

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.04. 2022.Тиб.93.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВ ФАРҲОД ҚАХРАМОНОВИЧ**

**ПРЕЭКЛАМПСИЯНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ИСТИҚБОЛИНИ  
БЕЛГИЛАШДА КЛИНИК- ЛАБОРАТОР МАРКЁРЛАРНИНГ  
ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология  
14.00.36-Аллергология ва иммунология**

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

**Бухоро – 2023**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Ахмедов Фарход Қахрамонович**

Прееклампсияни эрта ташхислаш ва истиқболлини белгилашда клиник лаборатор маркёрларнинг замонавий жиҳатлари ..... 3

**Ахмедов Фарход Қахрамонович**

Современные аспекты клинико-лабораторных маркеров в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии..... 31

**Akhmedov Farhod Qahramonovich**

Modern aspects of clinical and laboratory markers in the prediction and early diagnosis of preeclampsia ..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 63

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВ ФАРҲОД ҚАХРАМОНОВИЧ**

**ПРЕЭКЛАМПСИЯНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ИСТИҚБОЛИНИ  
БЕЛГИЛАШДА КЛИНИК- ЛАБОРАТОР МАРКЁРЛАРНИНГ  
ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология  
14.00.36-Аллергология ва иммунология**

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

**Бухоро – 2023**

**Фан доктори(DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4. DSc/Tib 475 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчилар:**

**Негматуллаева Мастура Нуруллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Иноятов Амрилло Шодиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нажмутдинова Дилбар Қамариддиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Мусахаджаева Диля Абдуллаевна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Старцева Надежда Михайловна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Н.И. Пирогов номидаги Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/.30.04. 2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгаши асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Навоий шохкўчаси, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Навоий шох кўчаси 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Д.И. Туксанова**

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

**Н.Ш.Ахмедова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Г.А. Ихтиярова**

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

## КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда акушерлик соҳаси касалликлари кўпайиб бориши тиббий муаммо билан бир қаторда ижтимоий муаммога ҳам айланиб бормоқда, жумладан, преэклампсия билан асоратланиш ҳолатлари замонавий акушерлик амалиётининг энг мураккаб ва оғир асоратларидан бири ҳисобланиб, унинг оқибатида юзага келадиган оналар ўлими бугунги кунда замонавий акушерликнинг ўрганилиши керак бўлган муҳим омилларидан бири бўлиб келмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...аҳоли орасида АҚШда преэклампсиянинг учраши 24,8% гача, Европа давлатларида 29,4% гача, Россиянинг турли минтақаларида 5 % дан 30 % гача, Ўзбекистонда 15-25% ни ташкил этмоқда...»<sup>1</sup>. Ўзбекистон Республикаси миллий қўмита маълумотларига кўра преэклампсиядан оналар ўлим кўрсаткичи 22,8% ни ташкил этади<sup>2</sup>. Самарали, патогенетик жиҳатдан асосланган башоратлаш, ташхислаш ва даволаш усуллари, хусусан, «...иммуногенетик, биокимёвий ва гемостаз тизими биомаркёрлари параметрларининг ўзгариши фонида гемодинамик бузилишларнинг хусусиятларини аниқлаш ва преэклампсиянинг эрта ташхислашда, уларнинг аҳамиятини баҳолаш...» қатор олимларнинг ишларида қайд этилган<sup>3</sup>. Шу жиҳатдан ҳам бугунги кунда жаҳон миқёсида преэклампсия билан асоратланишни эрта ташхислаш ва даволашни самарали ташкил қилиш юзасидан амалий тиббиёт соҳасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда.

Жаҳон миқёсида преэклампсияни ташхислашда генетик, иммунологик, биокимёвий, марказий гемодинамика маркёрларининг роли, оналар ўлимини камайтиришга қаратилган чора-тадбирларнинг самарадорлигини ошириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, репродуктив ёшдаги аёллар орасида преэклампсия ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш, эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида, молекуляр-генетик маркёрларнинг ролини, плацентадаги гемодинамик бузилишларни ва преэклампсиянинг клиник белгилари намоён бўлгунгача ташхислашда, уларнинг аҳамиятини аниқлаш; преэклампсия ривожланишида генлар полиморфизмининг тарқалиш фоизини аниқлаш; преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар орасида ногиронлик ҳамда ўлим ҳолатларини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш, преэклампсиянинг олдини олиш тартибини амалиётга тадбиқ қилиш, чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Республикада соғлиқни сақлаш тизимини илғор жаҳон андозалари асосида ташкил қилиш, аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш,

<sup>1</sup>Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг ҳисоботлари. 2019 йил.

<sup>2</sup>Оналар ўлими бўйича махфий тадқиқотлар Миллий қўмитаси, 2017.

<sup>3</sup>Cerdeira A.S., O'Sullivan J., Ohuma E.O., et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE .Hypertension. 2019; 74: -P.983–990.

шунингдек аҳоли орасида учрайдиган акушерлик ва гинекологик касалликларни эрта ташхислаш, кечишини башорат қилиш, келтириб чиқарувчи хавф омилларини аниқлашга қаратилган қатор ислохотлар ва илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Бу борада, Республикада соғлиқни сақлаш тизимини ислох қилиш чора-тадбирларини амалга ошириш доирасида «...Республика аҳолисига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадолиги, тиббий генетикани, аёллар ва болаларга шошилиш ва ихтисослашган тиббий ёрдамни ривожлантириш асосида, замонавий скрининг дастурларини жорий этиш, «Она ва бола» ҳудудий кўп тармоқли тиббиёт мажмуалари ва маълумотлар тизимларини шакллантириш асосида оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш...»<sup>4</sup> вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда презкламписия билан асоратланган ҳомиладор аёлларга тиббий – ижтимоий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, аёлларнинг ҳаёт сифатини ошириш, сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи.**<sup>5</sup> Презкламписия хавфи бор ва презкламписия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни ташхислашда иммуногенетик, биокимёвий, марказий гемодинамика ва регионар қон оқимини замонавий жиҳатларини асослашга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, American Academy College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Nephrology Division, University of Brescia, (Италия); Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, (Дания); Mercy Hospital for Women, University of Melbourne, Heidelberg Victoria

<sup>4</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида" ги Фармони.

<sup>5</sup>Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.acog.org](http://www.acog.org)., [www.nih.gov](http://www.nih.gov)., [www.cusbrescia.it](http://www.cusbrescia.it)., [www.sdu.dk](http://www.sdu.dk)., [ki.se/en](http://ki.se/en)., [unimelb.edu.au](http://unimelb.edu.au)., [www.cpc.unc.edu](http://www.cpc.unc.edu)., [www.fadergs.edu.br](http://www.fadergs.edu.br)., [ksu.edu.sa/en/](http://ksu.edu.sa/en/)., [www.anouk.org](http://www.anouk.org)., [unideb.hu/en](http://unideb.hu/en)., [www.aichi-u.ac.jp](http://www.aichi-u.ac.jp)., [www.usu.ac.id](http://www.usu.ac.id)., [pushpagiri.in](http://pushpagiri.in)., [ncagp.ru](http://ncagp.ru)., [zkmu.kz](http://zkmu.kz)., [www.bsmu.by](http://www.bsmu.by)., [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

(Австралия); University of Oxford (Англия); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Бразилия), King Saud University (Саудия Арабистони), Attikon University (Греция); University of Debrecen (Венгрия); University Aichi, University Saitama (Япония); Universitas Sumatera Utara (Индонезия), Pushpagiri Medical College (Ҳиндистон); академик В.И. Кулаков номидаги «Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази» (Россия); Марат Оспанов номидаги «Ғарбий Қозоғистон тиббиёт университети» (Қозоғистон); Бухоро Давлат тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Жаҳонда акушерлик амалиётида преэклампсия билан асоратланиш ҳолатларини эрта ташхислаш, даволашни такомиллаштириш, уларнинг ҳаёт сифатини ошириш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий янгиликлар олинган: акушерликда гипертензив ҳолатлар билан асоратланганда, ҳомиладорликни олиб бориш, даволаш, ташхислаш ўлим кўрсаткичини камайтиришга қаратилган протоколлар ишлаб чиқилган (ACOG); преэклампсиянинг келиб чиқиш патогенезида sFlt-1 ва PlGF факторларнинг роли исботланган (Medical University Vienna, Австрия); ҳомиладорлик асоратларини башорат қилиш ва преэклампсияни аниқлашда биомаркёрларнинг ролини баҳолашга қаратилган усуллар ишлаб чиқилган (Department of Obstetrics, Leipzig University, Германия); ҳомиладорликнинг I триместрида преэклампсия билан асоратланишни аниқловчи скрининг методи ишлаб чиқилган (The Chinese University of Hong Kong, Гонконг); Оналар ўлимини камайтириш, туғруқ ва туғруқдан кейин преэклампсиянинг асоратларини олдини олиш, алгоритмлари ишлаб чиқилган (Академик И.П. Павлов номидаги биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети, Россия); иммуногенетик, биокимёвий ва бачадон-йўлдош гемодинамикаси характери, ангиоген ва проангиоген, ҳомила факторларнинг параметрлари турлича бўлганда ҳомиладорликда преэклампсиянинг салбий оқибатларини олдини олиш тизими яратилган (Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон).

