системный анализ выявил ассоциацию данного локуса с ПЭ с объединенным OR=1,24 (95% CI 1.01-1.52). Полиморфизм rs1800896 интерлейкина 10 (IL-10) не был связан с ПЭ по итогам мета-анализа (OR=0,91, 95% CI 0,74-1,12). Два локуса фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) (rs1800629 и rs1799724) были отмечены значимыми в развитии ПЭ, но в результате системного анализа данная связь не подтвердилась (OR=1,17 95% CI 0,91-1,49 и OR=0.66 (95% CI 0.33–1.31) соответственно).

Полиморфизмы rs1800590 и rs268 гена липопротеиновой липазы (LPL) были значимыми в нескольких исследованиях, но только rs268 оставался ассоциированным с преэклампсией после системного анализа (OR=2,42, 95% CI 1.25-4.68). Комбинированные полиморфизмы rs429358 и rs7412 (Аллель E2) в гене аполипопротеина E (APOE) отмечались в восьми исследованиях, объединенный OR их составил 0,86 (95% CI 0,66-1,13).

Полиморфизм rs4986790 гена TLR4 был представлен в четырех исследованиях, в то время как локус rs4986791 данного гена исследовался трижды. По результатам анализа ни один из них не был ассоциирован с развитием ПЭ. Полиморфизм rs3025039 эндотелиального фактора роста (VEGF) был отмечен значимым несколькими исследователями, хотя системный анализ не выявил статистически значимой ассоциации (OR 1,36 95% CI 0,64-2,91).

Ген *fms*-подобной тирозинкиназы FLT1 кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы Flt-1, который связывает проангиогенные факторы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) и фактор роста плаценты (PIGF). Полиморфизм rs1185049 данного гена был исследован в 2 исследованиях, в результате системного анализа объединенный OR его составил 1.19(95% CI 1.04-1.4) с P=0.005.

Полиморфизм rs7626980 гена MECOM также был отмечен в 2-х исследованиях, причем в обоих из них показал причинность в развитии ПЭ. В результате анализа его достоверность сохранилась, OR его составил 1.17 (95% CI 0.91-1.49) с P=0.001.

В четвертой главе «Фено-генотипическая характеристика женщин с преэклампсией в узбекской популяции» диссертации представлена фено-генотипическая характеристика женщин с преэклампсией в узбекской популяции. В исследование вошли 200 женщин узбекской

этнопринадлежности, в возрасте от 18 до 37 лет, набранных в АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Акушерства и Гинекологии» МЗ РУз. Исследуемые лица были разделены на 2 группы: основная группа с преэклампсией (100 чел.) и группа соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности (100 чел.). Обе группы были сопоставимы по акушерскому анамнезу и паритетности. Преэклампсия диагностировалась при возникновении артериальной гипертензии ($AD \geq 140/90$ мм.рт.ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 недель гестации. Контрольная группа характеризовалась отсутствием гипертензивных расстройств на всех этапах гестации.

Особенный акцент при сборе анамнеза делался на выявлении факторов, которые показали наибольшие OR в ходе проведенного системного анализа.

Анализ фенотипических особенностей женщин узбекской этнопринадлежности показал достоверное отличие группы с преэклампсией от контрольной группы, так средний возраст пациенток с преэклампсией составил: в группе с преэклампсией – $M \pm m = 36,1 \pm 2,8$ лет, в контрольной группе – $22,2 \pm 3,5$ года ($P < 0,01$). Абсолютное большинство женщин были поставлены на учет до 12 недель беременности (77% в группе с преэклампсией и 72% - в контрольной группе; $P > 0,05$). Индекс массы тела в обеих группах также достоверно отличался, для беременных первой группы он составил $31,3 \pm 3,8$ кг/м², в то время как во второй группе он был равен $24,4 \pm 2,9$ кг/м² ($P < 0,001$).

