

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.ТІВ.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КУРБАНОВ БАХОДИР БОБИРОВИЧ

**ҲОМИЛАДОРЛАДА ПРЕЭКЛАМПСИЯНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА
УНИНГ НАТИЖАЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Курбанов Баходир Бобирович

Ҳомиладорлада преэклампсияни эрта таъхислаш ва унинг
натижаларини прогнослаш..... 3

Курбанов Баходир Бобирович

Доклиническая диагностика и прогнозирование исходов преэклампсии
у беременных..... 23

Kurbanov Bakhodir Bobirovich

Preclinical diagnostics and prediction of outcomes of pre-eclampsia in
pregnant women..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.ТІВ.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КУРБАНОВ БАХОДИР БОБИРОВИЧ

**ҲОМИЛАДОРЛАДА ПРЕЭКЛАМПСИЯНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА
УНИНГ НАТИЖАЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1./Тib544 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Курбанов Джаҳонгир Джамалович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гельдиева Маргарита Собировна
биология фанлари доктори, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Қозоғистон Республикаси Халқаро
дипломдан кейинги таълим институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: +99871 - 262-33-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ҳомиладор аёлларда учрайдиган гипертензив ҳолатлар ва улар билан боғлиқ асоратларни ташхислаш ва даволашга алоҳида аҳамият қаратилмоқда. Презклампсия ва эклампсия билан хасталанган аёлларда ҳомиладорликдан кейин учрайдиган перинатал асоратлар замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...презклампсия – кўп тизимли патологик ҳолат бўлиб, ҳомиладор аёлларнинг 3-5% да юзага келади...».¹ Бу касаллик перинатал касалланиш ва ўлимнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади, оналар ўлимнинг сабаблари ичида презклампсия биринчи ўринлардан бирини эгаллайди. Презклампсия туғруқнинг муддатидан аввал рўй бериши, нормал жойлашган йўлдошнинг муддатидан аввал кўчиши, фетоплацентар етишмовчиликнинг ривожланиши, ҳомиланинг она қорнида ривожланишдан орқада қолиши, болаларнинг кам вазн билан туғилиши сабабли долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда ҳомиладор аёлларда презклампсия ва унинг асоратларини эрта ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилиб келинмоқда. Бу борада тиббиётда замонавий бикимёвий, молекуляр-генетик, иммунологик технологияларини қўллаш ва учраш мумкин бўлган асоратларни эрта олдини олиш ҳамда касалликнинг ривожланиш сабабларини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Репродуктив тиббиётнинг янги юқори технологияли диагностик усулларини такомиллаштириш ва самарали қўллаш замонавий акушерлик ва гинекологиянинг устувор йўналиши бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон стандартларига мослаштириш, аёлларда презклампсия ва унинг асоратларини эрта ташхислаш, прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштиришнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга ошириш мақсадида «...репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган бирламчи тиббий ёрдам ҳажмини кенгайтириш ва сифатини ошириш, аёллар ва болаларга малакали, ихтисослаштирилган юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш учун замонавий инфратузилмани шакллантириш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада ҳомиладор аёлларга тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, презклампсия ва гипертензив ҳолатлар билан хаста беморларни эрта ташхислаш, асоратларини олдини олиш ва реабилитация усулларини ишлаб чиқиш, уларни такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

¹ ЖССТнинг презклампсия ва эклампсияни олдини олиш ва даволаш бўйича клиник тавсиялари. 2021 йил.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги 4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва қўламини янада кенгайтириш тўғрисида» ги Қарори.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 10 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 8 ноябр ПҚ-4513-сонли “Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот фан ва технологиялар ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи³.

Аёлларда преэклампсиянинг келиб чиқиш механизмларини ўрганиш, касалликни эрта ташхислаш, даволаш, асоратларини олдини олиш ва прогнозлаш чора-тадбирларни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, American Society for Reproductive Medicine (АҚШ), Society of Reproductive Investigation (АҚШ), Harvard Medical School (АҚШ), Weill Cornell Medical Center (АҚШ), Royal college of obstetrics and gynecology (Буюк Британия), International society of gynecology endocrinology (Италия), European society of hypertension (Италия), Vienna General medical university (Австрия) European Society of Human Reproduction and Embryology (Белгия), Korean catholic university – St.Vincent hospital (Жанубий Корея), University of Tokyo (Япония), Istanbul Medical University (Туркия), академик В.И. Кулаков номидаги акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази (Россия), Д.О.Отто номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктология илмий-тадқиқот институти (Россия), И.М. Сеченов номи Россия тиббиёт университети (Россия) ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ҳомиладорларда учрайдиган преэклампсия ҳамда гипертензив ҳолатлар ва уларнинг асоратларини эрта ташхислаш, даволаш ва реабилитация усулларини такомиллаштириш бўйича олиб борилган илмий-тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: ҳомиладорликда учрайдиган гипертензив синдром ва унинг асоратларида аёлларда гормонал бузилишларнинг аҳамияти

³ Диссертациянинг мазмуни бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://www.asrm.org/>, <https://www.sri-online.org/>, <http://www.harvard.edu/>, <https://obgyn.weillcornell.org/>, <https://www.rcog.org.uk/>, <http://www.isgesociety.com/>, <http://www.eshonline.com/>, <https://www.akhwien.at/>, <https://www.stvincent.kr/>, <https://www.u-tokyo.ac.jp/>, <https://www.istabul.edu.tr/>, <https://ncagp.ru/>, <http://www.ott.ru/>, <http://www.sechenov.ru/>, <http://www.tashpmi.uz/> ва бошқа манбалар.

исботланган (American Society for Reproductive Medicine (АҚШ), Korean catholic university – St.Vincent hospital (Жанубий Корея), Istanbul Medical University (Туркия); преэклампсия билан хаста аёлларда касалликнинг этиологияси ва ривожланиш механизми генетик омиллар билан боғлиқлиги исботланган (International society of gynecology endocrinology (Италия); European society of hypertension (Италия), Vienna General medical university (Австрия); преэклампсиянинг диагностикасида плацента ўсиш омилнинг аҳамияти ва унинг миқдорини аниқлаш муҳим аҳамиятга эгаллиги исботланган (Weill Cornell Medical Center (АҚШ), Royal college of obstetrics and gynecology (Буюк Британия); енгил ва оғир преэклампсиянинг эрта диагностикасида доплероетрик мезонлар ва даволаш стандартлари такомиллаштирилган (European society of hypertension (Италия); оғир преэклампсияни эрта ташхислашда эндотелиал дисфункция генларининг мутацион вариантларининг ўрни исботланган (University of Tokyo (Япония); преэклампсия ва эклампсиянинг ривожланишида ва касалликнинг оғир асоратлари жумладан HELLP-синдромнинг ривожланишида систематик яллиғланиш механизми исботланган (академик В.И. Кулаков номидаги акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази (Россия); преэклампсиянинг клиник кечишида тромбопатия ва тромбоцитар бўроннинг таъсири исботланган (И.М Сеченов номи Россия тиббиёт университети (Россия); гестацион гипертензия ва преэклампсияни эрта ташхислашда ренин-ангиотензин тизим бошқарув генлар экспрессиясининг аҳамияти исботланган (Д.О.Отто номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктология илмий–тадқиқот институти (Россия).

Дунёда преэклампсияни эрта ташхислаш, асоратларини прогнозлаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш ҳамда илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, аёлларда касалликнинг ривожланишини башоратлаш мезонларини асослаш; замонавий молекуляр-генетик, иммунологик усуллар ёрдамида профилактик алгоритмлар ишлаб чиқиш; хавф омиллари мавжуд аёлларда касалликларни қайталанишини башоратлаш ва ташхислаш маркерлари сифатида, генетик рецепторлари экспрессия даражаси ҳамда касалликнинг клиник кечиши ўртасидаги боғлиқликни преэклампсияни ривожланиши ва ташхислашда аҳамиятини ўрганиш; антиагрегат, гипотензив, фетоплацентар етишмовчилик профилактикасига йўналтирилган даволаш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда аёлларда преэклампсия муаммосини ўрганишга бағишланган изланишлар маълумотларига кўра преэклампсия ва унинг асоратлари патогенезига янгича қараш, шунингдек уларни олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш, Sflt1 оқсили таркиби томирлар эндотелийсидаги ангиогенлик даражасини аниқлашга имкон беради, бу преэклампсиянинг ривожланишида катта аҳамиятга эга эканлиги исботланган [Cerdeira A.S, et.al. 2018]. Преэклампсиянинг ривожланишида қатор генларнинг патогенетик ролини чуқур ўрганишга бағишланган илмий ишлар полиморфизм даражаси, мутация ва бир неча аллел генларнинг ўзаро таъсири ролини аниқлашни ўз ичига олган [Hornakova A. et.al. 2018]. Айниқса, “ренин-ангиотензин тизими”, “эндотелиал дисфункция” регулятор генлари полиморфизми ва эстроген рецепторларининг аҳамияти ўрганилган [Li Y. et al. 2015]. Преэклампсияни

олдини олиш ва даволашга бўлган ёндошувни ишлаб чиқиш нуктаи назаридан унинг икки турдаги фенотипик кўринишлари мавжудлигини ҳисобга олиш муҳим: эрта (плацента) ва кеч (оналик), ҳомиладорлик кечишининг клиник хусусиятлари, лаборатор-инструментал текширув маълумотларининг ўзгаришлари, оналик ва перинатал натижалари, преэклампсия фенотипини ҳисобга олган ҳолда чақалоқлик даврининг кечишига салбий таъсири исботланган [Morgan H. L. et al. 2018].

МДХ давлатларида преэклампсиянинг эрта ташхислаш ва асоратларини прогнозлаш бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилган, оғир преэклампсия ва эклампсия билан хаста аёлларни даволаш ва профилактикаси бўйича янгиланган кўрсатмалар тавсия этилган. Илмий тадқиқотларда преэклампсиянинг этиопатогенезида тромботик микроангиопатиянинг аҳамияти исботланган [Макацария А.Д ва ҳаммуал., 2018]. Гестацион гипертензия ва преэклампсиянинг клиник кечишида децидуал НК-хужайралар ҳамда эндотелиал омиллар - эндоглин, ингибинларнинг аҳамияти ўрганилган [Стрижаков А.Н ва ҳаммуал., 2016, Барановская Е.И 2018]. Преэклампсиянинг асоратларини олдини олиш учун башорат мезонлари сифатида NFκB, MAPK, JNK оксилларнинг аҳамияти исботланган [Галина Т.В ва ҳаммуал., 2017]. Шунингдек, ҳомиладор аёлларда кузатиладиган турли даражадаги гипертензив ҳолатларни ташхислашда эндотелиоз схемаси ва ангиогенлик коэффициенти ишлаб чиқилган [Доброхотова Ю.Э ва ҳаммуал., 2016].

Ўзбекистонда олимлар томонидан преэклампсиянинг ташхислашда псевдоваскулогенез жараёнини бузилиши оқибатида эндотелиал оксиди ва плацента ўсиш омилларининг (PLGF) плацента ётоғидаги аниқланган морфологик ўзгаришлар орасида корреляцион боғлиқлик аниқланган [Махмудова С.Э., 2019] Ўзбек миллатига мансуб ҳомиладор аёлларда гестацион гипертензия, преэклампсия ва сурункали артериал гипертензия ривожланишида иштирок этувчи (CYP11B2, AGT) генларининг аллел вариантлари ва генотиплари билан боғлиқлиги аниқланган (Ашурова У.А., 2020).

Преэклампсия билан хаста ҳомиладор аёлларда молекуляр-генетик маркерларни ўрганиш, касаллик асоратларини эрта ташхислаш, прогнозлаш ва патогенетик даволашда истиқболли ва етарлича янги йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади. Ривожланган мамлакатларда узоқ вақт давомида оғир преэклампсия ва эклампсияни ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг инновацион технологиялари қўлланилиб келаётганлигига қарамасдан, перинатал асоратларни камайтириш ҳамда аёлларнинг репродуктив фаолиятини тиклаш салмоғини ошириш усулларини излаш илмий давраларда давом этаётган мунозараларнинг мавзуси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг №ПЗ-201709071-сон «Ҳомиладорликда преэклампсияни эрта ташхислаш усулини ишлаб чиқиш» (2018-2020 йиллар) мавзусидаги илмий илмий-тадқиқот лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади преэклампсияда ҳомиладорлик натижаларини эрта ташхислаш ва прогнозлашда “ренин-ангиотензин тизими”, “эндотелиал дисфункция”нинг регулятор генлари ва эстроген рецепторлари, антиангиоген оксилларнинг патогенетик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

преэклампсия билан оғриган аёлларнинг комплекс клиник-генетик текширувини ўтказиш ҳамда касалликнинг клиник шаклларига кўра, “ренин-ангиотензин тизими” регулятор генларининг полиморф вариантлари – AGT (Thr174Met ва Met235Thr) AGTR1(A1166C), AGTR2 (A/G) аҳамиятини аниқлаш;

преэклампсиянинг ривожланиш механизмида “эндотелиал дисфункция” регулятор генлари полиморф вариантлари – NOS3 (C-786T), eNOS (C774T), шунингдек ESR1 (G/A) эстроген рецепторининг аҳамиятини баҳолаш;

“ренин-ангиотензин тизими”, “эндотелиал дисфункция” регулятор генларнинг генотипик вариантлари ва преэклампсиянинг ривожланиши орасидаги ассоциатив боғлиқликни баҳолаш;

аёлларда преэклампсиянинг шаклланиши ва зўрайишида регулятор генларнинг “функционал жиҳатдан нокулай” генотиплари турли бирикмаларининг синергик таъсирини баҳолаш;

преэклампсияни ташхислаш ва прогнозлашда Sflt1 антиангиоген омиленинг ролини баҳолаш;

аёлларда преэклампсияни эрта ташхислаш, даволаш, натижаларини прогнозлаш ва олдини олиш бўйича комплекс чора-тадбирлар схемасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳар 6-туғруқ комплекси, 4-шаҳар клиник шифохонаси ҳомиладорлик касалликлари бўлимидаги ҳомиладорликнинг II-III триместрида бўлган 211 нафар аёлларлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун қон ва унинг зардоби, пешоб ва йўлдош намуналари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, бактериоскопик, молекуляр-генетик, функционал, гистологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

преэклампсиянинг ривожланиш механизмида “ренин-ангиотензин тизими”– AGT (Thr174Met ва Met235Thr) AGTR1(A1166C), AGTR2 (A/G), “эндотелиал дисфункция” – NOS3 (C-786T), eNOS (C774T) ва ESR1 (G/A) эстроген рецептори регулятор генларининг полиморф вариантларининг диагностик аҳамияти исботланган;

“ренин-ангиотензин тизими”– AGT (Thr174Met ва Met235Thr) AGTR1(A1166C), AGTR2 (A/G), “эндотелиал дисфункция” – NOS3 (C-786T), eNOS (C774T) ва ESR1 (G/A) эстроген рецептори регулятор генларининг генотипик вариантлари ва преэклампсиянинг ривожланиши орасидаги ассоциатив боғлиқликнинг диагностик аҳамияти исботланган;

артериал қон босими ва қон томири тонусини тартибга солишнинг мураккаб ички тармоқли ўзаро таъсири остида бўлган AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) ва NOS3 (C-786T) генлар полиморфизми нохуш аллел вариантларининг ташувчиси

билан преэклампсиянинг шаклланиши ва кечишининг оғирлик даражаси орасида тўғри корреляцияли ишончли ассоциатив боғлиқлик исботланган;