Дунё миқёсида бугунги кунда акушерлик амалиётида преэклампсия билан асоратланиш ҳолатларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: ҳомиладорликнинг I ва II триместрларида преэклампсия билан асоратланишни башорат қилишда генетик, иммун тизимининг энг муҳим кўрсаткичларини ўрганиш орқали уларнинг ролини баҳолаш; эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида, молекуляр-генетик маркёрларнинг ролини, плацентадаги гемодинамик бузилишларни ва преэклампсиянинг клиник белгилари намоён бўлгунгача ташхислашда уларнинг аҳамиятини аниқлаш; преэклампсия билан асоратланган ва хавфи бор ҳомиладор аёлларда, она ва ҳомила биомаркёрлари параметрларининг прогностик қийматини баҳолаш ва ҳомиладорликни муваффақиятли яқунланишига ёрдам берадиган, оналар ўлимини камайтиришни таъминлайдиган чора-тадбирлар йўлларини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни эрта ташхислаш, туғдириш ва даволаш муаммолари маҳаллий ва хорижий олимларнинг ишларида ҳам ўз аксини топган: преэклампсия келиб чиқиш патогенезида плацентациянинг роли муҳим аҳамиятга эга бўлиб, бунда плацента томирларида атеросклероз, артериялар ва артериолаларнинг склеротик торайиши, фибрин ўчоқларининг пайдо бўлиши ва инфарктларни ўз ичига олади, буларнинг барчаси плацента гипоперфузияси ва ишемиясига олиб келади, натижада преэклампсия ривожланиш хавфини оширади (Phipps E.A. et.al.,2020; Виноградова М. А., Кирсанова Т. В.,2020). Преэклампсия хавфи бор ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг 10 ҳафталаридан бошлаб sFlt-1 ва PlGF даражаси номутоносиблиги кузатилади, ҳомиладорликнинг иккинчи триместридан бошлаб бундай аёлларда преэклампсиянинг клиник белгилари намоён бўлишни бошлайди (Leanos-Miranda A ва ҳаммуал., 2020; Sibai B., 2021). Сўнгги маълумотларга кўра, преэклампсия патогенезида эндотелиал дисфункция муҳим роль ўйнайди. sFlt-1 ва PlGF, Д-димер, IL-1 $\beta$  дисфункцияси натижасида эндотелий ҳужайралари прокоагулянтлар, вазоконстрикторлар ва ўсиш омилларини ишлаб чиқаради, қон-томир деворларининг тромбогенетик потенциалининг ошишига олиб келади (Ходжаева З.С ва ҳаммуал.,2019; Слободчикова Т.С.,2019; Сидорова И. С.,2019). Преэклампсияда юзаки трофобласт инвазияси туфайли бачадон спирал артерияларининг етарли даражада яхши шаклланмаслиги, бунинг натижасида қоннинг нотўғри тақсимланиши, плацентада қон яхши айланмаслиги сабабли, унинг ишемияси, оксидловчи стресс, эндотелий ҳужайраларининг sFlt-1, яллиғланиш цитокини TNF-  $\alpha$  га сергирлигининг ошиши натижасида она организмида кўп тизимли шикастланишга олиб келади (Armaly Z., Jadaon J.E.,2021; Zhu D., Chen W., Pan Y.,2021). Ҳомиладорлик даврида артериал гипертензия пайдо бўлиши билан бачадон артерияларида қон оқими, иммуногенетик тизим ўзгаришининг боғлиқлигини баҳолаш преэклампсиянинг ривожланиши ва унинг оғир шаклга ўтишини башоратлаш мезонлари бўлиши мумкин.

Ўзбекистонда преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни ташхислаш, даволаш ва реабилитацияни такомиллаштириш билан боғлиқ бўлган қатор илмий-тадқиқот ишлари олиб борилган. Жумладан, Д.И. Туксанова олиб борган тадқиқотларида (2019) юрак ичи марказий ва регионар қон айланишнинг замонавий жиҳатларини такомиллаштиришга қаратилган комплекс текшириш дастури ва баҳолаш мезонлари яратилган. Мамлакатимизда сўнгги 25 йил ичида оналар ўлими даражасининг пасайиши кузатилди, шунга қарамай, Миллий кўмита 2016 йилдан 2017 йилгача бўлган даврда 63 та преэклампсия билан оналар ўлимининг критик таҳлили (ОЎКТ) ни кўриб чиққанда, оналар ўлими сабаби сифатида преэклампсия 25,4 фоизни ташкил этди (Ниязметов Р. Э., Каттаходжаева М. Х., 2018). Ҳомиладор аёлларнинг 92,1 % ҳомиладорликнинг антенатал даврида рўйхатга олинган бўлса-да, умумий амалиёт ва акушер-гинеколог врачлари томонидан сифатли

кузатув олиб борилмаган; 61,9 % ҳолатда эса ҳомиладор аёл ва унинг оила аъзолари томонидан касалхонага кеч мурожаат қилганликлари, сабаби преэклампсия ва унинг оқибатлари тўғрисида маълумотга эга эмасликлари; 80,9 % ҳолатларда аёл ҳолатини етарли даражада мониторинги олиб борилмаслиги натижасида оғир преэклампсия кечикиб ташхис қўйилган ва туғдириб олиш кечиктирилган (Любчич А.С., Бабажанова Ш.Д., 2018) юқоридагиларга малакали тезкор акушерлик ёрдамини кўрсатиши мумкин бўлган шифокорларнинг йўқлиги, преэклампсиядан аёлларнинг азият чекишига ва кейинчалик ҳаёт сифатининг пасайишига сабаб бўлади.

Республикамизда олиб борилаётган устувор сиёсатлар натижаси ва кенг қўламли илмий-тадқиқот ишлари натижаларига қарамасдан преэклампсия билан асоратланишнинг олдини олишга, эрта ташхис қўйиш ва ўз вақтида малакали ёрдам кўрсатиш учун клиник тавсияларнинг етарли даражада эмаслиги, ҳомиладорлик ва туғруқ вақтида асоратларнинг кўплиги янада кўпроқ изланишлар олиб боришни, тиббий ва ижтимоий жиҳатдан таҳлил этишни, даволаш усуллари излаб топишни талаб қилади. sFlt-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  миқдорининг ошиши эклампсия ривожланишининг юқори хавф омили сифатида талқин этилиши лозим. sFlt-1 эндотелий функция бузилишини келтириб чиқариши мумкин бўлган омил сифатида алоҳида эътиборни тортади. Қатор клиник ва тажриба текширувлари асосида антиангиоген ва эндотелиал дисфункция орасидаги ўзаро боғлиқлик кўрсатилган (Махмудова С.Э., 2021). Сўнгги йиллар давомида преэклампсиянинг учраш частотаси маҳаллий олимлар томонидан таҳлил қилинган ва преэклампсия ривожланиш хавфини прогнозловчи генларнинг мультифакторли алгоритмлари ишлаб чиқилган (Захидова Н.Э., 2019; Негматуллаева М.Н., 2022). Олиб борилган таҳлилларга кўра, Бухоро вилояти ҳудудида репродуктив ёшдаги аёллар орасида преэклампсия учраши ҳамда унинг самарали ва иқтисодий қулай ташхислаш усуллари, иммуногенетик тадқиқодлар олиб борилмаганлиги аниқланган, ушбу йўналишда тадқиқотларни амалга ошириш долзарб ва илмий-амалий аҳамиятга эга бўлиб, бехатар туғдириш усуллари ишлаб чиқиш ва аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (01.2022DSc.152) “COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш (2022–2026 йй.)” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Преэклампсиянинг эрта клиник белгилари намоён бўлгунга қадар ташхислаш усуллари такомиллаштириш орқали иммуногенетик, гемостазиологик, биокимёвий ва гемодинамик маркёрларни ўз вақтида аниқлаш, уларнинг оналар ўлими ва перинатал ўлимни пасайтиришдаги ролини баҳолашдан иборат.

### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

ҳомиладорликнинг биринчи триместрида энг муҳим анамнез маълумотлар асосида хавфли гуруҳга мойил бўлган ҳомиладор аёлларда преэклампсия ривожланишини аниқлаш;

ҳомиладорликнинг эрта босқичларида преэклампсия билан асоратланишни башорат қилишда, биокимёвий ва иммун тизимининг энг муҳим биомаркёрларини ўрганиш орқали, уларнинг ролини баҳолаш;

эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида, молекуляр-генетик маркёрларнинг ролини, плацентадаги гемодинамик бузилишларни ва преэклампсиянинг клиник белгилари намоён бўлгунга қадар ташхислашда уларнинг аҳамиятини аниқлаш;

преэклампсия ривожланишини башорат қилишда, марказий гемодинамика ва ҳомиланинг регионар қон оқими ҳолатини баҳолаб, йўлдошдаги тизимли ва функционал бузилишларни эрта ташхислашни ўрганиш;

иммуногенетик, биокимёвий ва гемостазиологик биомаркёрлар параметрларининг ўзгариши фонида гемодинамик бузилишларнинг хусусиятларини аниқлаш ва преэклампсиянинг эрта ташхислашда, уларнинг аҳамиятини баҳолаш;

кўп тизимли эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида истиқболли биомаркёрларини ўрганиш ва уларнинг ҳомиладорлик асоратларини ривожланишида таъсир механизмини аниқлаш;