Интересным был факт, что при сравнении уровня артериального давления у женщин обеих групп, измеренного при первичном осмотре была выявлена достоверная разница только по уровню диастолического давления. Так в группе с преэклампсией средний уровень систолического артериального давления составил $121,2 \pm 8,3$ мм.рт.ст, а в контрольной группе - $113,7 \pm 7,8$ мм.рт.ст. ($P > 0,05$). При этом, средний уровень ДАД в контрольной группе составил $66,2 \pm 2,0$ мм.рт.ст, в то время как в первой группе он достоверно отличался и составил $78,7 \pm 5,3$ мм.рт.ст.

Абсолютное большинство беременных женщин обеих групп в анамнезе переносили такие детские инфекционные заболевания, как корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа, соответственно достоверной разницы по данному фактору не было выявлено. Изучение семейного анамнеза в обеих группах выявило достоверные различия в двух исследуемых группах. Так у 10% сестер пациенток наблюдалась ПЭ, в то время как в контрольной группе таковых не было ($P < 0,05$). Также у матерей 17% женщин первой группы был аналогичный диагноз во время беременности, тогда как в контрольной группе аналогичных случаев было 2% ($P < 0,001$). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям чаще встречалась у беременных первой группы, чем у второй (соответственно 66% и 27%, $P < 0,001$).

Многие ученые считают первобеременность фенотипическим фактором

риска в развитии ПЭ. Учитывая, что в нашем исследовании обе группы были набраны с учетом паритетности количества родов (72% женщин обеих групп были первобеременными), выявить статистически достоверную разницу по данному фактору в исследуемых группах не было возможности.

Сравнительный анализ исходов беременности показал достоверные отличия в двух исследуемых группах, так средний срок гестации при родоразрешении в группе с ПЭ составил – 35,2±1,3 недель, в то время как в контрольной группе – 39,1±1,1 недель ($P < 0,05$). Это обусловлено тем, что пациентки первой группы чаще родоразрешались по показаниям путем КС – 73%, тогда как в контрольной группе большинство женщин рожали в установленный срок естественным способом 61% случаев ($OR = 2$; $P < 0,001$).

Достоверные отличия в уровне САД и ДАД ($P < 0,001$ для каждого) и протеинурии ($P < 0,05$) подтвердили поставленный диагноз. Разница в ИМТ беременных в группе с ПЭ не отличалась достоверно от контрольной группы ($P = 0,56$).

Следующим этапом было проведено генотипирование группы с преэклампсией и группы контрольно-беременных женщин по тем локусам, которые показали наибольшую степень достоверности по итогам мета-анализа. Из 7 изученных полиморфизмов отклонение от равновесия Харди-Вайнберга наблюдалось только в контрольной группе по двум полиморфизмам: rs231775 ($P = 0,0004$) и rs268 ($P = 0,005$), а также в группе с ПЭ по локусу rs231775 ($P = 0,004$).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по изученным полиморфизмам в группе с ПЭ и в контрольной выборке выявил наличие достоверных различий в исследуемых группах.

Так по локусу rs7626980 гена MECOM распределение частот аллелей показало доминирование аллели А в группе с ПЭ. Значение относительного риска аллеля А составила 1,77 ($P = 0,007$), что показывает ее рискованный эффект в развитии ПЭ, в то время как аллель G ($OR = 0,56$; $P = 0,007$) данного полиморфизма можно рассматривать как протективный маркер в развитии данной патологии.

Наибольшая степень достоверности среди всех изученных полиморфизмов показали аллельный вариант локуса rs1185049 в структуре гена FLT1. Так частота встречаемости в группе с ПЭ мутантного аллеля G составила 0,665 при $\chi^2 = 9,36$ и $OR = 1,87$ ($P = 0,002$), когда в контрольной группе данный полиморфизм встречался достоверно реже – 0,515 ($\chi^2 = 9,36$, $P = 0,002$).

Распределение частот аллелей по полиморфизму rs231775 гена CTLA4 не показало наличие достоверных различий среди группы с ПЭ и контрольной группой.