ангиотензин кодини ташувчи AGT (Thr174Met) ва унинг рецептори (AGTR2 A/G) ҳамда NO-синтетаза ферментининг NOS3 (C-786T) генининг преэклампсияни ривожланишида мустақил равишдаги хавф омили эканлиги исботланган;

преэклампсиянинг шаклланиши ва зўрайишида мураккаб ички тармоқли ўзаро таъсирда бўлган “ренин-ангиотензин тизими”, “эндотелиал дисфункция” регулятор генлари «функционал жиҳатидан нохуш» генотиплар турли комбинациялари ва эстроген рецепторларининг синергик таъсири исботланган;

индивидуал протектив, яъни “ренин-ангиотензин тизими”, “эндотелиал дисфункция” генлари баъзи аллел вариантларининг, преэклампсия ривожланишига нисбатан ҳимоя таъсири исботланган;

sflt1 оксиленинг преэклампсияни клиник кечиши, касалликнинг зурайиши, асоратларнинг юзага келиши ҳамда она ва ҳомиланинг ҳолати билан тўғри корреляцияси исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

артериал қон босими ва қон томири тонуси регуляциясининг бузилиши ва “ренин-ангиотензин тизими”–AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G), “эндотелиал дисфункция” –NOS3 (C-786T) генлари функционал жиҳатдан нохуш бўлган аллел вариантлари орасидаги патогенетик боғлиқлик асосланиб, преэклампсияни ташхислаш, ривожланиши ва клиник кечишини прогнозлашнинг такомиллаштирилган алгоритми тавсия этилган;

преэклампсиянинг ривожланиши ва клиник кечишининг зўрайиши хавфини баҳолаш, касалликнинг ривожланишида юқори хавф гуруҳларини аниқлаш мақсадида скрининг текширувларида мустақил прогностик маркер сифатида AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) ва NOS3 (C-786T) генлари полиморфизмини ҳамда текшириш тавсия этилган;

функционал жиҳатдан заиф бўлган генотипик вариантлари, мустақил ёки комплекс тарзда, скрининг текширувларида қўшимча, преэклампсиянинг ривожланишида юқори хавф гуруҳларини аниқлаш мақсадида, улардан маркер сифатида фойдаланиш тавсия этилган;

ҳомиладор аёлларда гипертензив ҳолатларнинг ривожланиши, артериал қон босимининг ошиши ва клиник кечишининг зўрайиши хавфини ва ангиогенлик даражасини баҳолаш мақсадида прогностик маркер сифатида sflt1 оксилени аниқлаш тавсия этилган;

юқори даражадаги хавф гуруҳига кирган аёлларда режалаштирилган ҳомиладорликда преэклампсия ривожланишини олдини олиш мақсадида AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) ва NOS3 (C-786T) аллель генларининг экспрессиясини аниқлаш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошувлар ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган амалий натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг хорижий ва маҳаллий

маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиладор аёлларда преэклампсияни эрта ташхислаш ва натижаларини прогнозлашни такомиллаштириш, “Ренин-ангиотензин тизими”, “эндотелиал дисфункция” ва эстроген рецептори регулятор генлари полиморфизмининг молекуляр-генетик текшируви касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлашни илмий асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҳомиладор аёлларда оғир преэклампсияни башорат мезонларини ишлаб чиқиш ва AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G), NOS3 (C-786T) аллель генларининг экспрессия даражасини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ҳамда касаллик патогенезини барча бўғинларига тизимли таъсир этувчи янги такомиллаштирилган профилактика усулларини ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Ҳомиладор аёлларда преэклампсияни эрта ташхислаш ва унинг натижаларини прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

аёлларда оғир преэклампсияни эрта ташхислаш ва асоратларни олдини олишнинг янги усулини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «sFlt1 антиангиоген оксиди ёрдамида ҳомиладор аёлларда преэклампсияни эрта ташхислаш усулини ишлаб чиқиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 2 мартдаги №8 н-з/114 –сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши преэклампсияни ташхислашда sFlt1 оксидининг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш имконини берган;

ҳомиладор аёлларда преэклампсияни молекуляр-генетик усулда ташхислаш, касалликнинг этиопатогенезини ўрганиш, асоратларини прогнозлаш усулини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «Оғир преэклампсия билан оғирган аёлларда аллел генлар полиморфизмининг хусусиятлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 02 мартдаги №8 н-з/114-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши преэклампсияни эрта ташхислашда AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) ва NOS3 (C-786T) аллель генлардан фойдаланиш, регулятор генларининг касаллик этиопатогенезидаги аҳамиятини аниқлаш ва касаллик асоратларини олдини олиш имконини берган;

ҳомиладор аёлларда преэклампсияни эрта ташхислаш ва унинг натижаларини прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти перинатал маркази, Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси ва Хоразм вилояти перинатал маркази амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 23 майдаги 08-13839–сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши преэклампсия асоратларини 3,8га баробарга қисқариши, ҳомиладорлик

ижобий яқунланишининг 2,6 баробарга ортиши ва даволаш муддатини қисқариши ҳисобига иқтисодий самарадорликни оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 22 та илмий-амалий анжуманлар, жумладан, 14 та халқаро ва 8 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан, 15 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 184 бетда компьютер матнида баён қилинган бўлиб, кириш, 6 та боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар бўйича маълумотлар ва диссертация структураси ёритиб берилган.

Тадқиқотнинг “Презкламписиянинг этиопатогенези, клиникаси, диагностикаси ҳақида замонавий тасаввурлар” номли биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда касалликнинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги маълумотлар таҳлил қилинган, шунингдек касалликнинг клиникаси ва диагностикасига батафсил баҳо берилган. Шунингдек бугунги кунда мавжуд ташхислашнинг биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик усуллари баён этилган.

Диссертациянинг “**Клиник материал ва беморларни текшириш усуллари**нинг умумий характеристикаси” номли иккинчи бобида тадқиқотнинг материаллари ва усуллари ёритилган. Ҳомиладорликнинг II-III триместрида бўлган 104 нафар аёллар текширувдан ўтказилган, улар уч гуруҳга ажратилган: биринчи гуруҳни оғир презкламписия билан 43 нафар ҳомиладор аёллар, иккинчи гуруҳни презкламписиянинг енгил даражаси билан 33 нафар ҳомиладор аёллар, учинчи гуруҳни эса - гестацион гипертензия билан оғриган 28 нафар аёллар ташкил қилди. Назорат гуруҳи – 107 нафар шартли соғлом ҳомиладор аёллар. Текширувдан ўтказилган аёлларнинг ёши 19 ёшдан 41 ёш атрофида бўлган.

Текширув Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Акушерлик ва гинекология кафедрасининг базаси, 6-сонли шаҳар туғруқ комплексида, ва Тошкент шаҳридаги 4-сонли клиник шифохонада олиб борилди. Генетик текширув ЎзР ССВ Республика гематология марказининг молекуляр генетика бўлими базасида олиб борилди.

Текширувдан ўтказилган аёлларда соматик, гинекологик ва акушерлик статусининг хусусиятлари ўрганилди. Барча аёллар қабул қилинган протоколга биноан комплекс стационар текширувдан ўтказилди.

Янги туғилган чақалоқлар ҳолати Апгар шкаласи бўйича баҳоланди. Клиник белгилар бўйича уларнинг муддатига етиб туғилгани ва етуқлиги баҳоланди.

Йўлдошнинг гистологик текшируви илгари А. П. Милованова (1995) ва А. И. Брусилловский (2001) томонидан берилган, Е. П. Калашникова (2003) томонидан ўзгартирилган усул асосида олиб борилди.

Презкламписиянинг клиник ташхиси қўйилган ҳомиладор аёлларнинг ДНК намунаси молекуляр-генетик текширув учун хизмат қилди. Биз томондан AGT генида Thr174Met, AGT генида Met235Thr, AGTR1 генида A1166C, AGTR2 генида A/G, NOS3 генида C-786T, eNOS генида C774T, шунингдек ESR1 генида G/A генларининг полиморфизми аниқланди. Қондан ДНК ни ажратиш ва ПЗР-тахлили реагентлар тўплами ва “Ампли Прайм Рибо-преп” (МЧЖ “Некст Био”, Россия)” компаниясининг тест-тизими ёрдамида амалга оширилди. Синамаларда олинган нуклеин кислоталари препаратининг концентрациясини аниқлаш NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, АҚШ) қурилмасида спектрофотометрик олиб борилди. Ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига мувофиқ (МЧЖ НПФ «Синтол», Россия) компаниясининг тест-тизимидан фойдаланиш билан Corbett research (Corbett. Австралия) ПЗР-амплификаторида мутация текширилди.”EpiCalc 2000 Version 1.02” статистик дастури ёрдамида олинган натижаларга статистик ишлов берилди.

sFlt-1 оксилининг (Soluble Flt-1) миқдорий таркиби аниқланди. Ҳомиладор аёлларнинг қон зардоби текширув материали бўлиб хизмат қилди. Ушбу оқсил иммунофермент усули, айнан эса, Электрохемилюминесцент иммун тахлили, технология Elecsys (Испания) билан аниқланди. Ўлчов диапазони sFlt-1: 0.10-850 пг/мл. Текширувда олинган маълумотларга, статистик ишлов беришнинг ўрнатилган функцияларидан фойдаланган ҳолда, Microsoft Office Excel-2011 дастурий пакети ёрдамида статистик ишлов берилди. $P < 0,05$ бўлганида статистик аҳмиятга эга ўзгаришлар қиймати сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг **“Текширувдаги аёлларни клиник-лаборатор баҳолаш”** номли учинчи бобида презкламписиянинг турли даражаси бўлган ҳомиладор аёлларда тадқиқотнинг клиник-лаборатор натижалари келтирилган, текширувдаги гуруҳларнинг қиёсий тахлили, ҳамда қиёсий характеристикаси олиб борилган.

Анамнез йиғишда ҳомиладорлик ва туғруқнинг паритетига эътибор қаратилди. Биринчи марта туғруқ бўладиган ва биринчи марта ҳомиладор бўлган аёллар, иккинчи (30,3%) ва учинчи гуруҳдан (25,9%) фарқли равишда, биринчи гуруҳда устунлик қилди ва 45,5% ни ташкил қилди. Иккинчи гуруҳдаги аёлларда 39,4% ҳолатларда иккинчи туғруқ кузатилган, биринчи гуруҳда эса бу 20,5% ни, учинчи гуруҳда эса мос равишда 29,6% ни ташкил қилган. Бир ҳолатда иккинчи гуруҳдаги аёлда бешинчи туғруқни ташкил қилган. Биринчи гуруҳдаги аёлда беихтёр бола ташлаш 27,3%, иккинчи гуруҳда 24,2% ҳолатда, учинчи гуруҳда эса 25,9% ҳолатда кузатилган.

Анамнез йиғишда шу нарсага эътибор қаратилдики, кўпчилик ҳолатларда текширувдан ўтган шахсларда гинекологик касалликлардан Бактериал вагиноз учраган. Биринчи гуруҳдаги аёлларда 52,3 %, иккинчи гуруҳда 42,4 %, учинчи гуруҳда эса– 48,1 % ни ташкил қилган. Учраши бўйича иккинчи ўринни Кандидоз эгаллаган, учала гуруҳда у мос равишда 15,9%, 27,3% ва 14,8% ни ташкил қилган. Сурункали аднексит кўпинча иккинчи гуруҳдаги ҳомиладорларда учраган ва 18,2% ни ташкил қилган. Биринчи ва иккинчи гуруҳларда бачадон миомаси (13,6% ва 21,2% мос равишда), шунингдек ташқи генитал эндометриознинг (6,8% ва 9,1% ҳолатларда) бўлиши қизиқарли факт бўлиб ҳисобланди. Бачадон бўйни эрозияси 15,9% ҳолатларда оғир преэклампсия билан оғриган аёлларда ва 14,1% ҳолатларда гестацион гипертензия билан оғриган беморларда учраган.

Текширувдаги аёлларнинг соматик саломатлиги, шунингдек уларда йўлдош касалликларнинг мавжудлиги батафсил ўрганилди. Маълумки, ҳомиладорлик вақтида эндокрин тизимининг касалликлари, хусусан, семизлик, қалқонсимон безнинг шикастланиши ва б. бўлиши гипертония ҳолати ривожланишининг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади. Шундай қилиб семизлик кўпроқ биринчи гуруҳдаги беморларда кузатилган, ва 40,9% ни ташкил қилган. Иккинчи гуруҳда шундай ташхис 39,3 % ҳолатларда, учинчи гуруҳда эса 33,3% ҳолатларда учраган. Варикоз касаллиги ҳам, шунингдек, иккинчи (18,2%) ва учинчи (18,5%) гуруҳлардан фарқли равишда, биринчи гуруҳда (25,0%) кўп учраган. Бу аёллар қон-томир жаррохининг маслаҳати билан чуқурлаштирилган текширувдан ўтдилар. Шунингдек текширилган шахсларда қалқонсимон без касалликлари (диффуз токсик буқоқ, тиреотоксикоз ва б.) аниқланган. 24,2 % ҳолатларда ушбу касалликлар иккинчи гуруҳда, ва мос равишда 20,5% ва 14,8 % ҳолатларда биринчи ва иккинчи гуруҳларда аниқланган. Биз томондан сийдик чиқариш тизими касалликлари, хусусан, сурункали пиелонефритнинг зўрайиши ҳолатлари аниқланди. Беморлар дизурия, тана ҳароратининг кўтарилиши, бел соҳасида оғрик бўлишига шикоят қилдилар. СЙИ 22,7%, 27,3%, 33,3% ҳолатларда барча учала гуруҳларда кузатилди. Бундан ташқари, барча гуруҳларда, кўпроқ биринчи гуруҳда, камқонликнинг турли даражалари кузатилди, айнан эса,— 34,1%, иккинчи гуруҳда – 30,3%, учинчи гуруҳда эса – 33,3 % ҳолатларда аниқланди. Биринчи гуруҳдаги бир аёлда ва иккинчи гуруҳдаги бир аёлда пневмония кузатилди.

Текширувдан ўтган аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши ва туғруқ ўрганилди (жадвал 1). Туғруқнинг жаррохлик йўли билан кечиши сони оғир преэклампсия билан оғриган биринчи гуруҳдаги ҳомиладорларда бир баравар кўп бўлган. Туғруқнинг Кесарча кесиш йўли билан 45,5 %, табиий туғруқ йўллари орқали туғруқ 55,5% ни ташкил қилган. Кесарча кесишнинг барча операциялари шошилиш тартибда бажарилди. Асосан эклампсиянинг тахдид қилувчи симптомлари, олиб борилаётган давонинг самарасизлиги операцияга кўрсатма бўлиб ҳисобланди. Шунини таъкидлаш лозимки, барча беморлар миллий стандартларга мувофиқ стационар давони олдилар.