ҳомиладорликнинг биринчи триместрида преэклампсиянинг лаборатор ва инструментал предикторларини энг муҳимларини ажратиб кўрсатиш ва ушбу патологиянинг ривожланишини башорат қилиш учун клиник-лаборатор-инструментал предикторларнинг самарадорлигини баҳолаш;

оналар ўлими ва перинатал ўлимни камайтиришда ўз вақтида профилактик терапияни танлаш, она ва ҳомила биомаркёрлари параметрларининг ҳомиладорликни муваффақиятли яқунланишида прогностик қийматини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти.** 2019-2022- йилларда Бухоро вилояти перинатал маркази ва Жондор туман тиббиёт бирлашмасига қарашли туғруқ комплексига мурожаат қилган преэклампсия хавфи ва преэклампсия билан асоратланган 150 нафар бемор, назорат гуруҳига ҳомиладорлиги физиологик кечган 50 нафар аёл ташкил этган. Иммуногенетик, гемостазиологик, биокимёвий ва гемодинамик маркёрлар характерини баҳолаш учун ҳомиладорларни комплекс текшириш ҳомиладорликнинг I, II ва III триместрида амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида иммуногенетик, гемостазиологик, биокимёвий текширувлар учун беморлар қон зардоби ҳамда марказий гемодинамика, бачадон-ҳомила қон оқими доплерэхографияси ва доплерометрияси материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник-анамнестик, занжирли молекуляр-генетик, иммунологик, биокимёвий, функционал, доплерометрик ва статистик таҳлил каби усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистонда яшовчи ўзбек миллатига мансуб преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда IL-1 $\beta$  генининг (T31C) rs1143627 полиморфизми С аллел, С/С мутант вариантли генотиби ва IL-10 генининг (G1082A) rs1800896 полиморфизм А аллел, А/А мутант генотиби кўрсаткичлари преэклампсияни аниқлашда юқори даражада аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда проангиоген (PLGF) омилнинг пасайиши, антиангиоген (sVEGF-R1) омилининг ошиши, марказий гемодинамика хусусиятларини тавсифловчи (зарб ҳажми, юрак қисқаришлар сони, умумий периферик томир қаршилиги), регионар гемодинамика параметрларининг ошиши орқали намоён бўладиган клиник белгилар ва гемостаз тизими (Д-димер) бузилишларининг асосий хавф омиллари аниқланган ва асоратларни клиникага таъхислаш ва башоратлаш усуллари ишлаб чиқилган;

преэклампсиянинг ўзига хос хавф омилларини аниқлашда, иммун тизимининг энг муҳим биомаркёрлари бўлган интерлейкин 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), ўсимта некрози омили (TNF- $\alpha$ ) ошиши ва интерлейкин -10 (IL-10) пасайиши ҳисобига намоён бўладиган клиник белгилар ва биокимёвий маркёрлар витамин 25(OH)D, PAPP-A,  $\alpha$ -ФП,  $\beta$ ХГЧ нинг лаборатор кўрсаткичлари аниқланган;

преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда иммунологик маркёрлар (IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ ), про ва антиангиоген омиллар sFLT-1 (sVEGF-R1) ва PLGF, фибриноген, Д-димер, марказий ва регионар гемодинамикадаги ўзгаришлар замирида эндотелиал дисфункциянинг келиб чиқишида уларнинг ўзаро боғлиқлиги ва башоратга эга аҳамияти баҳоланган;

преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда зарб индекси, ҳажм фракциясининг камайиши, умумий периферик томир қаршилигининг ошиши, проангиоген факторнинг камайиши, антиангиоген омилнинг ошиши, иммунологик омилларнинг ошиши, бачадон артериаларида резистентлик индексининг ортиши ва ҳомила –йўлдош қон оқимининг ёмонлашуви тезкор туғруқ учун кўрсатма бўла олиши исботланган;

анамнезида преэклампсия хавфи бор аёлларда молекуляр-генетик ва лаборатор текширув натижалари асосида, ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи триместрида антиоксидант, антиагрегант, комплекс даво чоралари билан биргаликда қўлланилиб, кейинги ҳомиладорликнинг қоникарли кечиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ҳомиладорликнинг I ва II триместрида преэклампсия хавфини ўз вақтида олдини олиш мақсадида ва преэклампсияни башорат қилишга қаратилган бир қатор чора-тадбирлар, лаборатор, иммунологик, молекуляр-генетик текширув стандарти ишлаб чиқилиб амалиётга татбиқ этилган;

преэклампсия хавфи ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда иммунологик маркёрлар (IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ ) билан IL-1 $\beta$  генининг (T31C) rs1143627 полиморфизми ва IL-10 генининг (G1082A) rs1800896

полиморфизми ўртасида муҳим боғлиқлик борлиги исботланиб, услубий тасиялар ишлаб чиқилган;

эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида, молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунологик маркёрларнинг ролини, плацентадаги гемодинамик бузилишларни ва преэклампсиянинг клиник белгилари намоён бўлгунга қадар ташхислашда, уларнинг аҳамияти асослаб берилган;

преэклампсия ривожланишини башорат қилишда, марказий гемодинамика (ҳажм фракциясининг камайиши, умумий периферик томир қаршилигининг ошиши) ва бачадон артерияларида қон оқими бузилишлари (РИ ошиши), ҳомиланинг регионар қон оқими ҳолатини баҳолаб, йўлдошдаги тизимли ва функционал бузилишлар преэклампсия ривожланиши эрта омили эканлиги таклиф қилинган;

преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда 3 та генотипик вариант полиморфизмлари (IL-1 $\beta$ (Т31С) +IL-10(G1082А) +TNF- $\alpha$ (G308А)) комбинациясининг аҳамияти илмий асослаб кўрсатиб берилган;

кўп тизимли эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида истиқболли биомаркёрларини ўрганиш ва уларнинг ҳомиладорлик асоратларини ривожланишида таъсир механизми аниқланган;

оналар ўлими ва перинатал ўлимни камайтиришда, ўз вақтида профилактик терапияни танлаш, она ва ҳомила биомаркёрлари параметрларининг ҳомиладорликни муваффақиятли яқунланишида прогностик қийматининг муҳимлиги илмий асосланаган;

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқот ишида қўлланилган замонавий, етарлича синалган бир-бирини тўлдирадиган клиник, клиник-анамнестик, лаборатор ва статистик усуллар, беморлар сони ва танланган материалнинг етарли миқдордалиги, умумклиник, биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунологик, доплерометрик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан тадқиқот натижаларининг таққосланганлиги, олинган натижалар юзасидан ваколатли ташкилотларнинг хулосалари олинганлиги ва улар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий, аҳамияти шундаки, акушерликда преэклампсия хавфини эрта аниқлаш, ташхислаш ва башоратлашнинг замонавий мезонлари республикада келажакда тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар орасида IL-1 $\beta$  ва IL-10 генлари полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларининг учраши, иммунологик маркёрларнинг про ва антиангиоген омилларнинг, гемодинамик маркёрларнинг ошиши нафақат ПЭ ривожланиши, у билан боғлиқ асоратлар–ҳомила ривожланишининг орқада қолиши, шунингдек преэклампсия хавфини эрта ташхислашда, коррекцияловчи терапияни ишлаб чиқишда, акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса

қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ҳомиладорлик даврида про ва антиангиоген, иммунологик, молекуляр-генетик, гемостаз тизими марказий ва регионар гемодинамика кўрсаткичларини тезкорлик билан динамик равишда назорат қилиш ҳомиладор аёлларда преэклампсия билан асоратланишни ва ҳомила- йўлдош қон оқими бузилишини ўз вақтида ташхислаш, коррекцияловчи терапия ўтказиш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Преэклампсияни эрта ташхислаш ва башоратлашда клиник – лаборатор маркёрларнинг замонавий жиҳатлари бўйича олиб борилган илмий натижаларига кўра:

«Преэклампсия эрта диагностикаси ва унинг самарадорлигини аниқлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 августдаги 8н-р/864-сон маълумотномаси). Натижада преэклампсия билан асоратланишни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, доплероетрик ташхислашнинг оптимал вариантларини яратишга хизмат қилган;

«Преэклампсияни эрта ташхислаш ва башоратлашда иммунологик маркёрларнинг роли ва уларнинг такомиллаштириш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 августдаги 8н-р/865-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма преэклампсияни ташхислашда иммунологик параметрлар преэклампсиянинг клиник белгилари юзага келишидан олдин ташхислаш ва асоратларни олдини олиш имконини берган;

«Преэклампсияни эрта ташхислашда генетик маркёрлар орқали аниқлашнинг самарадорлигини ошириш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 августдаги 8н-р/863-сон маълумотномаси). Натижада преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда молекуляр- генетик статусини аниқлаш орқали преэклампсияни эрта ташхислаш имконини яратган;