Нами также было выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости мутантного аллеля Del полиморфизма rs4646994 гена ангиотензин-1 превращающего фермента (ACE) ($OR = 1,53$; $P = 0,03$) у женщин с ПЭ по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности.

Согласно полученным нами данным аллельные частоты полиморфизмов rs268 гена LPL, rs1799889 гена SEPRINE и rs1799963 гена коагуляции F2 статистически достоверно не отличаются.

Анализ логистической регрессии фиксированных эффектов, показал значимые различия в двух исследуемых группах. Сравнение частот генотипов по изученным полиморфизмам между пациентками с ПЭ и контрольной группой выявило ряд рисковых вариантов, причинных в развитии ПЭ.

Наибольшую достоверность среди полученных результатов показал локус rs1185049 гена fms-подобной тирозинкиназы-1 (FLT1). Так частота встречаемости в группе с ПЭ генотипа G/G составила 0,45, когда в контрольной группе данный полиморфизм встречался достоверно реже - 0,277 (P=0,001). Показатель отношения шансов данного генотипа (OR) оказался выше системно-аналитического и составил 2,13 (P=0,001), что позволяет рассматривать данный генетический вариант рисковым в развитии ПЭ. В то же время генотип A/A с OR=0.41 (P=0.001) может считаться протективным в отношении данной патологии.

Достоверно значимые результаты были получены также по локусу rs7626980 гена MECOM, так OR генотипа A/A составил 3,27 (P=0,002), а генотипа G/G OR=0.46 (CI 95% 0.25–0.82, P=0.002), что подтверждает мета-аналитические данные и позволяет отнести генотип A/A к рисковому, а генотип G/G к протективному фактору в развитии преэклампсии.

Третьим по значимости локусом в развитии ПЭ в данной выборке оказался полиморфизм rs4646994 гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Генотип Del/Del показал рисковый эффект в развитии преэклампсии (OR=1.51, 95% CI 0.73–3.13, P=0.03), тогда как генотип Ins/Ins можно считать протективным в развитии данной патологии (OR=0.49, 95% CI 0.26 – 0.90, P=0.03). Достоверных генотипических ассоциаций по полиморфизмам rs231775, rs268, rs1799889, rs1799963 не было выявлено.

В ходе исследования был произведен многофакторный анализ ассоциации вариабельности признаков характеризующих диагноз ПЭ с наиболее значимыми полиморфизмами. Так, в выборке женщин с ПЭ более высокий уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) наблюдался у носителей генотипа GG маркера rs1185049 гена FLT1 по сравнению с женщинами с генотипом AA (F=4,01; p=0,048), в то время как у контрольной группы женщин наблюдалась обратная ассоциация генотипа AA данного полиморфизма с уровнем САД (F=5,16; p=0,017) и ДАД (F=6,56; p=0,038). С генотипом AA другого полиморфизма rs7626980 был ассоциирован повышенный уровень САД в группе с ПЭ (F=9,41; p=0,009). Кроме того, по данному полиморфизму как у больных ПЭ (F=7,95; p=0,019), так и в контрольной группе (F=12,66; p=0,002) индивиды с генотипами AA и AG имели повышенный уровень ДАД по сравнению с носителями генотипа GG.

По третьему локусу, выделенному в ходе однофакторного анализа, по итогам линейной регрессии в двух исследованных группах была выявлена

достоверная связь уровня САД с наличием генотипа D/D ($F=10,12$; $p=0,01$), в то время как в контрольной выборке данная связь была не достоверной ($F=2,01$; $p=0,079$).

Вторым не менее важным диагностическим критерием для постановки диагноза преэклампсии является протеинурия. В ходе работы была исследована ассоциация уровня данного маркера с наличием мутантных генетических вариантов локуса rs1185049 в обеих группах (рис.3).