Текширув олиб борилган гуруҳларда туғруқнинг натижалари

	Туғруқлар					
	Кесарча кесиш		Физиологик туғруқлар		Муддатидан аввал туғиш	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Биринчи гуруҳ n=44	20	45,5	24	55,5	21	47,7
Иккинчи гуруҳ n=33	8	24,2	25	75,8	15	45,5
Учинчи гуруҳ n=27	3	11,1	24	88,9	8	29,6

Биринчи гуруҳдаги аёлларда 47,7% ҳолатларда муддатидан аввал туғруқ кузатилган. Туғруқдан кейин икки ҳолатда ҳомиланинг перинатал нобуд бўлиши (жуда кичик вазн билан туғилган), икки ҳолатда ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган. Физиологик туғруқларда 2 ҳолатда ЦҚХ нинг танқислигисиз гипотоник туғруқдан кейинги қон кетиши кузатилган. Табиий туғруқ йўллари орқали барча туғруқлар эпидурал анестезия остида ўтказилган. Иккинчи гуруҳдаги аёлларда Кесарча кесиш 24,2% ҳолатларда, 75,8 % ҳолатларда физиологик туғруқ кузатилган. 45,5% ҳолатларда муддатидан аввал туғруқ аниқланган. Туғруқдан кейин акушерлик ва перинатал асоратлар кузатилмаган. Учинчи гуруҳдаги шахсларда физиологик туғруқ 88,9% ҳолатларда, оператив туғруқ 11,1% ҳолатларда кузатилган. Муддатидан аввал туғруқ сони 29,6% ни ташкил қилди. Шунингдек ҳеч қандай асоратлар кузатилмаган.

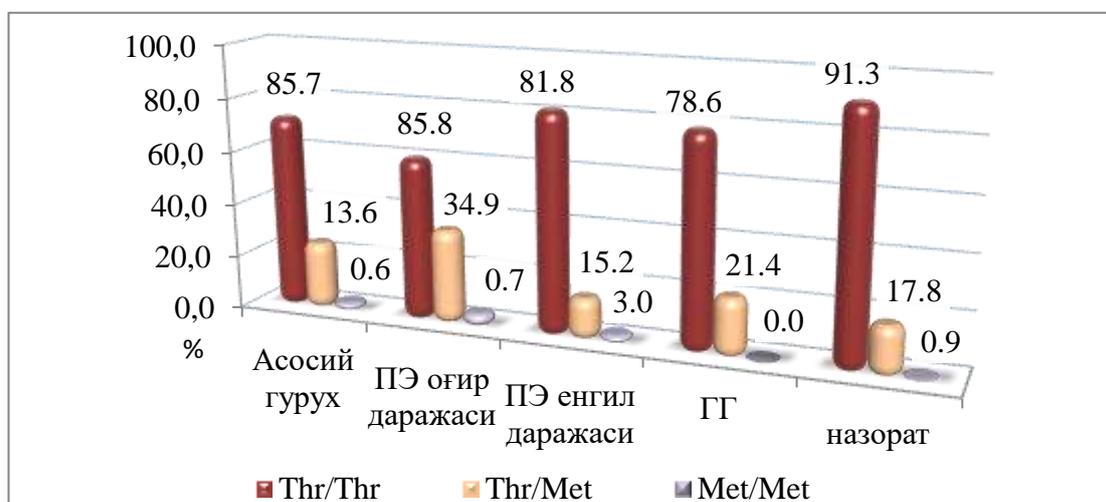
Тадқиқот жараёнида физиологик ҳомиладорлик бўлган аёлларда ва барча уч гуруҳдаги ҳомиладорларда антиангиоген оксил (sFlt1) концентрацияси аниқланди. 2 жадвалдан кўриниб турибдики, ҳомиладорликнинг физиологик ечиши бўлган назорат гуруҳидаги аёлларда sFlt1 нинг миқдорий таркиби $0,38 \pm 1,14$ нг/мл ни, асосий гуруҳдаги аёлларда sFlt1 миқдорининг ишонарли ошиши кузатилган. Шундай қилиб биринчи гуруҳда ўртача $10,1 \pm 0,23$, енгил преэклампсияда иккинчи гуруҳда $3,3 \pm 0,11$ нг/мл, гестацион гипертензия бўлган учинчи гуруҳда $2,4 \pm 0,10$ нг/мл кузатилган. Ангиогенез омили концентрациясининг яққол ўзгаришлари учала асосий гуруҳдаги ҳомиладор аёлларда аниқланган. Хулоса қилиш мумкинки, гипертония ҳолати, шунингдек преэклампсиянинг оғирлиги ошиши билан sFlt1 оксилининг концентрацияси ортади, унинг даражаси оғир преэклампсияда $10,1 \pm 0,23$ нг/мл гача етиши мумкин.

Текширувдан ўтганларнинг қонида (sFlt1) миқдори

Омил	Назорат гуруҳи (n=107)	Биринчи гуруҳ (n=44)	Иккинчи гуруҳ (n=33)	Учинчи гуруҳ (n=27)
(sFlt1) нг/мл	0,38±1,14	10,1±0,23	3,3±0,11	2,4±0,10

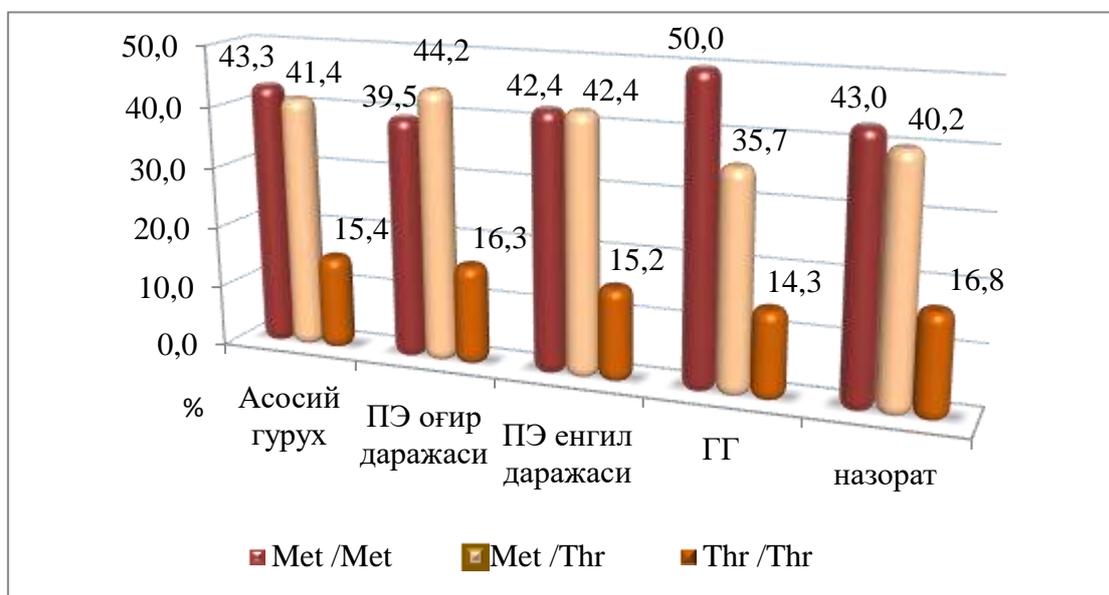
Оғир преэклампсия бўлган беморларда АҚБ нинг ошиши, шунингдек пешобда оксил даражасининг ортиши билан синхрон равишда қондаги sFlt1 оксилнинг концентрацияси ошади. Ҳомиладорликнинг физиологик кечишида III триместрда ангиогенез омилли фаоллигининг мунтазам пасайиши рўй беради, чунки sFlt1 оксили ангиоген омилларнинг ингибитори бўлиб ҳисобланади, уларнинг синтези бостирилади. Йўлдошда морфофункционал бузилишлар натижасида ривожланган преэклампсияда sFlt1 оксилнинг синтези кучаяди, у VEGF ва PlGF ангиоген омилларининг фаол бўлишига олиб келади. sFlt1 оксили концентрациясининг ошиши ангиогенез омилларининг танқислигига олиб келади, бу ҳаёт учун муҳим аъзолар эндотелийси дисфункциясининг сабабчиси бўлиб ҳисобланади ва преэклампсия кечишининг оғирлашишига олиб келади. Ангиогенез омилларининг концентрацияси преэклампсиянинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлади. sFlt1 оксили концентрациясининг максимал ошиши оғир преэклампсияда кузатилади. Олиб борилган тадқиқотнинг натижалари шуни кўрсатадики, преэклампсиянинг турли оғирлик даражасида sFlt1 оксили ангиоген омилли даражасини аниқлаш ҳомиладорликнинг асоратларини прогнозлашда муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг “Ренин-ангиотензин тизими регулятор генлари полиморф вариантларининг роли” номли тўртинчи бобида асосий ва назорат гуруҳидаги аёлларда - AGT генида Thr174Met, AGT генида Met235Thr, AGTR1 генининг A1166C, AGTR2 генида A/G генлари полиморфизмининг хусусиятлари батафсил ёритиб берилган.



Расм 1. Беморлар ва назорат гуруҳида AGT генида Thr174Met полиморфизми генотиплари тақсимланишининг частотаси

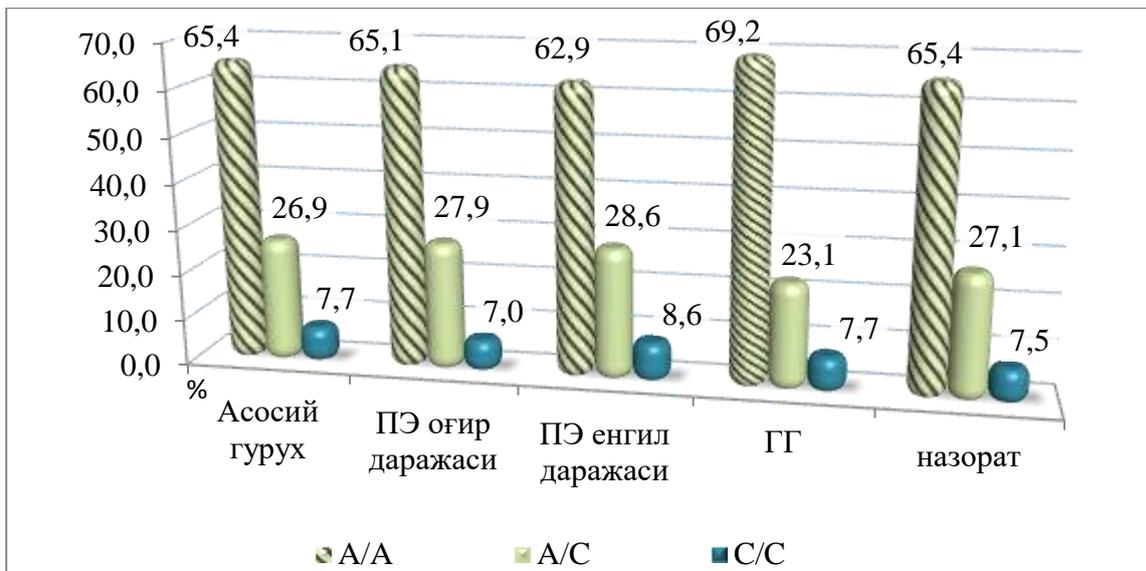
AGT гени Thr174Met полиморфизмининг преэклампсия этиопатогенези билан боғлиқлигини баҳолаш Ўзбекистонда биринчи марта олиб борилди. Тадқиқот натижалари ушбу полиморфизм нохуш генотипик вариантларининг ангиотензиноген экспрессияси ва ренин-ангиотензинли ишига дисрегулятор таъсир кўрсатишини билвосита билдиради, бу артериал гипертензиянинг шаклланиши ва преэклампсиянинг ривожланишига организмнинг мойиллигида генетик омилларнинг аҳамияти ҳақидаги муҳим тасдиқ бўлиб ҳисобланади. Ушбу локузда Thr/Met ва Met/Met нохуш генотиплари миқдорининг ортиши преэклампсиянинг оғир шакли ривожланиши хавфининг ошиши боғланган. Имкониятлар нисбатининг коэффициентига мувофиқ функционал жиҳатдан нохуш генотиплар патологиянинг ушбу шаклини 5 бараваргача ошириши мумкин. Ушбу маълумотлар шундай хулоса қилишга имкон берадики, AGT генининг Thr174Met полиморфизми преэклампсиянинг ривожланиши ва оғирлик даражасига мойиллигининг генетик структурасининг шаклланишида маълум даражада ҳисса қўшади.



Расм 2. Беморлар ва назорат гуруҳларида AGT гени Met235Thr полиморфизми генотиплари тақсимланишининг частотаси

AGT гени Met235Thr полиморфизми ва преэклампсиянинг ривожланиши орасида ҳеч қандай аниқ муносабатлар аниқланмади. Ушбу локуснинг аллелли ва генотипик вариантлари преэклампсия билан оғриган аёллар ва назорат гуруҳларида деярли тенг тақсимланган. Ушбу полиморфизм преэклампсиянинг мураккаб ва патогенетик механизмида индивидуал ҳисса қўшмайди, бу мустақил маркер сифатида (яъни, алоҳида), ушбу патологиянинг ривожланиши хавфига мойиллигини баҳолаш учун, ушбу локуснинг прогностик самарадорлиги юқори эмаслиги ҳақида далолат беради.

Ушбу генни текшириш натижасида аниқланган тафовутлар статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади. Шундай қилиб, олинган маълумотлар, преэклампсиянинг ривожланиши хавфига мойиллигини баҳолаш учун, мустақил омил сифатида AGTR1 генининг A1166C прогностик самарадорлигининг айтарлик юқори эмаслиги ҳақида далолат беради.

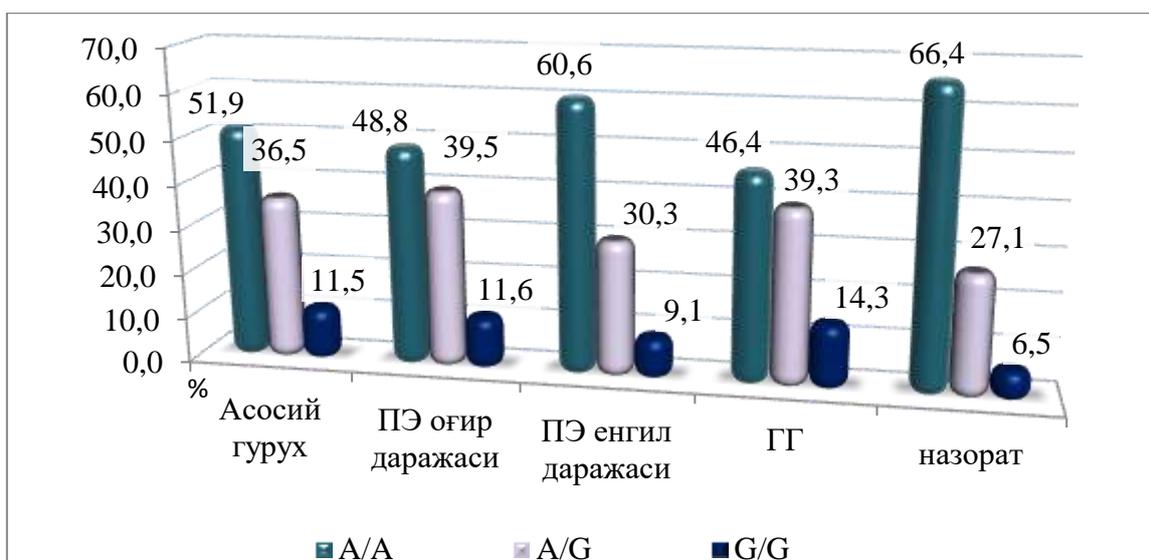


Расм 3. Беморлар ва назорат гуруҳларида AGTR1 гени A1166C полиморфизми генотиплари тақсимланишининг частотаси