Преэклампсияни ташхислашда иммунологик, молекуляр-генетик, биокимёвий, гемостазиологик ва регионар қон айланишининг замонавий жиҳатлари билан асосланган тадқиқот иши натижалари соғлиқни сақлашнинг амалий фаолиятига, жумладан, Самарқанд шаҳар 2 ва 3- сон туғруқ мажмуасига, Андижон шаҳар 2- сон туғруқ мажмуасига, Бухоро, Қорақўл туман туғруқ мажмуаси ва Когон туман тиббиёт бирлашмасининг туғруқ бўлими клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 августдаги 8н-з/421-сон маълумотномаси). Амалиётга татбиқ этилган натижалар преэклампсия хавфини эрта аниқлашга, натижада даволаш самарадорлигини оширилишига, оналар ўлими ва перинатал асоратлар сонини камайтириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Олиб борилган тадқиқот натижалари 10та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 40 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 11 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 198 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Презкламписия муаммосига замонавий қарашлар: таърифи, патогенетик механизмлари, эрта ташхислаш ва даволаш мониторинги**» деб номланган биринчи бобида олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Мазкур боб етти фаслдан иборат бўлиб, уларда акушерлик амалиётида презкламписиянинг этиопатогенезининг замонавий талқини бўйича ҳал этилмаган маълумотлар, презкламписияни эрта ташхислаш ва истиқболни белгиловчи биомаркёрлар, унинг келиб чиқишида иммунологик ва генетик маркёрларнинг роли, тромбофилия ҳолатлари, она ва ҳомиланинг қон айланиш тизимининг хусусиятлари ва уларнинг презкламписиянинг ривожланишидаги роли, презкламписия хавфи бор ва презкламписия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни комплекс даволашнинг замонавий жиҳатлари ҳақидаги маълумот таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «**Презкламписия хавфи ва презкламписия билан асоратланган аёлларнинг клиник хусусиятларини ўрганишнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланган материал ва усуллар ҳақида маълумотлар келтирилган.

Мақсад ва вазифаларга мос ҳолда мазкур илмий-тадқиқот иши Бухоро тиббиёт институтининг 2-сон акушерлик ва гинекология кафедраси, Жондор туман тиббиёт бирлашмасига қарашли туғруқ комплекси ва Бухоро вилояти перинатал марказида 2019-2022 йиллар давомида амалга оширилди.

Тадқиқотга жалб қилинган ҳомиладор аёлларни 4 гуруҳга бўлиб ўргандик: назорат гуруҳи – ҳомиладорлиги физиологик кечган ҳомиладор

аёллар гуруҳи (n=50);<sup>1A</sup> -гуруҳ – ПЭ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда ҳомиладорликнинг I триместр 11-15 ҳафталари (n=50); <sup>1B</sup>-гуруҳ – ПЭ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда ҳомиладорликнинг II триместр 16-28 ҳафталари (n=50);<sup>2</sup>- гуруҳ – ҳомиладорлиги преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар (n=50).

Умумий қон таҳлили кўрсаткичларини (эритроцитлар, тромбоцитлар, лейкоцитлар, гемоглобин, гематокрит кўрсаткичи) ўрганиш Mindray BC-5300 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. Хитой. гематологик анализатори ёрдамида клиник ва гематологик текширув талабларига мувофиқ амалга оширилди. Қоннинг биокимёвий таҳлиллари Бухоро вилояти перинатал маркази ва "SITODIAGNOSTIC" хусусий клиник лабораторияда амалга оширилди. Биоматериалларни текшириш ва ўрганиш Mindray BA-88A ва иммунофермент анализатори "STAT FAX-303+ Awareness АҚШ" ёрдамида амалга оширилди.

Иммунологик тадқиқот усули муаллиф томонидан ЎзРес ССВ Ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази "Иммунология лаборатория" бўлимида амалга оширилди. Текширувлар «Mindray MR-96A» иммунофермент анализатори аппарати ёрдамида амалга оширилди. Тадқиқотга жалб қилинган ҳомиладор аёлларнинг плазмасида IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL10 (вектор бест) интерлейкинлари текширилди.

Молекуляр генетик тадқиқот усули муаллиф томонидан ЎзРес ССВ Ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази "Молекуляр тиббиёт ва ҳужайралар технологияси" бўлимида амалга оширилди. Текширувлар «Rotor-Gene Q» аппарати ёрдамида амалга оширилди. Анамнезида преэклампсия билан асоратланган, преэклампсия ҳавфи бўлган ҳомиладор аёлларда IL1 $\beta$  генининг (T31C), TNF- $\alpha$  генининг (G308A), IL10 генининг (G1082A) полиморфизмлари текширилди.

Ҳомиладорлар юрак-томир тизими ҳолатини ўрганиш учун марказий гемодинамика ультратовушли комбинацияланган эхокардиография ва доплерометрия усулларида ўрганилди. Допплерометрик тадқиқот усуллари жондор туман тиббиёт бирлашмаси туғруқ бўлими ва Бухоро вилояти перинатал марказида ўтказилди. Бунда биз, бачадон-йўлдош, ҳомила-йўлдош, киндик артерияси ва бачадон артериясини кўрсаткичларини ўргандик.

Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиш ( $\sigma$ ), ўртача кўрсаткич стандарт хатоси (m), нисбий ўлчамларини (частота, %) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди, олинган ўлчовларнинг статистик қиймати эксцесс мезони бўйича тақсимотнинг меъёрийлиги ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони) ни ўрганилиб, хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. ROC-анализи таҳлиллари ўтказилган.

**Диссертациянинг «Преэклампсияни эрта ташхислаш ва истиқболлини белгилашда клиник-лаборатор маркёрларнинг замонавий жиҳатлари»**

деб номланган учинчи бобида тадқиқотда қатнашган беморларнинг клиник кечиши, преэклампсияни башоратлашда биокимёвий маркёрларнинг роли тасвирланган.

Барча ҳолатларда преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар турли хил соматик ва гинекологик касалликлар фонида ПЭ ривожланган. Кузатувда бўлган барча аёлларнинг ёши 19-42 ёш атрофида бўлди. Ўртача ёш 1<sup>A</sup>-гуруҳда  $26,2 \pm 0,8$  (19-42) ёш; 1<sup>B</sup>-гуруҳда  $27,2 \pm 0,9$  (19-48) ёш, 2- гуруҳда  $28,8 \pm 0,8$  (42-19), назорат гуруҳида эса  $25,7 \pm 0,7$  (20-37) ташкил қилди.

Шуни қайд этиш лозимки, преэклампсияда аёллар назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан 5-6 марта кўпроқ жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликларини ўтказганлигини кўрсатдики, бу статистик аҳамиятга эга кўрсаткичдир (мос равишда 20%га қарши 56%,52%,58%) ( $P < 0,01$ ). Бачадон бўйнининг яхши сифатли ўсма касалликлари преэклампсия билан асоратланган аёллар анамнезида кўпроқ учради (56,0%), преэклампсия хавфи бўлган аёлларда эса мазкур кўрсаткич 52 %га тенг. Бачадондан ташқари ҳомиладорлик назорат гуруҳи аёлларида 2 (4%), 2- гуруҳ ҳомиладор аёлларида эса бу кўрсаткич 5(10%)ни ташкил қилди. Анамнезида бепуштлик билан асоратланган аёллар назорат гуруҳида 3(6%)ни, бунга қарши 1 ва 2-гуруҳ ҳомиладор аёлларда эса 16% ни ташкил қилди. Соматик касалликлар ҳомиладорликнинг турли асоратларини ривожланиши учун жиддий хавф омили ва нохуш фон ҳисобланади. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар гуруҳида 49 (98%) нафар аёлда камқонлик учраган бўлса, преэклампсия хавфи бор I ва II триместрдаги ҳомиладор аёлларда 90 %, 88 % камқонлик кузатилди ва бу назорат гуруҳи (78%)ни ташкил этди. Қалқонсимон без касалликлари ҳам преэклампсия билан асоратланган аёлларда 78 % ни, преэклампсия хавфи бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида бир хилда тез-тез учраб, ўртача 92%ни, назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларида эса 58 % ни ташкил этди. Сийдик ажратиш тизими касалликлари преэклампсия билан асоратланган аёлларнинг деярли ҳар иккита аёлдан бирининг анамнезида қайд этилди ва назорат гуруҳидагига нисбатан деярли икки марта кўпроқ учраб, мос равишда 46% ва 6%ни ташкил этди. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда соматик касалликлар тарқалиши статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошди.

Ўтказилган тадқиқотлар ПЭ хавфи ва ПЭ ривожланган ҳомиладорларда ҳомиладорлик физиологик кечаётган аёллар кўрсаткичларига нисбатан гемоглобин миқдори, эритроцитлар сонини статистик ишонарли камайиши кузатилиб ранг кўрсаткичини пасайишига мойиллик кузатилди. Бундай ўзгаришлар ҳомиладорларда камқонлик ривожланишидан далолат беради. Айниқса, кучли ўзгаришлар 2-гуруҳ ҳомиладорларда кузатилди.