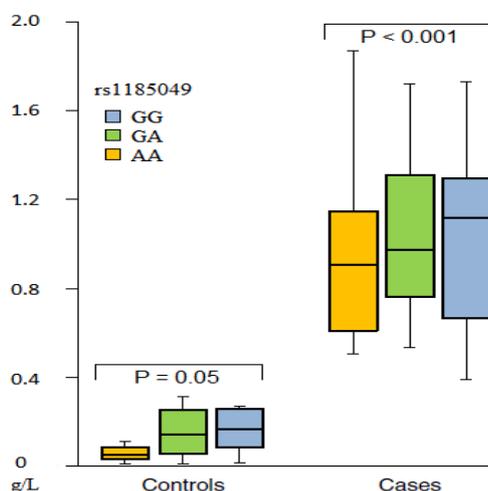


Рис.3. Ассоциативный анализ уровня протеинурии с локусом rs1185049

Результаты линейной регрессии показали, что в группе с ПЭ наличие мутантных генотипов GG и GA достоверно повышают уровень протеинурии ($T=6.49$; $P<0.001$), медиана в группе с GG-генотипом составила 1,12 g/L, в то время как у генотипа AA она составила 0,89 g/L. В контрольной выборке достоверно значимой ассоциации генотипов с уровнем протеинурии не было выявлено.

В пятой главе «**Разработка прогностического мультипараметрового алгоритма риска развития преэклампсии**» диссертации была построена математическая мультипараметровая модель прогноза ПЭ, на основании которой был разработан прогностический мультивариантный алгоритм риска развития ПЭ.

Для построения алгоритма раннего прогнозирования преэклампсии нами был произведен многофакторный анализ исследованных факторов риска с включением в математическую модель наиболее значимых анамнестических факторов и локусов, показавших наибольшую достоверность в ходе однофакторного анализа.

Результаты проведенного анализа показали различную степень специфичности и чувствительности отдельных взятых факторов в прогнозе развития ПЭ.

При этом для возраста был найден порог отсечки (Cut off value > 36 лет), при которой созданная модель была максимально достоверной (площадь под кривой $AUC=71\%$, $P<0.01$). Для рост-весовых показателей до беременности, а именно для ИМТ, как прогностического фактора риска также было

рассчитано пороговое значение при помощи ROC-анализа. При этом ИМТ > 30.6 была статистически значимой (AUC=72,6%, P=0.01) в развитии ПЭ при специфичности данного маркера 46% и чувствительности 80%. Аналогичное исследование было проведено для ДАД при первом визите беременной – показатель, который показал достоверное отличие в группе с ПЭ от контрольной группы. Порог отсечки для него составил 75 мм.рт.ст (AUC=71%, P=0.03), при специфичности 69% и чувствительности 74%.

Специфичность и чувствительность отдельно взятого анамнестического фактора была не высокой для большинства факторов, кроме отягощенного семейного (79,6% и 86,1% соот.) и собственного анамнеза по ПЭ (78,6% и 74,2% соот.). В общей модели прогноза, включающей все исследованные анамнестические факторы AUC составила 0,62 (95% CI 0,65-0,78), при чувствительности 62% и специфичности 78%, что является достаточно низкой для прогноза. Для повышения прогностической значимости математической модели, нами была проведена оценка вклада основных генетических факторов в данную модель. Результаты анализа показали высокую специфичность (78.1%) и чувствительность (85.3%) метода определения рискованного варианта полиморфизма rs1184059 как прогностического маркера в развитии ПЭ. Результаты анализа для полиморфизмов rs4646994 и rs7626980 также показали статистическую достоверность, но уровни специфичности и чувствительности были ниже чем у первого локуса и составили 58.2% и 74.2% для rs4646994, и 55.2% и 60.2% для rs7626980. В общей модели прогноза, включающей все полиморфизмы AUC составила 0,72 (95% CI 0,65-0,82), при чувствительности 77,4% и специфичности 80%, что является достаточной для прогноза.

В финальную математическую модель прогноза ПЭ были включены все исследованные факторы, а именно: отягощенный анамнез по ПЭ (собственный/семейный), хроническая гипертензия, другие ССЗ заболевания, ИМТ до беременности >30, возраст старше 26 лет, уровень ДАД в сроке до 12 недель > 80мм.рт.ст, а также наличие мутантной аллели по полиморфизмам rs4646994, rs7626980, rs1185049. ROC-кривая финальной модели прогноза ПЭ представлена на рис.4.