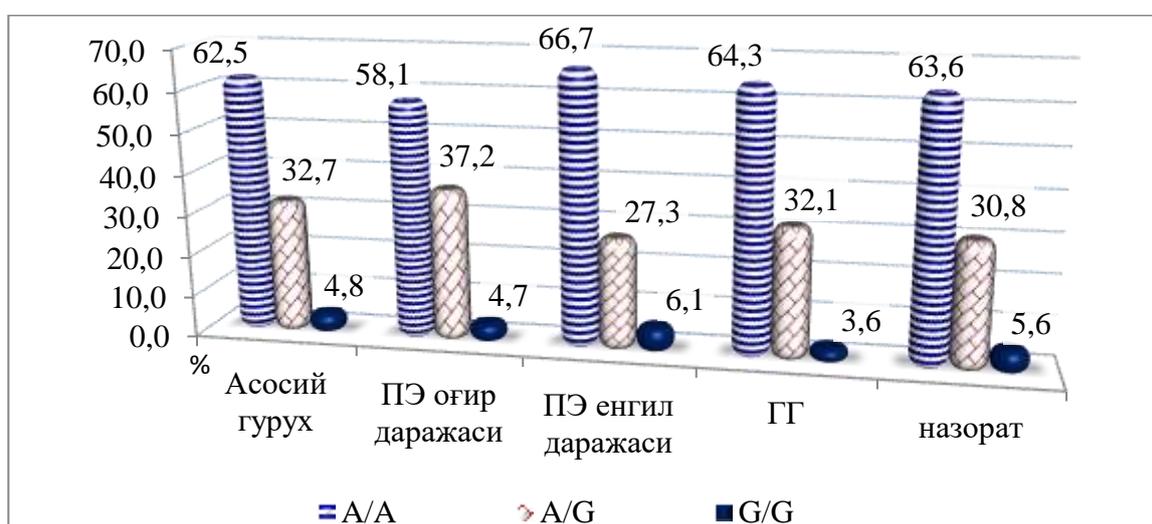
Ренин-ангиотензин тизими ишининг тўлиқ аниқ эмаслиги натижаларнинг бундай бир хилда бўлмаслигининг сабаби бўлиши мумкин, яъни, эҳтимол, AGTR1 ангиотензин рецепторининг ўрганилаётган гени артериал гипертензия ривожланишининг “бош” звеноси ва преэклампсия учун аниқ специфик маркери бўлмаслиги мумкин. Шунини таъкидлаш лозимки, артериал гипертензия ва преэклампсиянинг ривожланишига генетик мойиллигининг бундай “бош” маркерларининг аниқланиши қийин масала бўлиб ҳисобланади, чунки тизимли артериал қон босимининг регуляцияси ва буйракдаги қон оқимининг пасайишида иштирок этувчи генлар сони анча кўп, ва улар аҳоли ва этник гуруҳларда фарқ қилиши мумкин.

Диссертациянинг бешинчи бобида “**NO-синетаза гени, айнан NOS3 (C-786T) гени полиморфизмларининг ролини текшириш**” Назорат гуруҳида NOS3 гени C-786T полиморфизми C/C гомозиготали генотипининг устунлик қилишига ифодаланган интилиш ўрнатилди, у, гестацион гипертензия - 46.4% бўлган гуруҳдан фарқли равишда, 66.4% ҳолатда аниқланган ($\chi^2=3.75$; $p=0.05$; $RR=0.05$; $95\%CI:0.19-2.53$; $OR=0.44$; $95\%CI:0.19-1.01$). Текширувдаги беморлар ва назорат гуруҳида гетерозиготали генотип хиссаси, мос равишда, 27.1% га қарши 39.3% ни ташкил қилди ($\chi^2=1.58$; $p=0.21$; $RR=0.21$; $95\%CI:0.40-5.31$; $OR=1.74$; $95\%CI:0.73-4.13$).

Шунингдек гестацион гипертензия билан оғриган беморлар гуруҳида, назорат гуруҳи билан таққослаганда, 6.5% га қарши 14.3% мос равишда, T/T гомозиготали генотипининг устунлик қилишига интилиш кузатилган ($\chi^2=1.78$; $p=0.19$; $RR=0.19$; $95\%CI:0.41-11.79$; $OR=2.38$; $95\%CI:0.67-8.52$). Буларнинг барчаси гестацион гипертензиянинг ривожланишига нисбатан ушбу генотипда предиктив хоссалар мавжудлигининг эҳтимолини кўрсатади. Шундай қилиб, биз томондан олиб борилган тадқиқотда олинган натижалар преэклампсиянинг ривожланиш механизмида NOS3 гени (қон томирлари эндотелиал дисфункцияси билан ассоциацияланувчи) C-786T полиморфизми нохуш генотипик вариантларининг муҳим хиссаси ҳақида хулоса чиқариш имконини беради.



Расм 4. Беморлар ва назорат гуруҳларида NOS3 генида C-786T полиморфизми генотиплари тақсимланишининг частотаси

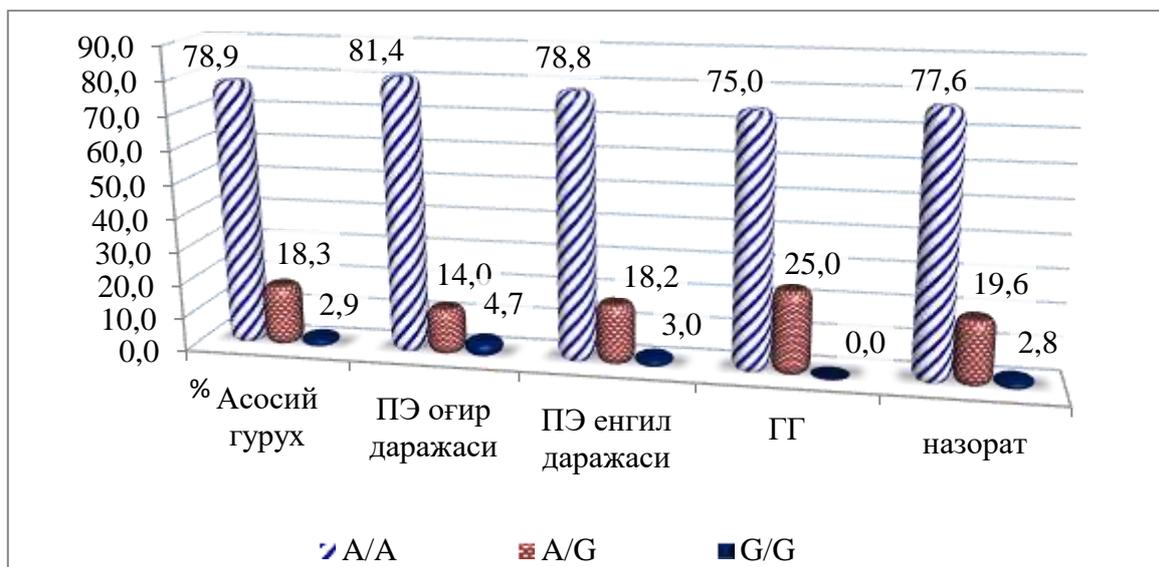


Расм 5. Беморлар ва назорат гуруҳларида eNOS генида C774T полиморфизми генотиплари тақсимланишининг частотаси

Тадқиқот шуни кўрсатдики, eNOS эндотелиал дисфункциясининг гени C774T полиморфизм бўйича генотиплар ва аллеллар тақсимланиш частотасининг характери барча таққосланаётган гуруҳларда ва кичик гуруҳларда бир хил. Прееклампсия ривожланишининг механизмида ўрганилаётган полиморфизмнинг мустақил хиссаси аҳамиятли эмас. Эндотелиал дисфункциянинг ушбу полиморфизми бўйича назорат гуруҳи ва прееклампсия билан оғриган беморлар гуруҳи орасида генотиплар ва аллеллар частотасининг тақсимланишида статистик аҳамиятга эга тафовутлар аниқланмаган.

Бу, қуйида келтирилган сабаблар билан тушунтирилади: ҳар қандай ген полиморфизмининг мавжуд статуси асосан нейтрал бўлиб, улар кўпинча бошқа яқин жойлашган мутацион, яъни геннинг функционал ўзгаришлари билан узвий боғланган. Қон томирлари эндотелиал дисфункциялари билан боғланган артериал гипертензия кўпинча eNOS гени экспрессиясининг нафақат ошиши ёки

пасайишига, балки ренин-ангиотензин тизимининг бошқа генлари, шунингдек эстроген рецептори генлари билан комбинациясига боғлиқдир. Бундан ташқари, ген-ген ўзаро таъсири ва бошқа муҳим муҳит омилларининг ўзаро таъсири мавжуд. Шунинг учун кейинчалик юқорида кўрсатилган ўзаро таъсир этувчи генетик тизимларнинг полиморф локусларини таҳлилга имкони борича максимал даражада жалб қилиш билан бундай тадқиқотни давом эттириш зарур деб ҳисоблаймиз.



Расм 6. Беморлар ва назорат гуруҳларида ESR1 генида G/A полиморфизми генотиплари тақсимланишининг частотаси

Маълумки, ESR1 гени ушбу полиморфизмининг G/A ёки A/A генотипларини сақлаган нохуш A аллели эндометрийда эстроген рецептори ишлаб чиқарилиши экспрессиясининг пасайиши, бинобарин, қонда циркуляциядаги эстрогенларнинг паст даражаси билан боғланади. Ўз навбатида биокимёвий маълумотлар шу ҳақида далолат берадики, қон зардобидида ушбу гормоннинг паст даражаси аёлда ҳомиладорликнинг турли асоратлари ривожланиши хавфини оширишга олиб келувчи омил бўлиши лозим. Агар бундай тахмин (концепция) тўғри бўлса, унда ESR1 эстроген рецепторининг ушбу гени бўйича биз томондан олинган натижалар преэклампсиянинг шаклланишига нисбатан парадоксал ҳисобланади.

Ҳомиладорликнинг турли асоратларининг шаклланишида ESR1 эстроген рецептори генининг ҳиссасига нисбатан илмий далиллар етарли эмаслигига қарамай, биз томондан олинган қарама-қаршиликларга мумкин бўлган жавобларни топишга ҳаракат қилдик. Эҳтимол ESR1 генининг нохуш генотипик вариантлари тегишли гормоннинг паст экспрессиясининг **мустақил**, яъни **индивидуал** маркери бўлиб ҳисобланмайди. Ушбу генотипик вариантларнинг экспрессияси ESR оиласига мансуб бошқа кластер-генларнинг мутацион вариантлари ва метаболизм, липидлар алмашинуви, цитокинлар ва ўсиш омиллари, гемостаз тизими ва қон томир тизими, эндотелий функциясини бошқариш ва б. генлари каби модификатор генлар билан координацияланади.

Бундай мураккаб эпигенетик самара ҳомиладор аёллар қонида ушбу гормоннинг экспрессияси ва ишлаб чиқарилиши нисбатига аҳамиятли таъсир кўрсатиши мумкин ва бачадон қон томири деворлари ўтказувчанлигини оширишнинг оптимал шароитини яратиш ва преэклампсиянинг шаклланиши учун контраст потенциал бўлиб ҳисобланади.

ХУЛОСА

“Ҳомиладорларда преэклампсияни клиникагача ташхислаш ва натижаларини прогнозлаш” мавзусида тиббиёт фанлари докторининг (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларни чиқариш мумкин:

1. Преэклампсия клиник кечишининг қатор аллел генларнинг бузилиши билан узвий ўзаро боғлиқлиги ўрнатилди. AGT (Thr174Met) ва AGTR2 (A/G) генлари генотипик вариантларининг ташувчиси билан преэклампсиянинг ривожланиши хавфи ва оғирлик даражаси орасида аҳамиятли ассоциация аниқланди. “Функционал нохуш” генотипик вариантларнинг ташувчанлигида преэклампсиянинг ривожланиши хавфи мос равишда 1,5 (OR=1.7; $\chi^2=3.0$; $p=0.09$) ва 2.4 (OR=2.4; $\chi^2=4.4$; $p=0.04$) баравардан кўпга, касаллик кечишининг оғирлиги 5 (OR=5.2; $\chi^2=2.0$; $p=0.1$) ва 3.8 баравардан (OR=1.7; $\chi^2=3.8$; $p=0.05$) кўпга ошади. Аксинча, ушбу генларнинг Thr174Thr ва A/A ёввойи генотипик вариантлари касаллик ривожланишининг паст хавфи билан боғланган ($p<0.05$).

2. Преэклампсиянинг ривожланиши хавфи ва AGT (Met235Thr) ва AGTR1 (Met235Thr) генлари полиморф вариантлари орасида аҳамиятли боғлиқлик аниқланмади, бу касалликнинг ривожланиши механизмида ушбу генларнинг мустақил роли йўқлиги ҳақида хулоса қилишга имкон беради (OR<1; $\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

3. Преэклампсиянинг ривожланиши хавфи ва NOS3 гени C-786T полиморфизмининг кам учрайдиган аллел вариантининг ташувчиси орасида NO-синтетаза ферментининг пасайиши билан боғланган аҳамиятли ўзаро боғлиқлиги аниқланган. Ушбу аллел вариантининг ташувчанлигида касалликнинг ривожланиш хавфи ишонарли тарзда деярли 1,7 баравар ошади (OR=1.7; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$); аксинча, C786C ёввойи генотипик варианты касалликнинг шаклланишига нисбатан протектив эффекти билан боғланади (OR=0.6; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$).

4. Эндометрий хужайралари пролиферациясининг регуляциясида, ангиогенезда ва яллиғланишда ESR1 эстроген рецептори генининг модификацияловчи ҳиссасига қарамай, биз томондан олинган маълумотлар преэклампсиянинг патогенезида ушбу геннинг мустақил роли мавжуд эмаслиги ҳақида далолат беради (OR<1; $\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

5. Преэклампсиянинг нозологик синтропияси асосида ётувчи артериал қон босими ва қон томир тонуси регуляциясининг бузилишига нисбатан биз томондан ўрганилган генлар тизимининг 2 ёки ундан ортиқ нохуш генотипик вариантлари ташувчисининг аҳамиятли аддитив эффекти кўрсатилган. Ушбу маълумотлар аёлларда преэклампсиянинг ривожланиши механизмида ренин-ангиотензин тизими, эндотелиал дисфункция ва эстроген жинсий гормонлари

регуляцияси бузилишининг ўзаро таъсирида синергизм мавжудлиги ҳақида назарий концепция билан мос келади. Юқорида кўрсатиб ўтилган генларнинг генотипик вариантлари билан преэклампсиянинг баъзи патогенетик аҳамиятга эга клиник маълумотлари ва биокимёвий параметрлари орасида корреляцион боғлиқлик ўрнатилди.

6. Миқдори преэклампсия ва гестацион гипертензиянинг оғирлик даражаси ва касалликнинг клиник белгиларининг кучайиши билан корреляцияланувчи sFlt1 оқсилнинг прогностик роли ўрнатилди.

7. Текширув алгоритми такомиллаштирилди ва базис терапияни олиб боришда шахсийлаштирилган ёндошувга имкон берувчи преэклампсиянинг ривожланиш хавфи ва клиник кечишини самарали прогнозлашнинг мезони ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01ПРИ
ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КУРБАНОВ БАХОДИР БОБИРОВИЧ

**ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ИСХОДОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2021.1./Тib544

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» по адресу (www.ziynet.uz)

Научный консультант:

Курбанов Джахонгир Джамалович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Гельдиева Маргарита Собировна
доктор биологических наук, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Международный институт последипломного образования, Республика Казахстан.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. (Тел./факс: (+99871)-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № _____) Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. (Тел./факс: (+99871)-262-33-14

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2022 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2022 года).