ПЭ хавфи бўлган ҳомиладорларда плазмадаги АҚТВ қисқарган бўлиб ҳомиладорликнинг 1-триместрида  $27,41 \pm 0,34$  сонияни, 2- триместрида эса  $23,61 \pm 0,69$  сонияни ташкил қилди, яни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,34 ( $P < 0,05$ ) ва 1,55 ( $P < 0,001$ ) мартаба қисқарди. Бунинг исботи бўлиб ПЭ ривожланган ҳомиладорларда АҚТВ кўрсаткичи яна ҳам қисқариб

20,53±0,57 сонияни ташкил этиши, яъни назорат гуруҳига нисбатан 1,78 (P<0,001) маротаба қисқаришидир. Назорат гуруҳида АҚТВ 36,62±0,25 сонияни ташкил этди. Олинган натижалар ПЭ ҳавфи ва ПЭ ривожланган ҳомиладорларда назорат гуруҳига нисбатан қон ивиш вақтининг қисқариши плазма гемостазида аниқ гиперкоагуляцион силжиш борлигини кўрсатди. Протромбин индекси махсус формуладан фойдаланиб ҳисобланди ва назорат гуруҳида 93,48±0,54% ташкил этди. ПЭ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда ҳомиладорликнинг 1 ва 2- триместрларида бу кўрсаткич 93,32±1,63 ва 98,62±1,27%, ПЭ ривожланган ҳомиладорларда эса 102,31±1,24% ни ташкил этди. Бу эса ҳомиладорларда гиперкоагуляция мавжудлигини кўрсатади.

1- жадвалдан кўришиб турибдики, ПЭ ҳавфи ва ПЭ ривожланган ҳомиладорларда халқаро меъёрлашган муносабат узайишига мойиллик кузатилди: 1<sup>А</sup>-гуруҳда ХММ 0,98±0,007, 1<sup>Б</sup>-гуруҳда – 0,95±0,01 ва 2-гуруҳда – 0,98±0,02 ни ташкил этди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 0,86±0,03ни ташкил этди.

### 1- жадвал

#### Тадқиқотдаги ҳомиладорларнинг гемостазиологик кўрсаткичлари, М±m

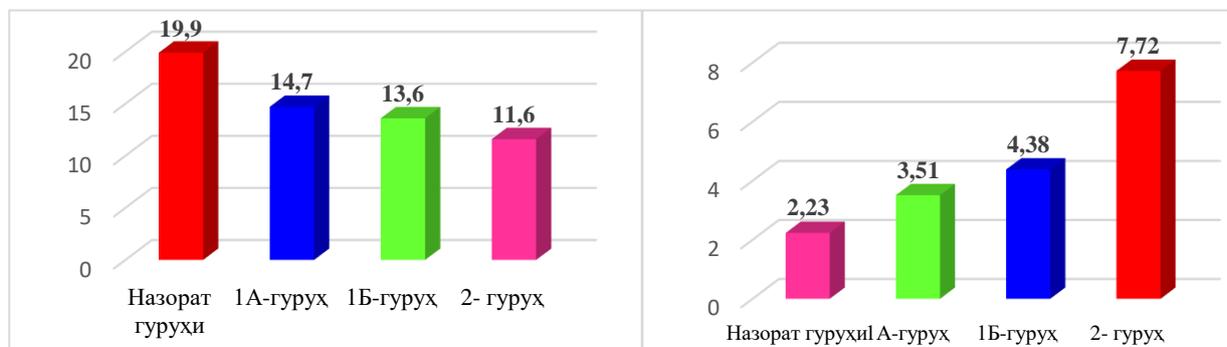
Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=50	1 <sup>А</sup> -гуруҳ, n=50	1 <sup>Б</sup> -гуруҳ, n=50	2-гуруҳ, n=50
АҚТВ, сек	36,62±0,25	27,41±0,34 <sup>а</sup>	23,61±0,69 <sup>а,б</sup>	20,53±0,57 <sup>а,б</sup>
ПТИ, %	93,48±0,54	93,32±1,63	98,62±1,27 <sup>а,б</sup>	102,31±1,24 <sup>а,б</sup>
ХММ	0,86±0,03	0,98±0,007 <sup>а</sup>	0,95±0,01 <sup>а,б</sup>	0,98±0,02 <sup>а</sup>
Фибриноген, г/л	2,98±0,03	4,20±0,10 <sup>а</sup>	5,16±0,12 <sup>а,б</sup>	6,13±0,14 <sup>а,б</sup>
D-димер	613,6±30,7	713,8±36,9 <sup>а</sup>	1305,4±50,5 <sup>а,б</sup>	1763,9±21,8 <sup>а,б</sup>

Изоҳ: а – (назорат) гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли (P <0,05), б – 1<sup>а</sup>- гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли (P <0,05).

Фибриноген миқдорини ўрганиш унинг концентрациясининг қон плазмасида сезиларли даражада ошганлиги, бу эса гиперкоагуляцион силжиш мавжудлигини кўрсатди. Қон плазмасида D-димер миқдорини аниқлаш ҳомиладорликни ПЭ билан асоратланиш ҳавфини башоратлашда қўллаш мумкин, чунки унинг ўзгариши она-йўлдош-ҳомила микроциркулятор ўзанида стаз ривожланишини кўрсатади.

Умуман олганда ПЭда йўлдош микроциркулятор ўзанида маълум даражада эндотелиит ривожланиши сабабли биз тадқиқотдаги ҳомиладорларнинг қон зардобидида СРО оқсилни аниқладик. Ўтказилган тадқиқотлар физиологик ҳомиладорликда 2,23±0,11 мг/л ташкил этди (1<sup>а</sup> - расмга қаралсин). Ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи триместрларида ПЭ ривожланиш ҳавфи бўлганларнинг қон зардобидида СРО миқдори статистик ишонарли 1,57 (P <0,01) ва 1,96 (P <0,001) маротаба ортиб 3,51±0,16 ва 4,38±0,08 мг/лни ташкил этди. ПЭ ривожланган ҳомиладорларда эса бу кўрсаткич 7,62±0,17 г/лни ташкил этиб назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3,42 (P<0,001) маротаба юқори бўлди. Днинг фаол шакли 25-гидроксивитамин D [25(ОН)D] миқдорини аниқладик. Ўтказилган тадқиқотлар физиологик кечувчи ҳомиладорликда унинг миқдори 19,9±0,64

нг/млни ташкил этди ( $1^b$  -расмга қаралсин). Ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи триместрларида ПЭ ҳавфи бўлганида бу кўрсаткич 1,35 ( $P<0,05$ ) ва 1,46 ( $P<0,05$ ) маротаба пасайиб 14,7±0,80 ва 13,6±0,93 нг/мл ташкил этди. Преэклампсия ривожланган ҳомиладорларда эса 25(OH)D миқдори яна ҳам пасайиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,72 ( $P<0,001$ ) маротаба паст бўлиб 11,6±0,47 нг/млни ташкил қилди. Бу  $1^a$  -гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ҳам статистик ишонарли 1,27 ( $P<0,05$ ) маротаба паст бўлди.



**1- расм. Ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи триместрларида преэклампсия ҳавфи, ҳамда преэклампсия ривожланган ҳомиладорларнинг қон зардобида СРО (нг/л) (а) ва 25(OH)D (нг/мл) (б) миқдори.**

Плацентар етишмовчилик ангиогенезни бошқарувчи омилларни (плацента ўсиш омили (PlGF) ва антиангиоген омиллар миқдорини ортиши кузатилади.

Ҳомиладорликнинг 1- триместрида ПЭ ривожланиш ҳавфи бўлган аёлларда қон зардобида sFlt-1 миқдори 1,78 ( $P<0,01$ ) маротаба статистик ишонарли ортиши кузатилиб 2335,55±346,57 пг/мл [512–14511 пг/мл] ни ташкил қилди. Бу гуруҳ ҳомиладорларнинг қон зардобида PlGF миқдори 4,45 ( $P<0,001$ ) маротаба камайиши кузатилиб 83,39±6,61 пг/мл [25,2–190,5 пг/мл] ташкил этди. sFlt-1ни PlGFга нисбати бу гуруҳда 33,62±4,04 [4,24–126,22] ташкил этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 5,88 ( $P<0,001$ ) маротаба юқори бўлди (2-жадвалга қаралсин).

## 2- жадвал

**Физиологик ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладорларнинг қон зардобида антиангиоген ва проангиоген омилларнинг миқдори,  $M\pm m$**

Гуруҳлар	sFlt-1, пг/мл	PLGF, пг/мл	sFlt-1/PlGF
Назорат гуруҳи, n=50	1312,69±20,72	370,86±43,32	5,72±0,41
$1^A$ -гуруҳ, n=50	2335,55±346,57 <sup>a</sup>	83,39±6,61 <sup>a</sup>	33,62±4,04 <sup>a</sup>
$1^B$ -гуруҳ, n=50	3955,72±290,86 <sup>a,b</sup>	84,36±6,77 <sup>a</sup>	57,21±5,82 <sup>a,b</sup>
2-гуруҳ, n=50	12235,38±160,87 <sup>a,b</sup>	71,12±4,48 <sup>a</sup>	216,32±17,49 <sup>a,b</sup>

Изоҳ: а – 1- (назорат) гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ( $P<0,05$ ), б –  $1^a$ - гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ( $P<0,05$ ).