AUC данной модели составила 0.93 (CI 0,756-0,964), при специфичности 88%, чувствительности 90% и P<0.001 что показывает высокую предиктивную ценность ее для раннего прогнозирования ПЭ.

На основании полученных данных были разработаны алгоритмы раннего прогноза преэклампсии, охватывающие как предгравидарный этап, так и первый триместр беременности.

В алгоритм предгравидарного прогноза вошел опросник по выявлению отягощенного анамнеза по ПЭ, который можно провести путем дистанционного опроса, как первый этап, и выявление рискованных аллельных вариантов путем генотипирования трех полиморфизмов, вошедшим в финальную математическую модель прогноза как второй этап. Выявление хотя бы одного из рискованных вариантов: rs1184059 (аллель G), rs4646994 (аллель Del), rs7626980 (аллель G), позволяет отнести беременную к группе

высокого риска и требует более детального обследования и подготовки к планируемой беременности.

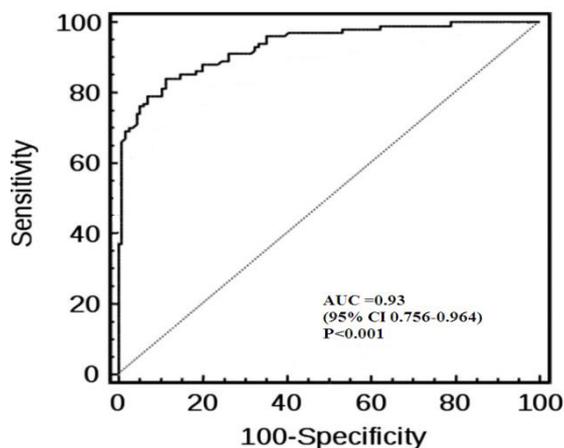


Рис.4. Финальная мультипараметровая модель прогноза ПЭ

Алгоритм прогноза ПЭ во время беременности рекомендуется использовать на ранних сроках (до 12 недели беременности), так как раннее выявление групп высокого риска позволит провести профилактику и оздоровление женщин с целью улучшения исхода беременности и родов. В данный алгоритм были включены значимые факторы риска, пороговые значения которых были определены по итогам многофакторного анализа. Первый этап алгоритма представляет опросник по выявлению анамнеза по ПЭ; второй этап – выявление не менее двух из следующих значимых факторов риска: возраст ≥ 36 лет; наличие хронической гипертензии или других ССЗ; ИМТ $\geq 30,6$; ДАД до 12 нед ≥ 80 мм.рт.ст. Третьим этапом рекомендовано проведение генотипирования по 3 значимым локусам, вошедшим в финальную математическую модель прогноза. Выявление хотя бы одной из рискованных аллелей: rs1184059 (аллель G), rs4646994 (аллель Del), rs7626980 (аллель G), позволяет отнести беременную к группе высокого риска, что требует наблюдения ее на протяжении всей беременности в специализированном акушерско-гинекологическом учреждении.

Разработанные алгоритмы могут быть использованы для предгравидарного прогнозирования и доклинической диагностики ПЭ. Это позволит выделить группы риска развития ПЭ и провести раннее оздоровление женщин до и во время беременности с целью улучшения исхода беременности и родов.

ВЫВОДЫ

1. Результаты системного интеграционного исследования показали, что из 100 изученных факторов риска наиболее сильную взаимосвязь с развитием преэклампсии показали наследственные признаки: отягощенный семейный

анамнез OR=9.01 [7.62, 10.64] и предшествующая ПЭ с объединенным OR=8.38 [7.08, 9.92].