А. В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

К. Н. Хаитов

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

Д. И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире уделяется особое внимание диагностике и лечению гипертонических состояний у беременных, а также связанных с ними осложнений. Перинатальные осложнения, встречающиеся после родов у женщин с преэклампсией и эклампсией, являются актуальной проблемой современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...преэклампсия — мультисистемное патологическое состояние, встречающееся у 3-5% беременных...»¹. Заболевание является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, при этом преэклампсия является одной из ведущих причин материнской смертности. Преэклампсия остается одной из наиболее актуальных проблем в связи с возможным развитием преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развитием фетоплацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития плода, рождением детей с низкой массой тела.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию методов ранней диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики преэклампсии и ее осложнений у беременных женщин. В связи с этим особое внимание уделяется использованию современных биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических технологий в медицине и ранней профилактике возможных осложнений, а также выявлению причин заболевания. Совершенствование и эффективное применение новых высокотехнологичных методов диагностики с помощью молекулярно-генетических технологий является приоритетной задачей современного акушерства и гинекологии.

В нашей стране в целях реализации комплексных реформ по повышению качества медицинских услуг, приведению системы здравоохранения в соответствие с международными стандартами, «...разработке эффективных критериев ранней диагностики, прогноза, лечения и профилактики преэклампсии у женщин, такие приоритеты, как расширение объемов и повышение качества первичной медико-санитарной помощи женщинам, беременным и детям, формирование современной инфраструктуры для оказания квалифицированной, специализированной высокотехнологичной медицинской помощи женщинам и детям...»². В связи с этим необходимо поднять на новый уровень качество оказания медицинской помощи беременным женщинам, провести такие исследования, как ранняя диагностика пациенток с преэклампсией и артериальной гипертензией, разработка методов профилактики осложнений и реабилитации.

¹ Клинические рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. 2021.

² Постановление Президента Республики Узбекистан, от 08.11.2019 г. № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан: № ПП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», № ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения», № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», № ПП-4513 от 8 ноября 2019 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям" а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации³
Исследования, направленные на совершенствование механизмов возникновения преэклампсии у женщин, ранней диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования заболевания проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе American Society for Reproductive Medicine (США), Society of Reproductive Investigation (США), Harvard Medical School (США), Weill Cornell Medical Center (США), Royal college of obstetrics and gynecology (Великобритания), International society of gynecology endocrinology (Италия), European society of hypertension (Италия), Vienna General medical university (Австрия) European Society of Human Reproduction and Embryology (Бельгия), Korean catholic univesity – St.Vincent hospital (Южная Корея), University of Tokyo (Япония), Istanbul Medical University (Турция), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия), НИИ акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта (Россия), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия) а также Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Узбекистан).

Всемирные исследования посвященные изучению преэклампсии и гипертонических состояний у беременных, ранней диагностики, лечения и профилактики их осложнений дали ряд важных результатов, в том числе

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://www.asrm.org/>, <https://www.sri-online.org/>, <http://www.harvard.edu/>, <https://obgyn.weillcornell.org/>, <https://www.rcog.org.uk/>, <http://www.isgesociety.com/>, [http://www.eshonline.com /](http://www.eshonline.com/), <https://www.akhwien.at/>, <https://www.stvincent.kr/>, <https://www.u-tokyo.ac.jp/>, <https://www.istabul.edu.tr/>, <https://ncagp.ru/>, <http://www.ott.ru/>, <http://www.sechenov.ru/>, <http://www.tashpmi.uz/> и других источников.

важность гормональных нарушений у женщин при гипертоническом синдроме во время беременности и его осложнениях (American Society for Reproductive Medicine (США), (Korean catholic univesity – St.Vincent hospital (Южная Корея), (Istanbul Medical University (Турция); доказано, что этиология и механизм развития тяжелой преэклампсии у женщин связаны с генетическими факторами (International society of gynecology endocrinology (Италия), (European society of hypertension (Италия), (Vienna General medical university (Австрия); доказана ценность количественного определения плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии (Weill Cornell Medical Center (США), (Royal college of obstetrics and gynecology (Великобритания); усовершенствованы доплерометрические критерии диагностики а также стандарты лечения у беременных женщин с легкой и тяжелой преэклампсией (European society of hypertension (Италия); доказана роль мутированных вариантов генов эндотелиальной дисфункции в ранней диагностике тяжелой преэклампсии (University of Tokyo (Япония); доказан системный воспалительный механизм в развитии гипертонического синдрома у беременных (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Россия); доказан патофизиологический эффект тромбопатии и тромбоцитарного шторма на клиническое течение преэклампсии и гестационной гипертензии (Российский медицинский университет им. И.М.Сеченова (Россия); установлена диагностическая ценность экспрессии генов, регуляторов ренин-ангиотензиновой системы, в ранней диагностике преэклампсии (НИИ акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта (Россия).

Во всем мире проводятся исследования по совершенствованию методов ранней диагностики, прогнозирования и профилактики осложнений преэклампсии и научного обоснования по следующим приоритетным направлениям: обоснование критериев прогнозирования развития заболевания у беременных женщин; разработка профилактических алгоритмов с использованием современных молекулярно-генетических, иммунологических методов исследования; изучить роль экспрессии генетических рецепторов в развитии и диагностике преэклампсии как маркеров прогнозирования и диагностики рецидива преэклампсии у женщин с факторами риска; совершенствование методов лечения, направленных на антиагрегантную, гипотензивную терапию.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме преэклампсии, многие вопросы этиологии и патогенеза данного осложнения беременности остаются противоречивыми. Ни одна из гипотез возникновения преэклампсии не дает ответа на все связанные с этим осложнением беременности вопросы. Содержание белка Sflt1 позволяет определить уровень ангиогенности в эндотелии сосудов, что может играть большую роль в развитии преэклампсии. [Cerdeira A.S, et.al. 2018] На сегодняшний день стали появляться научные работы, посвященные глубокому изучению патогенетической роли ряда генов в развитии преэклампсии. Они включают в себя определение уровня

полиморфизма, роли мутации и взаимодействия нескольких аллельных генов. [Hornakova A. et.al. 2018]. Особенно представляет большой интерес изучения роли полиморфизма генов регуляторов «ренин-ангиотензиновой системы», «эндотелиальной дисфункции» и рецептора эстрогена. [Li Y. et al. 2015]. В плане разработки подхода к профилактике и лечению преэклампсии важно учитывать, что она имеет два типа фенотипических проявлений: ранние (плацентарные) и поздние (материнские), особенности течения беременности, изменения лабораторно-инструментальных данные, материнские и перинатальные результаты, было показано, что фенотип преэклампсии оказывает негативное влияние на течение младенчества [Morgan H. L. et al. 2018].

В странах СНГ проведены многочисленные исследования по ранней диагностике и прогнозированию осложнений заболевания, внедрены обновленные рекомендации по лечению и профилактике женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией. Научные исследования доказали значение тромботической микроангиопатии в этиопатогенезе преэклампсии [Макацария А.Д. и соавт., 2018]. Изучена роль децидуальных NK-клеток и эндотелиальных факторов - эндоглина, ингибиторов в клиническом течении гестационной гипертензии и преэклампсии [Стрияков А.Н. и соавт., 2016, Барановская Е.И. 2018]. Доказана значимость белков NFκB, MAPK, JNK как прогностических критериев профилактики осложнений преэклампсии [Галина Т.В. и соавт., 2017]. Также разработана схема эндотелиальной болезни и ангиогенного коэффициента в диагностике разных степеней преэклампсии у беременных женщин [Доброхотова Ю.Е., соавт., 2016].

Ученые Узбекистана выявили корреляцию между морфологическими изменениями эндотелиального белка и плацентарного фактора роста (PLGF) в плацентарном ложе вследствие нарушения процесса псевдоваскулогенеза при диагностике преэклампсии [Махмудова С.Е., 2019]. А также определяли диагностическую ценность аллельных генов (CYP11B2, AGT) у женщин с гестационной гипертензией (Ашурова У.А., 2020).

Изучение молекулярно-генетических маркеров у беременных с преэклампсией является одним из наиболее перспективных и абсолютно новых направлений ранней диагностики, прогнозирования и патогенетического лечения осложнений заболевания. Несмотря на использование инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики тяжелых форм преэклампсии и эклампсии в развитых странах на протяжении длительного времени, поиск путей снижения перинатальных осложнений остается предметом непрекращающихся дискуссий в научных кругах.

До настоящего времени в Республике не проводились такие комплексные исследования по изучению, антиангиогенных факторов – растворимого рецептора fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt) при такой тяжелой патологии как преэклампсия. Однако проведение исследований позволило бы с новых позиций взглянуть на патогенез преэклампсии и его осложнений, а также разработать меры их предупреждения.

Новейшие разработки в области молекулярно-генетических исследований организма человека открывают новые возможности в развитии медицины, а именно, персонифицированной профилактической медицины.

В нашей Республике имеются единичные работы по изучению этой проблемы при преэклампсии. При этом авторы изучали 1-2 гена, что не может полностью отразить механизмы развития преэклампсии у беременных.

Изученные нами гены, представляют собой три самостоятельные системы генов регуляторов - «ренин-ангиотензиновой системы»; «эндотелиальной дисфункции» и рецептора эстрогена. Такой системный подход к изучению данной проблемы ранее не проводился.

Все выше сказанное определило актуальность, целесообразность и научно-практическую обоснованность нашего научного исследования, в котором исследовались ранее не изученные семь генов. Этим обосновывается необходимость проведения данного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках НИР Ташкентского педиатрического медицинского института №ПЗ-201709071 «Разработка методов ранней диагностики преэклампсии у беременных» (2018-2020 гг.).

Цель исследования заключается в изучении патогенетической роли генов регуляторов «ренин-ангиотензиновой системы», «эндотелиальной дисфункции» и рецептора эстрогена, а также антиангиогенных белков в ранней диагностике и прогнозировании исходов беременности при преэклампсии.

Задачи исследования:

провести комплексное клинико-генетическое исследование женщин с преэклампсией, проанализировать роль полиморфных вариантов регуляторных генов «ренин-ангиотензиновой системы» – AGT (Thr174Met и Met235Thr) AGTR1(A1166C), AGTR2 (A/G), в зависимости от клинических форм преэклампсии.

определить роль полиморфных вариантов регуляторных генов «эндотелиальной дисфункции» –NOS3 (C-786T), eNOS (C774T) а также рецептора эстрогена ESR1 (G/A) в механизме развития преэклампсии

изучить ассоциативные связи между генотипическими вариантами этих генов и развитием преэклампсии

изучить синергичный эффект различных сочетаний «функционально неблагоприятных» генотипов генов регуляторов в формировании и прогрессировании преэклампсии.

изучить роль антиангиогенного фактора Sflt1 в диагностике и исходов преэклампсии.

разработать комплекс мер по ранней диагностике, лечению, прогнозированию исходов и профилактике преэклампсии у женщин.

Объектом исследования явились 211 женщин во II-III триместре беременности 6-го городского родильного комплекса и отделения патологии беременных 4-й городской клинической больницы Ташкента.

Предметом исследования послужило венозная кровь и сыворотка беременных женщин для клинических и биохимических и молекулярно-генетических исследований, моча и послед.

Методы исследования. В исследовании использовались клинико-лабораторные, биохимические, бактериоскопические, молекулярно-генетические, функциональные, гистологические методы обследования, а также современные методы медицинской статистики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проанализирована роль полиморфных вариантов регуляторных генов «ренин-ангиотензиновой системы» – AGT (Thr174Met и Met235Thr) AGTR1(A1166C), AGTR2 (A/G), «эндотелиальной дисфункции» –NOS3 (C-786T), eNOS (C774T) и рецептора эстрогена ESR1 (G/A) в механизме развития преэклампсии и её клинического варианта в узбекской популяции.

изучены ассоциативные связи между генотипическими вариантами этих генов и развитием преэклампсии. Показаны значимые различия, как между основными и контрольными выборками, так и между подгруппами пациентов с преэклампсией по частотам генотипических вариантов ряда изученных генов.

установлены достоверные ассоциативные связи между формированием и степенью тяжести течения преэклампсии с носительством неблагоприятных аллельных вариантов полиморфизмов генов AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) и NOS3 (C-786T), находящихся в сложных внутренних сетевых взаимодействиях регуляции артериального давления и сосудистого тонуса.

доказано, что несущий код ангиотензина AGT (Thr174Met) и его рецептор (AGTR2 A/G) и ген фермента NO-синтазы NOS3 (C-786T) являются независимыми факторами риска развития преэклампсии;

установлен синергичный эффект различных сочетаний «функционально неблагоприятных» генотипов генов регуляторов «ренин-ангиотензиновой системы», «эндотелиальной дисфункции» и рецептора эстрогена, находящихся в сложных внутренних сетевых взаимодействиях, в формировании и прогрессировании преэклампсии;

доказан защитный эффект некоторых аллельных вариантов генов «ренин-ангиотензиновой системы» и «эндотелиальной дисфункции» в отношении развития преэклампсии;

доказана прямая корреляция между клиническим течением преэклампсии, прогрессированием заболевания, её осложнениями и количественным повышением белка sflt1.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана патогенетическая связь между нарушением регуляции артериального давления и сосудистого тонуса и носительством функционально неблагоприятных аллельных вариантов генов «ренин-

ангиотензиновой системы» – AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G), «эндотелиальной дисфункции» –NOS3 (C-786T);

усовершенствован алгоритм диагностики, прогнозирование развития и клинического течения преэклампсии;

разработан и рекомендован к применению тестирование полиморфизмов генов AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) и NOS3 (C-786T) можно рекомендовать в качестве самостоятельного прогностического маркера для оценки риска развития и прогрессирования клинического течения преэклампсии, а также при скрининговых обследованиях с целью выявления групп повышенного риска к развитию заболевания;

рекомендован с целью выявления групп повышенного риска к развитию преэклампсии определять функционально ослабленные генотипические варианты, обладающие достоверными высокими значениями отношений шансов, которые позволяет использовать их в качестве диагностических маркеров при скрининговых обследованиях;

рекомендовано определение белка sflt1 в качестве прогностического маркера с целью оценки риска развития преэклампсии и гипертензивных состояний у беременных женщин;

рекомендовано выявление экспрессии аллельных генов AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) и NOS3 (C-786T) для профилактики развития преэклампсии при планируемой беременности у женщин с высоким риском.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением теоретических подходов и современных, взаимодополняющих, информативных клинических, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследований, проведенных на достаточном количестве больных, а также сопоставлением полученных научных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключение и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что молекулярно-генетические исследования полиморфизма генов регуляторов «ренин-ангиотензиновой системы», «эндотелиальной дисфункции» и рецептора эстрогена позволили выявить новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке критериев прогнозирования, ранней диагностики и профилактики осложнений тяжелой преэклампсии у беременных женщин с помощью экспрессии аллельных генов AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G), NOS3 (C-786T). Это позволило усовершенствовать алгоритм диагностики и лечения данного заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов, полученных по разработке диагностических и прогностических критериев преэклампсии:

разработаны и внедрены методические рекомендации «Разработка метода ранней диагностики преэклампсии у беременных с использованием

антиангиогенного белка sFlt1» (заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/114 от 2 марта 2022 года.) Данная методическая рекомендация позволяет определить клиническую, диагностическую и прогностическую роль белка sFlt1 в диагностике заболевания;

разработаны и внедрены методические рекомендации «Особенности полиморфизма алельных генов у женщин с тяжелой преэклампсией» (заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/114 от 2 марта 2022 года.) Данная методическая рекомендация позволяет провести раннюю диагностику, разработать прогностические критерии, определить вид лечения и предупредить отдаленные осложнения заболевания;

результаты исследований внедрены в практическое здравоохранение, в частности Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра Акушерство и гинекологии, Ташкентского областного перинатального центра, Ташкентского городского родильного комплекса №9 и Хорезмского областного перинатального центра. (заключение Министерства здравоохранения №08-13839 от 23 мая 2022 года).