Ҳомиладорликнинг 2- триместрида ПЭ ривожланиш хавфи бўлган аёлларда қон зардобида sFlt-1 миқдори 3,01 ( $P < 0,001$ ) маротаба статистик ишонарли ортиши кузатилиб  $3955,72 \pm 290,86$  пг/мл [1013–9611 пг/мл] ни ташкил қилди. Унинг миқдори  $1^A$ -гуруҳ кўрсаткичларидан ҳам 1,69 ( $P < 0,01$ ) маротаба юқори бўлди. Бу гуруҳ ҳомиладорларнинг қон зардобида PlGF миқдори  $1^B$ -гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланмади, меъерий кўрсаткичларга нисбатан эса 4,4 ( $P < 0,001$ ) маротаба камайиши кузатилиб  $84,36 \pm 6,77$  пг/мл [22,8–228 пг/мл] ташкил этди. sFlt-1ни PlGFга нисбати бу гуруҳда  $57,21 \pm 5,82$  [20,07–199,73] ташкил этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 10 ( $P < 0,001$ ) ва  $1^A$  гуруҳиникидан 1,7 ( $P < 0,01$ ) маротаба юқори бўлди. Жумладан, бу гуруҳ ҳомиладорларнинг қон зардобида sFlt-1 миқдори 9,33 ( $P < 0,001$ ) маротаба статистик ишонарли ортиши кузатилиб  $12235,38 \pm 160,87$  пг/мл [1105–1570 пг/мл] ни ташкил қилди. Бу кўрсаткичлар  $1^A$  ва  $1^B$  ҳомиладорларнинг кўрсаткичларига нисбатан 5,24 ( $P < 0,001$ ) ва 3,09 ( $P < 0,001$ ) маротаба юқори бўлди. Шу билан бирга бу гуруҳ ҳомиладорларнинг қон зардобида PlGF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 5,21 ( $P < 0,001$ ) маротаба камайиши кузатилиб  $71,12 \pm 4,48$  пг/мл [21–130 пг/мл] ташкил этди, аммо  $1^A$  ва  $1^B$  гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан пасайишига мойиллик аниқланди. sFlt-1ни PlGFга нисбати бу гуруҳда  $216,32 \pm 17,49$  [89,94–604,33] ташкил этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 37,82 ( $P < 0,001$ ) маротаба юқори бўлди, 1 ва 2-триместрларда ПЭ ҳавфи кузатилган ҳомиладорлар кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли 6,43 ( $P < 0,001$ ) ва 3,78 ( $P < 0,001$ ) маротаба юқори бўлди.

Ўтказилган тадқиқотлар физиологик ҳомиладорликда PAPP-A оқили миқдори  $4,95 \pm 0,21$  мкг/мл (1,89-8,2 мкг/мл) ташкил этди (3-жадвалга қаралсин). Ҳомиладорликнинг 1 триместрида ПЭ ривожланиш хавфи кузатилган  $1^A$ -гуруҳда биз бу кўрсаткични 1,28 ( $P < 0,05$ ) маротаба ортиб  $6,33 \pm 0,18$  мкг/мл ни ( $5,21$ - $11,2$  мкг/мл) ташкил этди. Ҳомиладорликнинг 2-триместрида ПЭ ҳавфи кузатилган  $1^B$ -гуруҳда PAPP-A нинг қон зардобидаги миқдори прогрессив ортиб борди ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,68 ( $P < 0,001$ ) маротаба юқори бўлиб  $8,34 \pm 0,19$  мкг/мл ни ( $6,1$ - $11,8$  мкг/мл) ташкил этди. Энг юқори кўрсаткичлар 2- гуруҳ ҳомиладорларда кузатилди. Бу ҳомила омилининг миқдори 2,48 ( $P < 0,001$ ) маротаба назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлиб  $12,30 \pm 0,57$  мкг/мл гача ( $6,8$ - $19,5$  мкг/мл) кўтарилди. Бу кўрсаткич  $1^A$  ва  $1^B$  гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан 1,34 ( $P < 0,01$ ) ва 1,48 ( $P < 0,01$ ) маротаба юқори бўлди.

3- жадвал

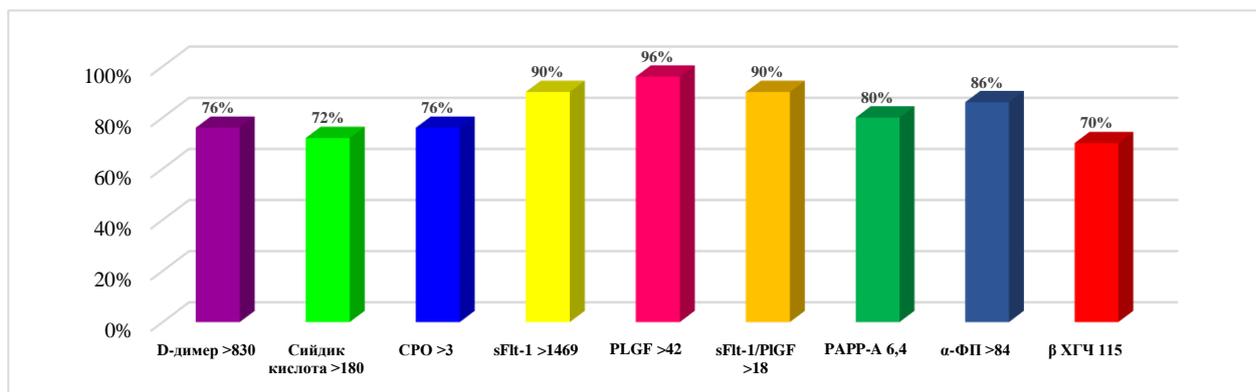
**Физиологик ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладорларнинг қон зардобида ҳомила омилларининг миқдори,  $M \pm m$**

Гуруҳлар	PAPP-A, мкг/мл	$\alpha$ -ФП, МЕ/л	$\beta$ ХГЧ, мМЕ/л
Назорат гуруҳи, n=50	$4,95 \pm 0,21$	$57,96 \pm 2,08$	$72,92 \pm 3,78$
$1^A$ -гуруҳ, n=50	$6,33 \pm 0,18^a$	$83,44 \pm 4,24^a$	$137,75 \pm 7,89^a$
$1^B$ -гуруҳ, n=50	$8,34 \pm 0,19^{a,b}$	$146,26 \pm 6,55^{a,b}$	$53,63 \pm 2,44^{a,b}$
2-гуруҳ, n=50	$12,30 \pm 0,57^{a,b}$	$116,96 \pm 7,55^{a,b}$	$68,08 \pm 2,61^b$

Изоҳ: а –(назорат) гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ( $P < 0,05$ ), б –  $1^a$  - гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ( $P < 0,05$ ).

Бизнинг мақсадимиз, умумклиник, биокимёвий, яллиғланиш омиллари, витамин D, ҳамда плацентар ва ҳомила омилларини ҳомиладорликнинг 11-15, 16-28 ҳафталарида ва 3- триместрида ПЭ ривожланган ҳомиладорларда аниқладик. Бунинг учун, албатта, ҳар бир таклиф этилаётган тестнинг сезувчанлиги (беморлар ичида аниқ мусбат натижаларнинг сони), хусусийлиги (соғломлар ичида аниқ манфий натижаларнинг сони) ва диагностик самарадорлигини (барча текширувлар орасида аниқ натижалар сони) ҳисоблаб чиқиш зарурдир. Ушбу йўналишда ўтказилган тадқиқотларда биз қуйидаги кўрсаткичларни олдик: D-димер, сийдик кислота, СРО, sFlt-1(sVEGF-R1), PLGF, sFlt-1/PlGF, PAPP-A,  $\alpha$ -ФП ва  $\beta$ -ХГЧ. Ўтказилган тадқиқотлар бу тестларнинг хусусийлиги турлича эканлигини кўрсатди (2-расмга қаралсин).

Жумладан, D-димер, сийдик кислота ва СРОларни ПЭни ташхислашда хусусийлиги 72-76% ташкил қилган бўлса, sFlt-1(sVEGF-R1), PLGF ва sFlt-1/PlGF тестларда – 90-96% ташкил қилди, ваҳоланки ҳомила омилларининг хусусийлиги бирмунча паст бўлиб, 70-86% ни ташкил этди. Демак, ПЭ ривожланиш хавфини аниқлаш учун хусусийлиги жиҳатидан плацента омиллари юқори экан. Шунини айтиш жоизки, ҳозирги кунда sFlt-1/PlGF кўрсаткичи ПЭ ривожланиш хавфини белгиловчи мезон сифатида қабул қилинмоқда.



**2- расм. Қўлланилган тест тизимларни ПЭ хавфи ташхислашда хусусийлиги.**

Бизнинг тадқиқотларимизда ҳомиладорликнинг 1-триместрида бу кўрсаткичнинг сезувчанлиги 78% ни, 2- триместрида – 80% ни, ва ПЭ ривожланган ҳомиладорларда – 100%ни ташкил этди. Диагностик самарадорлиги эса бу гуруҳларда 0,81; 0,85 ва 0,9 ни, умумийи эса – 85%га тўғри келди. Биз ҳам кўпчилик муаллифлар фикрига қўшилиб ПЭ ривожланишини башоратлашда sFlt-1/PlGF мезон сифатида қўллаш мумкин, деган хулосага келдик. Баъзи муаллифларининг фикрига кўра, ҳомила омиллари ҳам ПЭ ривожланиши хавфини башоратлаши мумкин. Бизнинг тадқиқотларимизда ҳомила омилларидан муҳими PAPP-A аниқланди. Бизнинг тадқиқотларимизда бу кўрсаткичнинг хусусийлиги 80% ташкил қилган бўлса, сезувчанлиги ҳам юқори бўлди: ҳомиладорликнинг эрта муддатларида – 88%, 2- триместрда - 96% ва ПЭ ривожланганларда эса –

100%ни ташкил қилди. ПЭ ривожланиш хавфини башоратловчи диагностик самарадорлик эса 0,84; 0,88 ва 0,90 ташкил қилди. Бу юқори кўрсаткич бўлиб, эрта ПЭ ривожланиши башоратлашда ишлатиш мумкин.