2. Мультипопуляционный многофакторный анализ генов-кандидатов выявил 7 наиболее значимых полиморфизмов в развитии ПЭ: для гена F2, rs1799963 объединенный OR=1,95 (P=0,003), для гена SERPINE1, rs1799889 имел OR=1,17 (P=0,002), для гена ACE, rs4646994 объединенный OR=1.20 (, P=0,004), ген CTLA4 rs231775 объединенный OR=1,24 (P=0,001), гена LPL, rs268 OR=2,42 (P=0,001); ген FLT-1, rs1185049 объединенный OR=1.19 (P=0.005); ген MECOM, rs7626980 объединенный OR=1.17 (P=0.001).

3. Сравнительный анализ течения и исходов беременности показал, что фенотипическими факторами риска развития ПЭ в нашей выборке узбекской популяции являются возраст беременной ≥ 36 лет (OR=2,4, P=0.01), избыточная масса тела (OR=1,56, P<0.001), отягощенная наследственность по ССЗ (OR=3,2, P<0.001), наличие в семейном анамнезе ПЭ (OR=4,2, P<0.001), уровень ДАД до 12 недель беременности ≥ 80 мм.рт.ст (OR=3,4, P=0.028).

4. Установлены генетические факторы риска развития ПЭ в узбекской популяции: по полиморфизму rs7626980 гена MECOM, аллель А (OR=1,77, P=0.007) или генотипы А/А (OR=3,27 (P=0,002) и АG (OR=1.5, P=0.001); по rs1185049 гена FLT-1, аллеля G (OR=1,876 P=0,002) или генотип GG (OR=2,13 (P=0,001); полиморфизм rs4646994 гена ACE – аллель Del (OR=1.53; P=0.03) и генотипа Del/Del (OR=1.51, 95% CI 0.73–3.13, P=0.03).

5. Установлена достоверная связь уровня артериального давления и протеинурии с носительством следующих генетических вариантов в нашей выборке у женщин с ПЭ: с повышенным уровнем САД генотип GG маркера rs1185049 (F=4,01; P=0,048), генотип GG полиморфизма rs7626980 (F=9,41; P=0,009); генотипа D/D (F=10,12; P=0,01) по локусу rs4646994 гена ACE; с повышенным уровнем ДАД ассоциированы генотипы АА и АG (F=7,95; P=0,019) маркера rs7626980 и генотип GG маркера rs1185049 (F=3.05, P=0,045). Носительство генотипов GG и GA полиморфизма rs1185049 достоверно ассоциированы с повышенным уровнем протеинурии: T=6.49 (P<0.001), медиана показателей протеинурии среди лиц с носительством GG-генотипа составляет 1,12 g/L.

6. Разработанная математическая модель раннего прогноза ПЭ учитывающая значимые клиничко-анамнестические и генетические факторы риска показывает высокую предиктивную ценность: AUC = 0.93 (0,756-0,964), при специфичности 88%, чувствительности 90% (P<0.001).

7. На основании математической модели разработаны алгоритмы предгравидарного и гравидарного прогноза развития ПЭ: а) в предгравидарный алгоритм прогноза вошли наличие отягощенного наследственного анамнеза по ПЭ и выявление рискованных генетических вариантов локусов rs1185049 (аллель G), rs4646994 (аллель Del), rs7626980 (аллель А); б) алгоритм для первого триместра беременности включает наличие отягощенного анамнеза по ПЭ, возраст ≥ 36 лет, наличие хронической гипертензии, ИМТ $\geq 30,6$, ДАД до 12 нед ≥ 80 мм.рт.ст, а также генетическую панель - аллель G локуса rs1185049, аллель Del локуса rs4646994, аллель А локуса rs7626980.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND
HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

ZAKHIDOVA NODIRA ERKINOVNA

**DEVELOPMENT OF PREDICTIVE MULTIFACTORIAL
ALGORITHMS OF RISK OF PREECLAMPSIA**

14.00.20 – Medical genetics

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

TASHKENT - 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2017.3.PhD/Tib382

Dissertation has been carried out in Institute of immunology and human genomics

Abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address (www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziyo.net.uz)

Scientific chief: **Hegay Tatyana Rudolfovna**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Muhamedov Rustam Sultanovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Karimova Feruza Djavdatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Federal State Budgetary Scientific Institution**
"Research Centre for Medical Genetics", Russia

Protection will be held "_____" _____ 2019 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2019 y.
(Mailing report number ____ on « _____ » _____ 2019 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

Z.S. Kamalov

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is development of pathogenetically substantiated multiparameter risk algorithms for the development of preeclampsia.