Внедрение полученных научных результатов позволило повысить экономическую эффективность за счет снижения осложнений преэклампсии в 3,8 раза, увеличения положительного исхода беременности в 2,6 раза, а также сокращения сроков лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 22 научно-практических конференциях, в том числе, на 14 международных и 8 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 42 научных работ, из них 17 журнальных статей, в том числе - 15 в республиканских и - 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация описана в компьютерном тексте на 184 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования. Показано соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрения результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике преэклампсии**» приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные данные о этиологии и

патогенезе заболевания, а также дается подробная оценка клиники, диагностики заболевания. Также подробно изложены существующие на сегодняшний день биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические методы диагностики.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования больных»** описаны материалы и методы исследования. Проведено исследование 104 беременных женщин во II-III триместре, которые были разделены на три группы: Первая группа 43 беременных женщин с тяжелой преэклампсией, вторая группа 33 беременных с легкой преэклампсией, третья группа - 28 женщин гестационной гипертензией. Контрольная группа – 107 условно здоровых беременных женщин. Возраст обследованных женщин находился в пределах от 19 до 41 года.

Обследование проводилось на базе кафедры Акушерства и гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института, городском родильном комплексе № 6, и клинической больнице № 4, города Ташкента. Генетические исследования проводились на базе отделения молекулярной генетики Республиканского центра гематологии МЗ РУз.

У обследованных женщин изучены особенности соматического, гинекологического и акушерского статуса. Все женщины подвергались комплексному стационарному обследованию согласно принятому протоколу.

Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар. По клиническим признакам оценивали их доношенность и зрелость.

Гистологическое исследование плаценты проводилось на основании методов, описанных ранее А. П. Миловановым (1995) и А. И. Брусиловским (2001), в модификации Е. П. Калашниковой (2003). Плаценту, полученную сразу после родов, осматривали.

Для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК беременных женщин с клинически установленным диагнозом преэклампсия. Нами было определено полиморфизм генов - Thr174Met в гене AGT, Met235Thr в гене AGT, A1166C гена AGTR1, A/G в гене AGTR2, C-786T в гене NOS3, C774T в гене eNOS а также G/A в гене ESR1. Выделение ДНК из крови и ПЦР-анализ осуществляли наборами реагентов и тест-систем компании «Ампли Прайм Рибо-преп» (ООО «Некст Био», Россия). Определение концентрации полученного препарата нуклеиновых кислот в пробах проводили спектрофотометрически на приборе NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, США). Тестирование мутации проводили на ПЦР-амплификаторе Corbett research (Corbett. Австралия), с использованием тест-системы компании (ООО НПФ «Синтол», Россия) согласно инструкции производителя. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистических программ «EpiCalc 2000 Version 1.02».

Было определено количественное содержание sFlt-1 белка (Soluble Flt-1). Материалом для исследования служила сыворотка крови беременных женщин. Определяли данный белок иммуноферментным методом, а именно Электрохемилюминесцентный иммуноанализ, технология Elecsys (Испания).

В зависимости от полученных результатов проводилась оценивалась прогностическая шкала заболевания. Диапазон измерений sFlt-1: 0.10-850 пг/мл. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2011, включая использование встроенных функций статистической обработки. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторная оценка исследуемых женщин»** представлены результаты клинико-лабораторных исследований у беременных женщин с преэклампсией различной степени, проведен дифференциальный разбор обследуемых групп а также проведена сравнительная характеристика.

При сборе анамнеза обращало на себя внимание на количество беременностей и паритет родов. Первородящие и первобеременные женщины превалировали у женщин первой группы и составил 45,5%, в отличие от второй (30,3%) и третьей группы (25,9%). У женщин во второй группе в 39,4 % случаев отмечались вторые роды, когда как в первой группе эта цифра составила 20,5%, а в третьей группе 29,6% соответственно. В одном случае у женщины второй группы предстоящие роды были пятыми. В 27,3% у женщин в первой группе отмечался самопроизвольный выкидыш, во второй в 24,2% случаев, а в третьей 25,9%.

При сборе анамнеза обращало на себя внимание то что в большинстве случаев у обследованных лиц, из гинекологических заболеваний встречались Бактериальный вагиноз. У женщин в первой группе составил 52,3 %, во второй 42,4 %, а в третьей – 48,1 %. На втором месте по встречаемости имело место Кандидоз, в трех группах он составил 15,9%, 27,3% и 14,8% соответственно. Хронический аднексит чаще всего встречался у беременных во второй группе и составил 18,2%. Интересным фактом является то что у женщин в первой и второй группе отмечалось заболевание миомы матки (13,6% и 21,2% соответственно) а также наличие наружного генитального эндометриоза (6,8% и 9,1% случаев) Эрозия шейки матки в 15,9 % случаев встречалось у женщин с тяжелой преэклампсией и в 14,1 % случаев у пациенток с гестационной гипертензией.

Было подробно изучено соматическое здоровье исследуемых женщин, а также наличие у них сопутствующих заболеваний. Как известно одним из основных причин развития гипертонических состояний в время беременности является заболевания эндокринной системы в частности ожирение, поражение щитовидной железы и др. Так ожирение у больше отмечалось у пациенток в первой группы, и составил 40,9%. Во второй группе аналогичный диагноз встречался в 39,3 %, а в третьей 33,3% случаев. Варикозная болезнь, особенно нижних конечностей чаще встречалось также в первой группе (25,0%), в отличии от второй (18,2%) и третьей группах (18,5%) Данные женщины проходили углубленное обследование с консультацией сосудистого хирурга. Также у обследованных лиц выявлялось заболевания щитовидной железы (диффузно токсический зоб, тиреотоксикоз и др.) 24,2 % случаев данные

заболевания отмечались во второй группе, и соответственно 20,5% и 14,8 % в первой и третьей соответственно. Нами было выявлено случаи заболевания мочевыделительной системы, в частности обострения хронического пиелонефрита. Больные отмечали такие жалобы как дизурические явления, повышения температуры тела, боли в поясничной области. ИМТ отмечались в 22,7%, 27,3%, 33,3% случаев во всех трех группах. Кроме того, во всех группах отмечалось развитие анемии различной степени тяжести, больше в первой группе, а именно – 34,1%, во второй – 30,3% а в третьей – 33,3 % случаев. У одной женщины в первой группе и в одном случае во второй у женщин отмечалось пневмония.

Были изучены исходы беременности и родов у обследованных женщин. (таблица 1).

Таблица 1

Исходы родов у обследованных групп

	Роды					
	Кесарево сечение		Физиологические роды		преждевременные роды	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая группа n=44	20	45,5	24	55,5	21	47,7
Вторая группа n=33	8	24,2	25	75,8	15	45,5
Третья группа n=27	3	11,1	24	88,9	8	29,6

Так количество оперативного родоразрешения было в разы выше у беременных в первой группе с тяжелой преэклампсией. Роды путем Кесарева сечения составило 45,5 %, через естественные родовые пути в 55,5%. Все операции Кесарево сечения были выполнены в экстренном порядке. Показаниям к операции были в основном симптомы угрожающей эклампсии, отсутствие эффекта от проводимой терапии. Нужно отметить что все пациенты получали стационарное лечение согласно принятым национальным стандартам. В 47,7% случаев у женщин в первой группе отмечались преждевременные роды. В двух случаях после родов отмечалось перинатальная гибель плода (родились дети с критической массой тела), в двух случаях антенатальная гибель плода. При физиологических родах в 2 случаях отмечалось гипотоническое послеродовое кровотечение, без дефицита ОЦК. Все роды через естественные родовые пути проводились под эпидуральной анестезией. У женщин второй группы Кесарево сечение

отмечено в 24,2% случаев, 75,8 % отмечены физиологические роды. В 45,5% выявлялись преждевременные роды. Послеродовых акушерских и перинатальных осложнений отмечено не было. В третьей группе у обследованных лиц были отмечены физиологические роды в 88,9% случаев, оперативные роды в 11,1%. Количество преждевременных родов составило 29,6%. Также не было отмечено никаких осложнений.

В процессе исследования определяли концентрацию антиангиогенного белка (sFlt1) у женщин с физиологической беременностью и у беременных во всех трех группах. Как видно из таблицы 2, у женщин контрольной группы с физиологическим течением беременности количественное содержание sFlt1 составило $0,38 \pm 1,14$ нг/мл, тогда как у женщин в основных группах отмечалось достоверное повышение количества sFlt1. Так в первой группе отмечалось в среднем $10,1 \pm 0,23$, во второй группе при легкой преэклампсии $3,3 \pm 0,11$ нг/мл, в третьей группе с гестационной гипертензией $2,4 \pm 0,10$ нг/мл. Явные изменения концентрации фактора ангиогенеза выявлены у беременных женщин в трех основных группах. Можно суммировать, что с нарастанием тяжести гипертонического состояния, а также преэклампсии повышается концентрация белка sFlt1, который может достигать уровня до $10,1 \pm 0,23$ нг/мл при тяжелой преэклампсии.

Таблица 2

Содержания (sFlt1) в крови обследованных

Фактор	Контрольная группа (n=107)	Первая группа (n=44)	Вторая группа (n=33)	Третья группа (n=27)
(sFlt1) нг/мл	$0,38 \pm 1,14$	$10,1 \pm 0,23$	$3,3 \pm 0,11$	$2,4 \pm 0,10$

У больных с тяжелой преэклампсией синхронно с повышением А/Д а также с нарастанием уровня белка в моче увеличивается концентрация sFlt1 белка в крови. При физиологическом течении беременности в III триместре происходит закономерное снижение активности фактора ангиогенеза, так как белок sFlt1 является ингибитором ангиогенных факторов, синтез которых подавляется. При преэклампсии, развитой в результате морфофункциональных нарушений в плаценте усиливается синтез белка sFlt1, который приводит к активному связыванию ангиогенных факторов VEGF и PlGF. Увеличение концентрации белка sFlt1 приводит к дефициту факторов ангиогенеза, что является причиной дисфункции эндотелия жизненно важных органов и способствует усугублению тяжести течения преэклампсии. Концентрация факторов ангиогенеза находятся в зависимости от степени тяжести преэклампсии. Максимальное повышение концентрации белка sFlt1 наблюдается при тяжелой преэклампсии. Результаты проведенного исследования показали, что определение уровня ангиогенного фактора белка

sFlt1 при преэклампсии различной степени тяжести имеет важное значение для прогнозирования осложнений беременности.

В четвертой главе диссертации **Роль полиморфных вариантов регуляторных генов «ренин-ангиотензиновой системы** подробно описывается особенности полиморфизма генов - Thr174Met в гене AGT, Met235Thr в гене AGT, A1166C гена AGTR1, A/G в гене AGTR2 у женщин в основных группах и в контроле.

Оценка связи полиморфизма Thr174Met гена AGT с этиопатогенезом преэклампсии в Узбекистане проводилась впервые. Результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятных генотипических вариантов данного полиморфизма на экспрессию ангиотензиногена и работы ренин-ангиотензиновой, что является важным подтверждением о значимости генетических факторов в подверженности организма к формированию артериальной гипертензии и развитию преэклампсии. Нарастание количества неблагоприятных генотипов Thr/Met и Met/Met данного локуса связано исключительно с увеличением риска развития тяжелой формы преэклампсии. Согласно коэффициенту соотношения шансов, функционально неблагоприятные генотипы могут увеличить данной формы патологии до 5 раза. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм Thr174Met гена AGT вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к развитию и тяжести течения преэклампсии.

Не было выявлено четкой зависимости между полиморфизмом Met235Thr гена AGT и развитием преэклампсии.

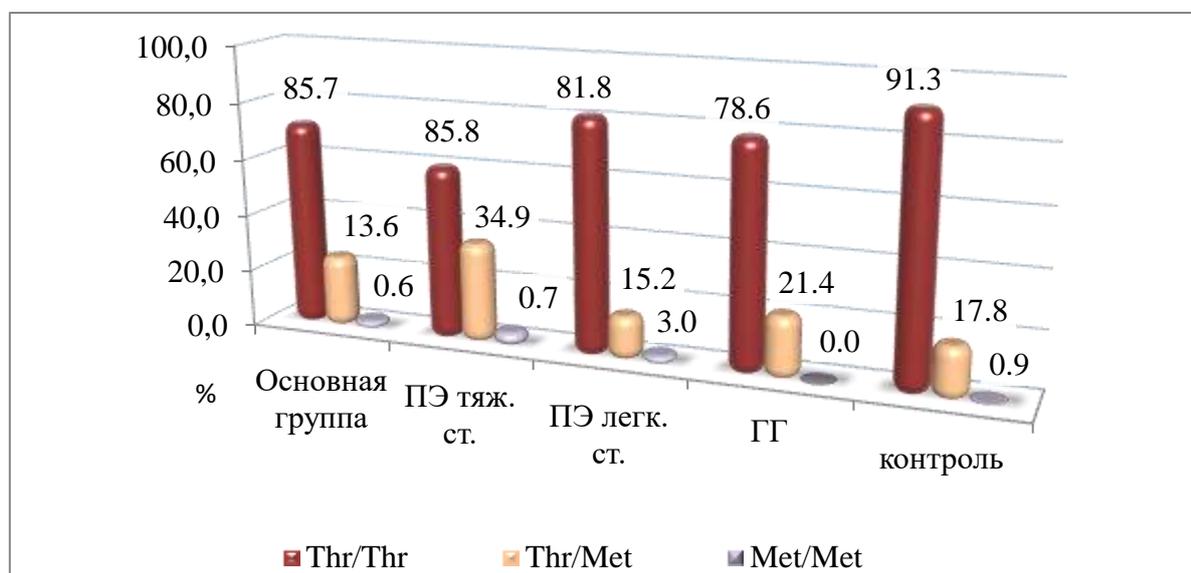


Рисунок 1. Частота распределения генотипов полиморфизма Thr174Met в гене AGT в группах пациентов и контроля

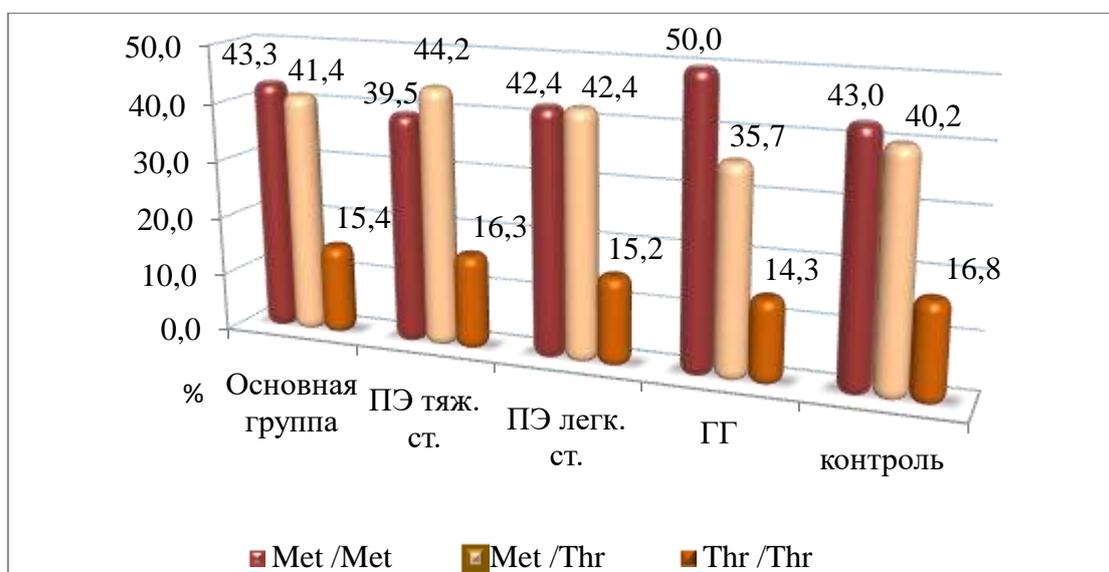


Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма Met235Thr в гене AGT в группах пациентов и контроля

Аллельные и генотипические варианты данного локуса в пределах исследованных групп пациенток с преэклампсии и контроля распространены практически равномерно. Данный полиморфизм не вносит индивидуальный вклад в сложный, патогенетическом механизме преэклампсии, что свидетельствуют о не очень высокой прогностической эффективности данного локуса в качестве самостоятельного маркера (т.е., по отдельности) для оценки предрасположенности к риску развития данной патологии.