Аммо қолган ҳомила омиллари  $\alpha$ -ФП ва  $\beta$ -ХГЧ хусусийлиги, сезувчанлиги ва диагностик самарадорлиги бирмунча паст бўлди.

Шундай қилиб, эрта ПЭ ривожланиш хавфини башоратлашда қўлланилган 9 кўрсаткичлардан 4тасини танлаш мумкин. Буларга сийдик кислота, sFlt-1, sFlt-1/PlGF ва PAPP-Алардир, уларнинг диагностик самарадорлиги ва башоратлаши ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ПЭ ривожланиш хавфи 0,77; 0,79; 0,81 ва 0,85ни ташкил этди, яни сийдик кислота  $>180$  мкмоль/л, sFlt-1  $>1469$  пг/мл, sFlt-1/PlGF  $>18$  ва PAPP-А  $> 6,4$  мкг/млдан юқори бўлса ПЭ ривожланиш хавфини кўрсатади. Кечки ПЭ ривожланиш хавфи бўлиб D-димер (0,84), сийдик кислота (0,83), СРО (0,88), sFlt-1 (0,89), sFlt-1/PlGF (0,85), PAPP-А (0,88) ва  $\alpha$ -ФП (0,87) ларни танлаш мумкин. ПЭнинг аниқ патогенези аниқланмаган бўлса-да, бизнинг фикримизча унинг келиб чиқишида бир неча омиллар қатнашади, жумладан, эндотелиал ҳужайраларнинг дисфункцияси, иммун тизимнинг дисфункцияси ва трофобластнинг инвазиясини сушт кечиши. Шунинг учун уни келиб чиқиш механизмини ўрганиш ва олдини олиш мақсадида самарали мезонларни қўллаш ҳомиладорликнинг бундай оғир асоратини башоратлаш зарурдир.

Диссертациянинг «**Презклампсия хавфи бор ва презклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда цитокинлар ҳолати ва кўрсаткичлари**» деб номланган тўртинчи бобида қайдэтилган гуруҳлардаги 200 нафар беморда цитокинлар ҳолати натижалари батафсил баён этилган. Бизнинг фикримизча, кузатилган бундай ўзгаришлар гестацион муддат ва ПЭ хавфи билан боғлиқ бўлиши мумкин, чунки айнан ПЭ ривожланган ҳомиладорларда биз энг юқори ўзгаришларни кузатдик.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, цитокинларнинг концентрацияси қуйидагиларни кўрсатди, бу кўрсаткич биринчи триместрда презклампсия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда ИЛ-1 $\beta$   $6,15\pm 0,5$  пг/мл, II триместрда эса,  $8,17\pm 0,66$  пг/мл, презклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда  $19,78\pm 1,1$  пг/млни ташкил қилди. Назорат гуруҳи ҳомиладор аёллари  $3,54\pm 0,47$  пг/мл натижани кўрсатди. “Интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) пг/мл” кўрсаткичи учун ROC эгри чизиғи кўрсатилган. Эгри чизиқ остидаги майдон  $0,879\pm 0,110$  (95% ИО (ишонч оралиғи)  $0,545\dots 0,990$ ),  $r=0,04$  ни ташкил этди, IL-1 $\beta$  дан амалда презклампсия предиктори сифатида фойдаланиш имкониятидан далолат беради. Олиб борган тадқиқотимизда презклампсия билан асоратланган аёлларда IL-1 $\beta$  плазмадаги миқдори  $19,78$  пг/мл ни (спецификлик 88 %, сезувчанлик 94, аниқлилик 80 %) ташкил қилди.

Мазкур гуруҳ ҳомиладор аёллари қон зардобидеги TNF- $\alpha$  презклампсия хавфи бўлган 1<sup>А</sup>- гуруҳда, яъни биринчи триместрда TNF- $\alpha$  даражаси  $6,55\pm 0,55$  пг/млни, 1<sup>Б</sup>- гуруҳда, яъни иккинчи триместрда  $13,58\pm 0,75$  пг/мл ва презклампсия билан асоратланган 2-гуруҳ ҳомиладор аёлларида бу кўрсаткич  $23,3\pm 1,05$  пг/мл га тенг бўлди. Ўрганилаётган назорат гуруҳидаги ҳомиладор

аёлларда ўсимта некрози омили (TNF- $\alpha$ ) даражаси  $4,25 \pm 0,57$  пг/мл ни ташкил қилди. “Ўсимта некрози омили (TNF- $\alpha$ ) пг/мл” кўрсаткичи учун ROC эгри чизиғи кўрсатилган. Эгри чизиқ остидаги майдон  $1,84 \pm 0,115$  (95% ИО (ишонч оралиғи) 0,800... 1,000),  $P=0,01$  ни ташкил этди, TNF- $\alpha$  дан амалда преэклампсия предиктори сифатида фойдаланиш имкониятидан далолат беради. Олиб борган тадқиқотимизда преэклампсия билан асоратланган аёлларда TNF- $\alpha$  плазмадаги миқдори 23,3 пг/мл ни (спецификлик 80 %, сезувчанлик 96, аниқлилиқ 80,5 %) ташкил қилди.

Интерлейкин -10 (ИЛ-10) нинг қондаги концентрацияси I триместрда преэклампсия хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда  $14,42 \pm 0,54$  пг/мл ни, II триместрда  $14,6 \pm 0,64$  пг/мл ташкил қилди,  $1^A$  ва  $1^B$  гуруҳлар кўрсаткичлари орасида статистик аҳамиятли ўзгаришлар кузатилмади. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар орасида бу кўрсаткич  $12,3 \pm 0,81$  пг/мл ни, назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларида эса мазкур кўрсаткич  $15,53 \pm 0,44$  пг/мл ташкил этади ( $P < 0,01$ ).  $1^A$  ва  $1^B$  гуруҳлар ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан, 2-гуруҳ кўрсаткичлари статистик аҳамиятли ўзгаришлар кузатилган. “Интерлейкин-10 (IL-10) пг/мл” кўрсаткичи учун ROC эгри чизиғи кўрсатилган. Эгри чизиқ остидаги майдон  $1,03 \pm 0,100$  (95% ИО (ишонч оралиғи) 0,360... 0,980),  $p=0,01$  ни ташкил этди, IL-10 дан амалда преэклампсия предиктори сифатида фойдаланиш имкониятидан далолат беради. Олиб борган тадқиқотимизда преэклампсия билан асоратланган аёлларда IL-10 плазмадаги миқдори 23,3 пг/мл ни (спецификлик 89,7 %, сезувчанлик 76,4, аниқлилиқ 80,5 %) ташкил қилди.

Диссертациянинг «**Преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда молекуляр–генетик кўрсаткичларининг хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида тадқиқотимизга жалб қилинган 121 нафар асосий гуруҳда бўлган ҳомиладор аёллар ва базадан олинган 110 нафар ҳомиладорлиги физиологик кечаётган аёлларда генетик тадқиқотлар ўтказилиб, IL-1 $\beta$  (T31C), TNF- $\alpha$  (G308A) и IL-10 (G1082A) генларининг полиморфизмини ўрганилди.

Тадқиқотимизга жалб қилинган преэклампсия хавфи бор, преэклампсия билан асоратланган ва ҳомиладорлиги меъёрида кечаётган ҳомиладор аёллар гуруҳида IL-1 $\beta$  генининг (T31C) полиморфизми аллеллари ва генотипларининг частотаси тақсимотини ўрганиб чиқдик. Преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларида TT гомозигота генотиби 23,14% ни, TC гетерозигота генотиби 51,24 % ни, CC гомозигота мутант формаси 25,62 % ни ташкил қилди. Тадқиқотимизда, IL-1 $\beta$  гени аллелларнинг учраш даражаси қуйидагича бўлди; асосий гуруҳда T аллел ва C мутант аллеллари улуши 48,8% ва 51,2% га тенг бўлган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда 58,6% ва 41,4% нисбатни ташкил қилди. T аллел учун мос равишда ( $\chi^2=4,5$ ;  $p>0,05$ ; RR=0,8; 95% CI: 0,59 - 1,17; OR=0,7; 95% CI: 0,46 - 0,97). C мутант аллел учун мос равишда ( $\chi^2=4,5$ ;  $p>0,05$ ; RR=1,2; 95% CI: 0,82 - 1,77; OR=1,5; 95% CI: 1,03-2,15). OR нуқтаи назаридан C мутант аллели тадқиқотга жалб қилинган ҳомиладор аёлларда преэклампсия хавфини оширади (OR=1,5; 95%

CI:1,03-2,15). Иккала аллел генига нисбатан биз олган натижалар ишончли эди ( $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,05$ ).