The tasks of the research are:

to study multiparameter phenotypic risk factors of preeclampsia;
to study multiparameter significant genetic risk factors of preeclampsia;
to study changes in the pheno-genotypic indices of preeclampsia in the Uzbek population;

to study the associations of significant genotypes and allelic variants of candidate genes with phenotypic data of preeclampsia in the Uzbek population;

to develop pathogenetically based multiparameter risk algorithms for the development of preeclampsia

The objectsof the study 100 pregnant women with the diagnosis a preeclampsia and 100 healthy pregnant women of the Uzbek nationality who are under observation in the Republican specialized scientific and practical medical center of obstetrics and gynecology.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, frequency of allelic variants and genotypes of the genes (ACE, FLT1, MECOM) participating in occurrence of preeclampsia was revealed;

for the first time, the association of rs4646994 polymorphism of a regulator gene of arterial blood pressure (ACE) with development of a preeclampsia in Uzbek women was proved;

for the first time, the association of rs1185049 polymorphism of endothelial dysfunction gene (FLT1) with development of a preeclampsia in the Uzbek population was proved;

for the first time, combinations of the polymorphisms, specific to the Uzbek nationality (rs1185049, rs4646994, rs7626980) participating in development of a preeclampsia were revealed

Implementation of research results.

Based on the results of a study on the development of modern molecular genetic methods for early diagnosis and prediction of the risk of preeclampsia:

the results of the development of predictive multifactorial algorithms of risk of preeclampsia were used in the InterPregGen project No. 282540 of the Seventh Framework Program of the European Union named: “Genetic research of pre-eclampsia in populations of Central Asia and Europe”, also they have been implemented in the practical work of the clinical departments of the University of Nottingham and the University of Leeds, UK (InterPregGen project coordinator - Linda Morgan’s and division director –P.M. Hopkins information letters from April 25th, 2019). The implemented results, namely genetic variants that showed genome-wide statistical significance, allowed us to assess the risk of preeclampsia and its screening:

a methodical recommendation “Meta-analysis of risk factors for the development of multifactorial diseases” was approved (the report of the Ministry of Health №8Н-Д/278 on 26 of December, 2018). This recommendation is used to

predict the disease, to appoint the treatment timely, to diagnose and detect the risk factors of multifactorial diseases;

the scientific results, obtained in the development of modern molecular genetic methods of early diagnosis and risk prediction of preeclampsia are implemented in the practical public health of the republic, in particular, clinical practice and the activities of the Republican scientific practical medical centre of obstetrics and gynecology and the Institute of Immunology and Human genomics (the report of the Ministry of Health №8H-3/40 on 26 of March, 2019). The implemented research results allowed to optimize methods for identifying risk groups for preeclampsia, to prevent the development of hypertensive disorders during pregnancy, to reduce maternal mortality by reducing the complications of the disease, and also to improve the quality of medical care by reducing the duration of inpatient treatment.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1.Zakhidova N.E., Aripova T.U., Nagaev Sh.A., Bus G.V., Shaimkulov F.U., Nishanova F.P., Hegay T.R. NO synthase gene polymorphisms and pregnancy-related hypertension in Uzbek population. // Ж.Теоретической и клин. медицины. Ташкент, 2014. – №.3, -С.177-180. (14.00.00; №3).

2.Nagaev Sh., Bus G., Shyimkulov F., Ismatova M., Zakhidova N.E., Hegay T.R. The comparative analysis of MTRR and NOS3 gene prevalence in the Uzbek population. // Ж.Теоретической и клин. медицины. Ташкент, 2014. -С.170-173. (14.00.00; №3).