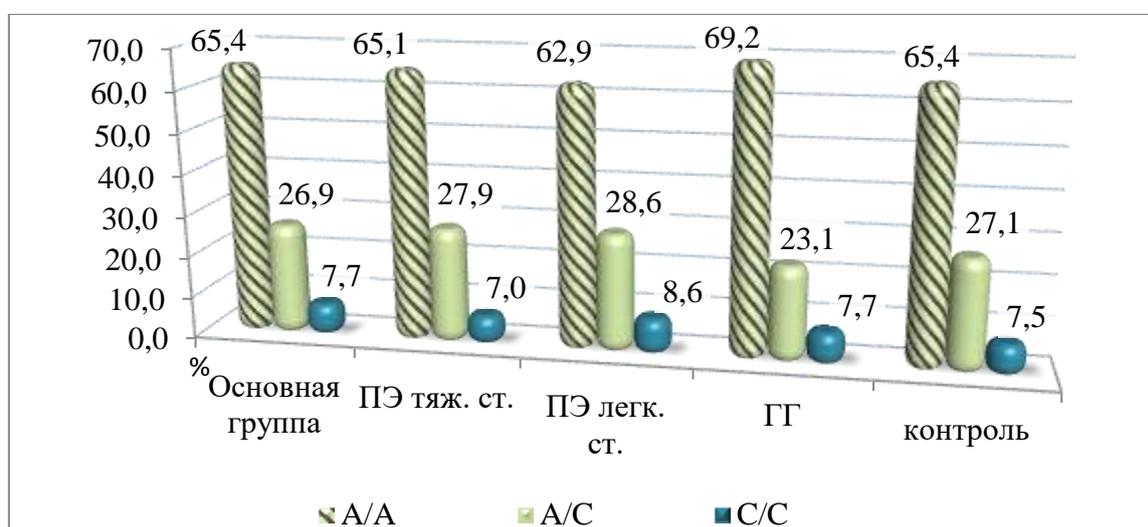


Рисунок 3. Частота распределения генотипов полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группах пациентов и контроля

В результате исследования данного гена выявленные различия не были статистически достоверными. Таким образом, полученные данные, свидетельствуют о не очень высокой прогностической эффективности A1166C гена AGTR1 в качестве самостоятельного фактора для оценки предрасположенности к риску развитию преэклампсии. Причиной такой неоднозначности результатов может быть не полная ясность работы ренин-

ангиотензиновой системы, т.е., возможно, исследуемый ген рецептор ангиотензина AGTR1 не является «главным» звеном развитие артериальной гипертензии и четко специфичным маркером для преэклампсии. Следует подчеркнуть, что выявления таких «главных» маркеров генетической предрасположенности к артериальной гипертензии и развитию преэклампсии является трудной задачей, т.к., число генов, участвующих в регуляции системного артериального давления и снижению почечного кровотока, намного больше, и они могут различаться в популяциях и этнических группах.

В пятой главе диссертации **Исследование роли полиморфизмов гена NO-синетазы**, а именно генов NOS3 (С-786Т). Была установлена выраженная тенденция к преобладанию гомозиготного генотипа С/С полиморфизма С-786Т гена NOS3 в группе контроля, где он был выявлен в 66.4%, в отличие от группы больных с гестационной гипертензией - 46.4% ($\chi^2=3.75$; $p=0.05$; $RR=0.05$; $95\%CI:0.19-2.53$; $OR=0.44$; $95\%CI:0.19-1.01$). Доля гетерозиготного генотипа в исследованных подгрупп пациенток и контроля составила 39.3% против 27.1%, соответственно ($\chi^2=1.58$; $p=0.21$; $RR=0.21$; $95\%CI:0.40-5.31$; $OR=1.74$; $95\%CI:0.73-4.13$).

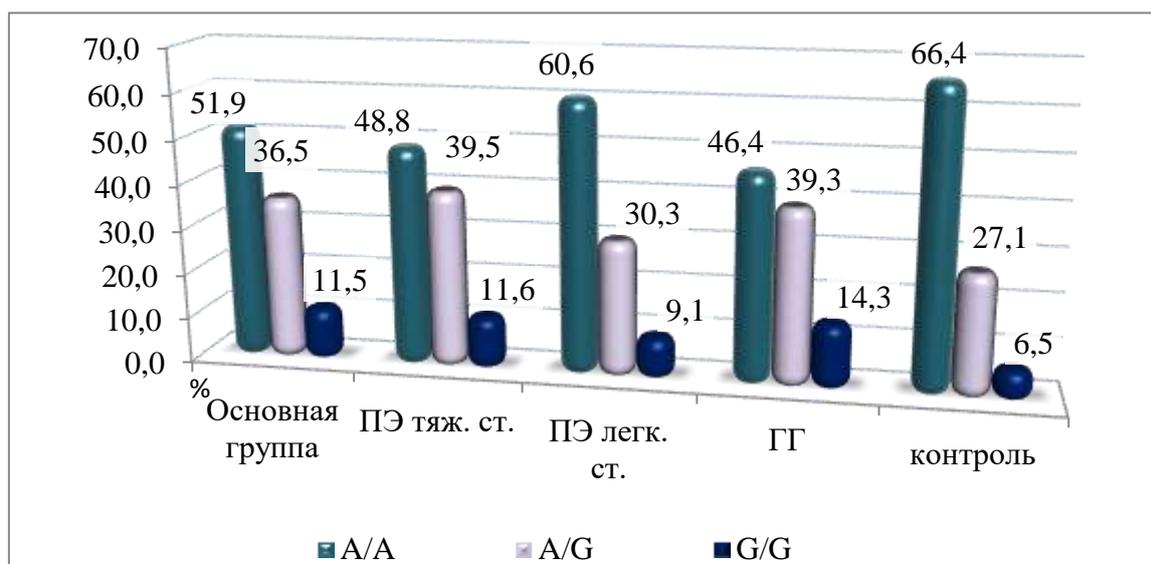


Рисунок 4. Частота распределения генотипов полиморфизма С-786Т в гене NOS3 в группах пациентов и контроля

Также была отмечена тенденция к преобладанию гомозиготного генотипа Т/Т в группе больных с гестационной гипертензией по сравнению с контрольной группой 14.3% против 6.5%, соответственно ($\chi^2=1.78$; $p=0.19$; $RR=0.19$; $95\%CI:0.41-11.79$; $OR=2.38$; $95\%CI:0.67-8.52$). Все это может указывать на вероятность наличия предиктивных свойств у данного генотипа в отношении развитие гестационной гипертензии. Таким образом, полученные результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод о значимом вкладе неблагоприятных генотипических вариантов полиморфизма С-786Т гена NOS3 (ассоциирующих с эндотелиальной дисфункции сосудов) в механизме развитие преэклампсии.

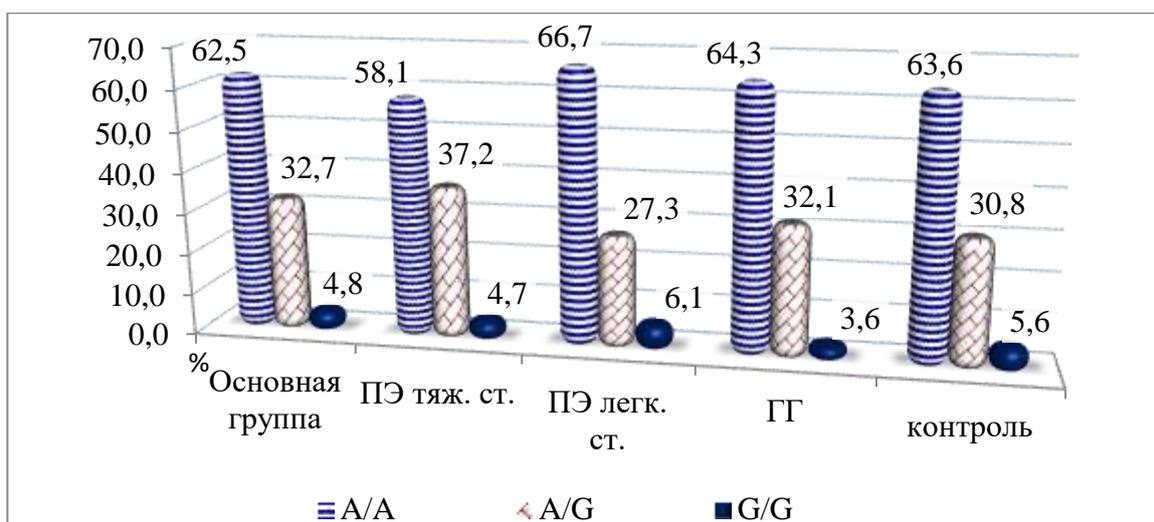


Рисунок 5. Частота распределения генотипов полиморфизма C774T в гене eNOS в группах пациентов и контроля

Исследование показало, что характер распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму C774T гена эндотелиальной дисфункции eNOS одинаков во всех сравниваемых группах и подгруппах.

Самостоятельный вклад исследуемого полиморфизма в механизме развитие преэклампсии незначим. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по данному полиморфизму эндотелиальной дисфункции между контрольной группой и группой больных с преэклампсии не выявлено.

Это, объясняется следующими причинами: имеющий статус полиморфизма любого гена в основном нейтральны, и они часто тесно связаны с другими близлежащими мутационными т.е.. функциональными изменениями гена. Артериальная гипертензия связанные с эндотелиальной дисфункции сосудов часто зависит не только от повышения или понижения экспрессии гена eNOS, но и от комбинации другими генов ренин-ангиотензиновой системы, а также генами рецептора эстрогена. Кроме того, существуют ген-генные взаимодействия и другие важные воздействия средовых факторов. Поэтому считаем необходимым в дальнейшем продолжить исследования такого рода с максимально возможным вовлечением в анализ взаимодействующих полиморфных локусов вышеуказанных генетических систем.

Как известно, неблагоприятный аллель A содержащий генотипы G/A или A/A данного полиморфизма гена ESR1 ассоциируется со снижением экспрессии продукции рецептора эстрогена в эндометрии, следовательно с низким уровнем циркулирующих эстрогенов в крови. В свою очередь биохимические данные свидетельствуют о том, что низкий уровень данного гормона в сыворотке крови должен являться предрасполагающим фактором к увеличению риска развития различных осложнения беременности у женщин. Если подобное предположение (или концепция) верна, то полученные нами результаты по данному гена рецептора эстрогена ESR1 в отношении формирования преэклампсии является парадоксальным.

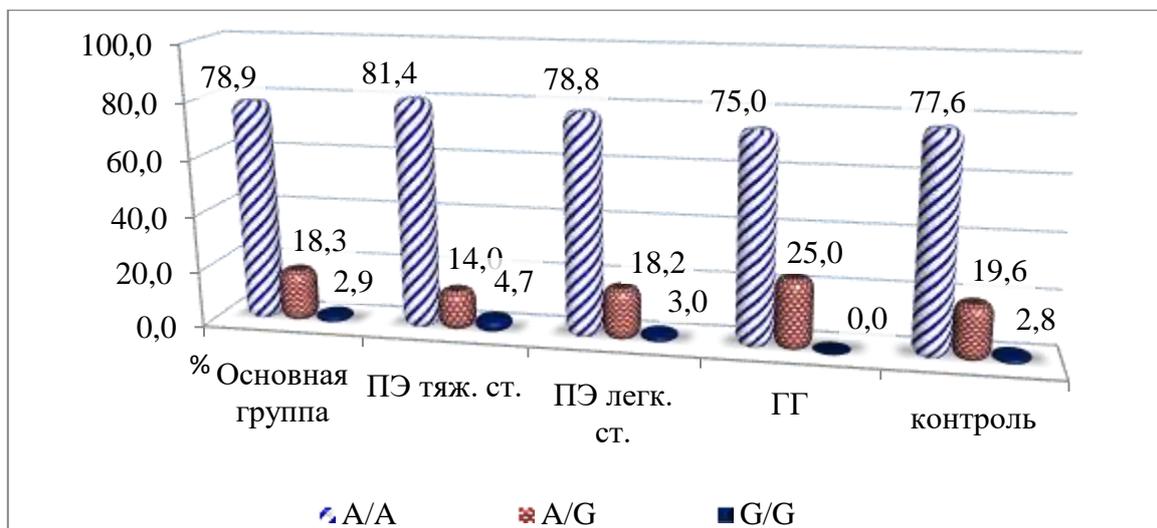


Рисунок 6. Частота распределения генотипов полиморфизма G/A в гене ESR1 в группах пациентов и контроля

Хотя научных доказательств в отношении вклада гена рецептора эстрогена ESR1 в формирование различных осложнений беременности недостаточно, но мы попытались найти возможные версии ответа на полученные нами противоречия. Возможно неблагоприятные генотипические варианты гена ESR1, не являются **самостоятельным, т.е. индивидуальным** маркером низкой экспрессии соответствующего гормона. Экспрессия этих генотипических вариантов координируется с мутационными вариантами других кластерных-генов семейства ESR и другими генами модификаторами такие как гены метаболизма, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза и сосудистой системы, регуляции функции эндотелия и т.д. Подобный сложный эпигенетический эффект может оказывать существенное влияние на соотношение экспрессии и продукции данного гормона в крови беременных женщин и являться контрастирующим потенциалом для создания оптимальных условий увеличения проницаемости стенки сосудов матки и формирования преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук (DSc) на тему: «Доклиническая диагностика и прогнозирование исходов преэклампсии у беременных» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Установлена тесная взаимосвязь клинического течения преэклампсии с нарушением ряда аллельных генов. Выявлена значимая ассоциация между риском развития и тяжести течением преэклампсии с носительством предрасполагающих генотипических вариантов генов AGT (Thr174Met) и AGTR2 (A/G). Риск развития преэклампсии при носительстве «функционально неблагоприятных» генотипических вариантов возрастает более чем в 1.5 (OR=1.7; $\chi^2=3.0$; p=0.09) и 2.4 (OR=2.4; $\chi^2=4.4$; p=0.04) раза

соответственно, тяжести течения заболевания более чем на 5 ($OR=5.2$; $\chi^2=2.0$; $p=0.1$) и 3.8 раза ($OR=1.7$; $\chi^2=3.8$; $p=0.05$). Напротив, дикие генотипические варианты Thr174Thr и A/A этих генов ассоциированы с пониженным риском развития заболевания ($p<0.05$).

2. Не обнаружена значимая связь между риском развития преэклампсии и полиморфными вариантами генов AGT (Met235Thr) и AGTR1 (Met235Thr) что позволяет сделать заключение об отсутствии самостоятельной роли этих генов в механизме развитие заболевания ($OR<1$; $\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

3. Выявлена значимая взаимосвязь между риском развития преэклампсии и носительством редкого аллельного варианта полиморфизма C-786T гена NOS3, ассоциированный со снижением синтеза фермента NO-синтетазы. Риск развития заболевания при носительстве данного аллельного варианта достоверно увеличивается почти в 1.7 раз ($OR=1.7$; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$);, напротив, дикий генотипический вариант C786C ассоциируется с протективным эффектом в отношении формирования заболевания ($OR=0.6$; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$).

4. Несмотря на модифицирующий вклад гена рецептора эстрогена ESR1 в регуляции пролиферации клеток эндометрия, ангиогенезе и воспалении, полученные нами данные свидетельствуют, об отсутствии самостоятельной роли этого гена в патогенезе преэклампсии ($OR<1$; $\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

5. Показан значимый аддитивный эффект носительство 2-х или более неблагоприятных генотипических вариантов изученных нами систем генов в отношении нарушения регуляции артериального давления и сосудистого тонуса лежащих в основе нозологической синтропии преэклампсии. Эти данные согласуются с теоретической концепцией о наличии синергизма во взаимодействиях нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункции и половых гормонов эстрогенов в механизме развития преэклампсии у женщин.

6. Установлена коррелятивная связь между некоторыми патогенетически значимыми клиническими данными и биохимическими параметрами преэклампсии с предрасполагающими генотипическими вариантами вышеуказанных генов.

7. Установлена прогностическая роль белка sFlt 1, содержание которого коррелирует с тяжестью преэклампсии и гестационной гипертензии и нарастанием клинических признаков заболевания.

8. Усовершенствован алгоритм обследования и разработан критерий эффективного прогнозирования риска развития и клинического течения преэклампсии позволяющие персонафицированный подход к проведению базисной терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KURBANOV BAKHODIR BOBIROVICH

**PRECLINICAL DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF OUTCOMES OF
PRE-ECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF
SCIENCE (DSc) ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2022

The theme of the doctor of science (DSc) was registered at the High Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2021.1./Tib544

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific consultant:	Kurbanov Djakhongir Djamalovich Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Katakhodjaeva Makhmuda Hamdamovna Doctor of medical sciences, professor Geldieva Margarita Sobirovna Doctor of biological sciences, professor Karimova Feruza Djavdatovna Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	International Institute of Postgraduate Education, Republic of Kazakhstan.

Defense will take place «__» _____ 2022 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Bogishamol street, 223. Tel./Fax: (99871)262-33-71, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral (DSc) dissertation is registered in Informational-resource center of Tashkent pediatric medical institute, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100140, Tashkent, Bogishamol street, 223. Tel./Fax: (99871)262-33-71)

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2022 year
(mailing report № _____ on «__» _____ 2022 year)

A. V. Alimov

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

K.N Khaitov

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

D.I. Akhmedova

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

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work to study the pathogenetic role of genes regulating the "renin-angiotensin system", "endothelial dysfunction" and estrogen receptor, as well as anti-angiogenic proteins in early diagnosis and prediction of pregnancy outcomes in preeclampsia.

The object of the research were 211 women in the II-III trimester of pregnancy of the 6th city maternity complex and the department of pathology of pregnant women of the 4th city clinical hospital of Tashkent.

Scientific novelty of the research was as follows:

The role of polymorphic variants of the regulatory genes of the "renin-angiotensin system" - AGT (Thr174Met and Met235Thr) AGTR1 (A1166C), AGTR2 (A/G), "endothelial dysfunction" -NOS3 (C-786T), eNOS (C774T) and receptor estrogen ESR1 (G/A) in the mechanism of development of preeclampsia and its clinical variant in the Uzbek population.

The associative links between the genotypic variants of these genes and the development of preeclampsia have been studied. Significant differences were shown both between the main and control samples, and between subgroups of patients with preeclampsia in terms of the frequencies of genotypic variants of a number of studied genes.

Significant associative relationships were established between the formation and severity of preeclampsia with the carriage of unfavorable allelic variants of the AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) and NOS3 (C-786T) gene polymorphisms, which are in complex internal network interactions in the regulation of blood pressure and vascular tone.

For the first time, a synergistic effect of various combinations of "functionally unfavorable" genotypes of the genes of the regulators of the "renin-angiotensin system", "endothelial dysfunction" and the estrogen receptor, which are in complex internal network interactions, in the formation and progression of preeclampsia has been established. An individual protective, i.e., protective effect of some allelic variants of the "renin-angiotensin system" and "endothelial dysfunction" genes in relation to the development of preeclampsia has been demonstrated.

For the first time, the high diagnostic significance of the Sflt1 protein and its role in predicting the outcomes of preeclampsia have been established.

Implementation of the results of the research Based on the results obtained from the development of diagnostic and prognostic criteria for preeclampsia:

guidelines "Development of a method for the early diagnosis of preeclampsia in pregnant women using the anti-angiogenic protein sFlt1" were developed and implemented (conclusion of the Ministry of Health No. 8 n-z / 114 dated March 2, 2022.) This methodological recommendation allows to determine the clinical, diagnostic and prognostic role of the sFlt1 protein in the diagnosis of the disease;

guidelines "Peculiarities of allelic gene polymorphism in women with severe preeclampsia" were developed and implemented (conclusion of the Ministry of Health No. 8 n-z / 114 dated March 2, 2022.) This methodological recommendation

allows for early diagnosis, development of prognostic criteria, determination of the type of treatment and prevent long-term complications of the disease;

the results of the research are introduced into practical healthcare, in particular, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, the Tashkent Regional Perinatal Center, the Tashkent City Maternity Complex No. 9 and the Khorezm Regional Perinatal Center. (Conclusion of the Ministry of Health No. 08-13839 dated May 23, 2022).

The implementation of the obtained scientific results has made it possible to increase economic efficiency by reducing the complications of preeclampsia by 3.8 times, increasing the positive outcome of pregnancy by 2.6 times, as well as reducing the duration of treatment.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation work consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 184 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Ранняя диагностика и прогнозирование исходов преэклампсии // Монография – Ташкент, 2021. -110 стр.
2. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Роль биохимических маркеров в диагностики преэклампсии. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. 2018. №3. –С.119-126. (14.00.00, №17)
3. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д., Курбанова М.Т. Жалолов Р.К., Юсупова Ю.Р. Преэклампсия – угрожающее состояние при беременности. // Журнал Педиатрия. 2018. №4. –С.200-203 (14.00.00, №16)
4. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д., Курбанова М.Т. Особенности свертывающей системы крови у беременных женщин с Преэклампсией. // Журнал Педиатрия. 2018. №4. -С.203-207 (14.00.00, №16)
5. Курбанов Б.Б, Курбанова М.Т. Морфофункциональные изменения плаценты у беременных с легкой преэклампсией // Журнал Проблемы биологии и медицины. 2020 №1. -С.62-63 (14.00.00, №19)
6. Курбанов Б.Б. Сравнительный морфологический анализ плаценты у женщин с гипертензивными состояниями // Журнал Вестник врача. 2020 №1-С.38-41 (14.00.00, №20)
7. Курбанов Б.Б. Морфофункциональные изменения плаценты и их взаимосвязь с уровнем белка sflt1 в крови беременных с преэклампсиями различной степени. // Журнал Вестник экстренной медицины. 2020, том 13, №1–2. –С.87-91(14.00.00, №11)
8. Курбанов Б.Б, Курбанов Д.Д., Жалолов Р.К., Курбанова М.Т., Магрупов Б.А. Особенности патологических изменений в плаценте у беременных с гипертоническими состояниями. // Журнал Новый день в медицине, 2020 (30) –С.421-426 (14.00.00, №22)
9. Курбанов Б.Б. Характер изменения тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных женщин с преэклампсией. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. 2020. №2.-С.15-18 (14.00.00, №17)
10. Kurbanov B., Kurbanov D., Ibragimov Z., Alimov T. Study of the Association of rs2228480 Polymorphism of the Estrogen Receptor Alpha Gene in Patients with Preeclampsia // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2021; 11(3): 193-196 doi: 10.5923/j.ajmms.20211103.07 (14.00.00, №2)
11. Атхамова Ш.Р., Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Этиопатогенез развития преэклампсии у женщин // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2021. №1-2. -С.58-60 (14.00.00, №14)
12. Махмудова У.Ж., Курбанов Б.Б., Наврузова Р.С. Современный взгляд на диагностику преэклампсии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2021. №1-2. -С.53-55 (14.00.00, №14)

13. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д., Ибрагимов З.З. Исследование ассоциации полиморфизма гена ESR1 у женщин с преэклампсией // Вестник Национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова. Научно-практический журнал. Москва. РФ. 2021. №2. -С.58-60 (14.00.00, №16)

14. Курбанов Б.Б. Особенности соматического и гинекологического анамнеза беременных с преэклампсией // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. №6. –С.96-99 (14.00.00, №3)

15. Курбанов Б.Б. Исследование полиморфизма А/Г в гене AGTR2 в развитии преэклампсии и гестационной гипертензии // Журнал Новый день в медицине. 2021. №6. –С.551-554 (14.00.00, №22)

16. Курбанов Б.Б. Исследование полиморфизма А1166С гена AGTR1 в развитии гипертензивных состояний во время беременности // Журнал теоретической и клинической медицины. 2022. №1. –С.105-108 (14.00.00, №3)

17. Курбанов Б.Б. Исследование полиморфизма А/Г в гене AGTR2 в развитии преэклампсии и гестационной гипертензии// Журнал Вестник врача. 2022 №2.1-С.99-103 (14.00.00, №20)

II бўлим (II часть; Part II)

18. Kurbanov V.B. Development of a method for early diagnosis of Preeclampsia in pregnant women using the antiangiogenic protein Sflt1, and Morpho-functional characteristics of the Placenta. // Journal of Advance Research in Dynamical & Control Systems, Vol. 12, Issue-06, 2020. Pages 1010-1015. Scopus (Q3) H index (17) Impact factor – 0,27

19. Kurbanov V.B, Kurbanov D.D, Navruzova R.S, Ishenko I.V, Tillashayxova M.X. Comparative analysis of pathomorphological changes in placenta in pregnant women with hypertonic conditions. // Journal of Critical Reviews. Vol 7, Issue 13, 2020. Pages 1037-1040. Impact factor - 1,27 (Scopus)

20. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д., Курбанова М.Т. sFlt1 антиангиоген оксиди ёрдамида ҳомиладор аёлларда преэклампсияни эрта ташхислаш усулини ишлаб чиқиш // Методические рекомендации Ташкент 2020, 22 стр

21. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Особенности полиморфизма алельных генов у женщин с тяжелой преэклампсией // Методические рекомендации. Ташкент 2021, 24 стр

22. Kurbanov V.B. The role of vascular endothelial growth factor as markers of hypertension induced pregnancy: Angiogenic factors. // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health journal. Volume 6, Issue 3, July 2016, Page 248 doi.org/10.1016/j.preghy.2016.08.220

23. Kurbanov V.B. The role of VEGF as prognostic marker of Preeclampsia. // Materials of The ISHP & ISOM conference 2018, 6-10 October, Amsterdam, Abstract №77 doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.203

24. Kurbanov V.B The effectiveness of sflt1 protein for the diagnosis and prediction of hypertensive states in pregnant women. // Materials of 29th European meeting on Hypertension, June 21-24 2019 Milan, Italy. P e241.

25. Kurbanov B.B. Changes in the Thrombocytic Link of the Hemostasis System in Pregnant Women with Preeclampsia // Abstracts of the XXVIII congress of the International Society Thrombosis and haemostasis, July 6-10 2019. Melbourne, Australia. P 877.

26. Курбанов Б.Б. Влияние белка sflt1 для диагностики и прогнозирования гипертензивных состояний у беременных. // Материалы XIV международного конгресса по репродуктивной медицине, 21-24 января 2020, Москва, РФ. Стр 102-103.

27. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Особенности изменения гемостазиологических показателей у женщин с преэклампсией. // Материалы XIV международного конгресса по репродуктивной медицине, 21-24 января 2020, Москва, РФ. Стр 104-105.

28. Курбанов Б.Б. Количественное определение содержания антиангиогенного белка у беременных с гипертоническими состояниями. // Материалы 74-й Международной научно-практической онлайн конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института (Самарканд, 15 мая 2020 г.) Стр 299

29. Kurbanov B.B. Peculiarities of the hemostasis system in pregnant women with severe Preeclampsia // Materials of ISTH 2020 Congress, July 12-14 2020. Milan. Italy. Abstract Number: PB2528

30. Kurbanov B.B. Quantitative determination of the content sFlt1 protein in pregnant women with Preeclampsia. // Book of abstracts of Gynecological Endocrinology the 19th World Congress ISGE 2020 2-5 December, Italy, Florence. Page 260

31. Курбанов Б.Б. Роль антиангиогенного фактора в качестве прогностического маркера преэклампсии. // Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов “Проблемы фундаментальной медицины и биологии” Кемерово, 18-19 декабря 2020 года. Стр 136-137

32. Курбанов Б.Б., Ибрагимов З.З. Полиморфизм 2014g>a гена эстрогенового рецептора альфа у беременных женщин с преэклампсией // Материалы XV международного конгресса по репродуктивной медицине, 19-21 января 2021, Москва, РФ. Стр 85-86.

33. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Характер нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови у беременных женщин с преэклампсией // Материалы XV международного конгресса по репродуктивной медицине, 19-21 января 2021, Москва, РФ. Стр 86-87.

34. Курбанов Б.Б. Особенности полиморфизма ESR1 гена у беременных женщин с гипертоническими состояниями. // Сборник тезисов XVI Международной (XXV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых Стр 12. Москва, РФ 2021

35. Kurbanov B.B. Parameters of changing coagulation system in pregnant women with preeclampsia // Materials of European meeting on Hypertension, ESH2021, April 11-14 2021 Glasgow, Italy. P e27.

36. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Особенности изменения агрегационной активности тромбоцитов у беременных женщин с преэклампсией // Материалы XXXIV Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний – 2021». Стр 47-48. Москва 2021

37. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Характер экспрессии гена эстрогенового рецептора альфа у беременных женщин с преэклампсией // Сборник тезисов Пленума правления РОАГ и регионального форума «Мать и Дитя – 2021» Стр 31-32. Москва 2021

38. Kurbanov B.B. Diagnostic significance of definitions soluble fibrin monomer complexes in patients with preeclampsia // Materials of ISTH 2021 Congress, July 17-21 2021. Philadelphia. USA. Abstract Number: PB1295

39. Kurbanov B.B. Morphofunctional changes in the placenta in pregnant women with preeclampsia // Abstracts for the International Federation of Placenta Associations Meeting, Virtual, 2021. 3 1.88

40. Kurbanov B.B. Polymorphism of ESR1 gene in pregnant with hypertension state // Materials of 68th SRI annual meeting, July 6-9, 2021. Boston, USA. T-193.

41. Курбанов Б.Б., Атхамова Ш.А., Уринбаева Н.А. Морфофункциональные изменения плаценты у беременных с легкой преэклампсии // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 18-21 январь 2022. Стр 117-118

42. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Прогностическая значимость С774Т в гене eNOS у женщин с преэклампсией различной степени // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 18-21 январь 2022. Стр 118-119

43. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Способ ранней диагностики и прогнозирования развития преэклампсии // Заявка на получения патента на изобретение. №IAP 2020 0279 Агентство интеллектуальной собственности. Ташкент.

Автореферат «“NEW DAY IN MEDICINE” “TIBBIYOTDA YANGI KUN”»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус
ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 29.06.2022 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 133

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.