3.Н.Э.Захидова, Т.Р.Хегай, Т.У.Арипова, Ф.А.Каримова, Ф.П.Нишанова. Ассоциация полиморфизмов генов «эндотелиальной дисфункции» и «сосудистого тонуса» с развитием преэклампсии в узбекской популяции. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2015. - №2, -С. 47-48 (14.00.00; №14)

4.Н.Э.Захидова, Т.Р.Хегай, Т.У.Арипова, Ф.А.Каримова, Г.В. Бус, Ф.П.Нишанова, Н.Н. Нариманова. Роль генов-регуляторов сосудистого тонуса в развитии преэклампсии в узбекской популяции. // Ж.Теоретической и клин. медицины. Ташкент, 2015. – №.4, -С.20-23. (14.00.00; №3).

5.L.Morgan, S.Sultanov et all. InterPregGen: genetic studies of pre-eclampsia in three continents // The Norwegian Journal of Epidemiology, 2014. - №24 (1-2). – С. 141-146. (40) Research gate Impact Factor, 0.5

6.Н.М.Джураева, Н.Э.Захидова, Т.Р.Хегай, М.К. Исмадова. Genetic diversity of MTHFR gene in Uzbek population. // Ж.Теоретической и клин. медицины. Ташкент, 2016. – №.1, -С.31-34. (14.00.00; №3)

7.Н.Э.Захидова, Т.Р.Хегай, Т.У.Арипова, Д.К.Нажмутдинова, Ф.П.Нишанова. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с преэклампсией в узбекской популяции.// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2016. -№.1-2, -С. 45-46. (14.00.00; №14).

8.R.McGinnis; V. Steinthorsdottir; L.Morgan; N.Zakhidova, G.Svyatova; W. Kwong Lee, A.Iversen; P.Magnus; J. Walker; J.P.Casas; D.Najmiddinova; H. Laivuori Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. // Nature Genetics. 2017, №49, - P.-1255–1260. (2) Journal Impact factor, 27.125

9.Н.Э.Захидова, Т.Р.Хегай, Т.У.Арипова. Мета-анализ факторов риска развития преэклампсии. // Ж.Теоретической и клин. медицины. Ташкент, 2018. – №2, -С.72-76 (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; II part)

10.Хегай Т.Р., Нагаев Ш.А., Касимова М.С., Шайимкулов Ф.У., Захидова Н.Э., Шарапов Н.У. Ассоциация гена АРОС3 с развитием коронарогенных сердечнососудистых заболеваний в узбекской популяции. // Сборник тезисов докладов «Республиканской научно-практической конференции молодых ученых посвященной 70-летию АН РУз». Ташкент, 2013, -С.174

11.Ш.А.Нагаев, Р.А. Култаева, Ф.У. Шайимкулов, Н.Э.Захидова, Т.Р.Хегай. Ассоциация гена NOS3 с развитием тяжелой преэклампсией в узбекской популяции. // Сборник тезисов докладов «Республиканской научно-практической конференции молодых ученых посвященной 70-летию АН РУз». Ташкент, 2013, -С.71

12.Ш.А.Нагаев, Ф.У. Шайимкулов, Н.Э.Захидова, Ф.П.Нишанова, М.С. Касимова, Т.Р.Хегай. Особенности распространения полиморфизмов генов АРОС3, АВСА1, МТRР, NOS3 в узбекской популяцииию. // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014». Москва, 2014. -Том.2, -С.-206

13.D.Najmutdinova, F.Nishanova, N.Zakhidova, T.Hegay. NO synthase genotype and risk of preeclampsia in Uzbek population.// Abstracts of XXI FIGO World Congress of Genecology and Obstetrics, International Journal of Gynecology Obstetrics, Vancouver, 2015. – E.189

14.Захидова Н.Э., Хегай Т.Р., Арипова Т.У. Мета-анализ факторов риска развития мультифакториальных заболеваний. // Методические рекомендации, Ташкент, 2018. –20 с.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 07.05.2019 йил
Бичими 60x44 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: № 29.

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.