Асосий гуруҳдаги ҳомиладор аёлларда IL-1 $\beta$  гендаги T31C нинг T/T, T/C, C/C генотиплари кўрсаткичлари 23,1%, 51,2% ва 25,6% ни ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳига нисбатан мазкур кўрсаткичлар мос равишда 34,5%, 48,2% ва 17,3% нисбатни ташкил қилди. Назорат гуруҳида T/T ёввойи генотипининг аниқланиш кўрсаткичи бир оз юқорилиги аниқланди ва мос равишда ( $\chi^2=3,7$ ;  $P>0,1$ ;  $RR=0,7$ ; 95% CI: 0,36-1,23;  $OR=0,6$ ; 95% CI: 0,32-1,01). Асосий гуруҳда эса гетерозиготали T/C ва мутант C/C генотиплари устун қилганлиги аниқланди ва мос равишда T/C ( $\chi^2=0,2$ ;  $p>0,7$ ;  $RR=1$ ; 95% CI: 0,66-1,72;  $OR=1,1$ ; 95% CI: 0,67-1,89), мутант C/C генотипи эса, ( $\chi^2=2,4$ ;  $p>0,1$ ;  $RR=1,5$ ; 95% CI: 0,89-2,48;  $OR=1,6$ ; 95% CI:0,87-3,12) нисбатни ташкил қилди. Тақдим этилган маълумотлардан аниқ бўлдики, бизнинг тадқиқотимизда мутант вариант C/C генотипи аниқланган ҳомиладор аёлларда преэклампсия хавфининг сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди ( $OR =1,9$ ; 95% CI: 0,92 - 3,82). Шундай қилиб, AUC ўртача 0,6 га тенг бўлганлиги учун, IL-1 $\beta$  генининг мутант C алели преэклампсияни башорат қилиш учун маркёри сифатида, нисбатан юқори прогностик самарадорликка эга.

Тадқиқотимиздаги асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларда ёввойи гомозиготали G/G генотипи 80,99% ни, G/A гетерозиготали генотип эса 19,01% ташкил қилган бўлса, мос равишда назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларда 88,2% ва 11,8% га тенг бўлди. Иккала гуруҳда ҳам гомозиготали мутант A/A варианты учрамади. TNF- $\alpha$  генининг аллелларини тақсимланишини ўрганганимизда, ёввойи турдаги G аллел назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларида кенг тарқалганлигини 94,1%, асосий гуруҳда эса 90,5 % ташкил қилганлигини кўрдик. A мутант аллелнинг улуши асосий гуруҳда 9,5% га, назорат гуруҳида эса 5,9 % га тенг бўлди.

Тадқиқотимизда TNF- $\alpha$  гени аллелларнинг учраш даражаси қуйидагича бўлди: асосий гуруҳда G аллел ва A мутант аллеллари улуши 90,4 % ва 9,5 % га тенг бўлган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда 94,1% ва 5,9% нисбатни ташкил қилди. G аллел учун мос равишда ( $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,58 - 1,61;  $OR=0,6$ ; 95% CI: 0,3 - 1,2). A мутант аллел учун мос равишда ( $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,43 - 2,49;  $OR=1,7$ ; 95% CI:0,83-3,37). Асосий гуруҳ ва назорат гуруҳидаги TNF- $\alpha$  гени (G308A) нинг G/G, G/A, A/A генотиплари кўрсаткичларини, ўзаро таққослаганимизда, ёввойи G/G генотипи назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларида кўпроқ тарқалганлигини, асосий гуруҳда эса G/A гетерозиготали генотипларининг сезиларли даражада устунлик қилганлигини аниқладик. Иккала гуруҳ ҳомиладор аёлларида A/A мутант гомозиготали генотип аниқланмади. Статистик маълумотлар шуни кўрсатдики, имкониятлар нисбати ( $OR$ ) бўйича мутант аллел A ( $OR=1,7$ ; 95% CI: 0,83–3,37) ва гетерозигота G/A генотипи ( $OR=1,8$ ; 95% CI: 0,84–3,63) га тенг бўлганлиги учун, преэклампсия ривожланишида хавф омили дейишимиз мумкин, аммо ( $\chi^2=2,3$ ;  $P=0,2$ ) тенг бўлганлиги сабабли статистик ишончли эмас.

Тадқиқотимизга жалб қилинган, II-гуруҳга нисбатан, I-гуруҳда G аллели учраш частотаси бир оз устунлиги аниқланди 90,1% га 89,0% нисбатни ташкил қилди, мос равишда ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,5-2,07;  $OR=1,1$ ; 95% CI: 0,49-2,6). A аллел эса аксинча II-гуруҳда устунлик қилди ва мос равишда 11,0 % га 9,9 % нисбатни ташкил қилди ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,39-2,48;  $OR=0,9$ ; 95% CI: 0,38-2,04). II-гуруҳга нисбатан, I-гуруҳда ёввойи G/G гомозигот генотипи кўрсаткичи устунлиги аниқланди ва мос равишда (80,3% га 78,0% нисбатни ташкил қилди; ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI:0,48-2,19;  $OR=1,1$ ; 95% CI: 0,47-2,79). I- гуруҳга нисбатан, II-гуруҳда G/A гетерозигот генотипининг аниқланиш кўрсаткичи юқорилиги аниқланди ва мос равишда 22,0% га 19,7% нисбатни ташкил қилди ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=0,9$ ; 95% CI: 0,42-1,91;  $OR=0,9$ ; 95% CI:0,36-2,12). TNF- $\alpha$  ген аллелларининг башоратли моделини қилишда, асосий гуруҳдаги мутант аллелларнинг сезгирлиги 94% билан яхши натижа кўрсатганлиги аниқланди, аллелларнинг спецификлиги 10 % паст натижани кўрсатди. ROC эгри чизиғи остидаги майдон (AUC) 0,52 ни ташкил қилди. Олинган AUC қийматлари TNF- $\alpha$  гени rs1800629(G308A) полиморфизми преэклампсия ривожланишида мустақил прогностик модел сифатида барча гуруҳлар учун, статистик ишончсиз эканлигини кўрсатади.

Тадқиқотимизга жалб қилинган преэклампсия хавфи бор, преэклампсия билан асоратланган ва ҳомиладорлиги меъёрида кечаётган ҳомиладор аёллар гуруҳида IL-10 генининг (G1082A) полиморфизми аллеллари ва генотипларининг частотаси тақсимотини ўрганиб чиқдик. Преэклампсия хавфи бор ва преэклампсия билан асоратланган асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларида G/G гомозигота генотипи 12,4% ни, G/A гетерозигота генотипи 38,84 % ни, A/A гомозигота мутант формаси 48,76 % ни ташкил қилди. Назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларида шу генотиплар мос равишда 57,27%, 37,27%, 5,45% га тенг бўлди. Ёввойи G аллел ва мутант A аллели кўрсаткичи мос равишда асосий гуруҳда 31,82 % ва 68,18 % ни, назорат гуруҳида эса 75,91% ва 24,09% ни ташкил қилди.

Тадқиқотимизда IL-10 гени аллелларнинг учраш даражаси қуйидагича бўлди: асосий гуруҳда G аллел ва A мутант аллеллари улуши 31,8 % ва 68,2 % га тенг бўлган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда 75,9 % ва 24,1 % нисбатни ташкил қилди. G аллел учун мос равишда ( $\chi^2=89,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,4$ ; 95% CI: 0,28 – 0,68;  $OR=0,1$ ; 95% CI: 0,1 - 0,22). A мутант аллел учун мос равишда ( $\chi^2=89,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=2,4$ ; 95% CI: 1,46 - 3,89;  $OR=6,8$ ; 95% CI:4,55-10,02). OR нуқтаи назаридан A мутант аллели тадқиқотга жалб қилинган ҳомиладор аёлларда преэклампсия хавфини оширади ( $OR=6,8$ ; 95% CI: 4,55-10,02). Иккала аллел генига нисбатан биз олган статистик таҳлиллар ишончли эди ( $\chi^2=89,9$ ;  $p=0,01$ ).

Асосий гуруҳдаги ҳомиладор аёлларда IL-10 гендаги(G1082A) нинг G/G, G/A, A/A генотиплари кўрсаткичлари 12,4%, 38,8 % ва 48,8 % ни ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳига нисбатан мазкур кўрсаткичлар мос равишда 57,3%, 37,3 % ва 5,5 % нисбатни ташкил қилди. Назорат гуруҳида G/G ёввойи генотипининг аниқланиш кўрсаткичи бир оз юқорилиги аниқланди ва мос

равишда ( $\chi^2=51,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,2$ ; 95% CI: 0,09-0,54;  $OR=0,1$ ; 95% CI: 0,06-0,19). Асосий ва назорат гуруҳида гетерозиготали G/A генотиби бир хил нисбат қайд этилди ва мос равишда ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,9$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,64-1,71;  $OR=1,1$ ; 95% CI: 0,63-1,82), мутант A/A генотиби назорат гуруҳидан устун қилганлиги аниқланди ва мос равишда  $\chi^2=53,4$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=8,9$ ; 95% CI: 5,9-13,54;  $OR=16,5$ ; 95% CI: 7,78-34,97 нисбатни ташкил қилди.

Асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларини иккита кичик гуруҳларга бўлганимизда, биринчи кичик гуруҳга преэклампсия хавфи бор ҳомиладор аёлларни киритган эдик, яъни I- гуруҳ II-10 генининг G аллели 31,7 % бўлса, A аллел эса 68,3 % ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида эса, мазкур кўрсаткичлар мос равишда 75,9 % ва 24,1 % тенг бўлди. I- гуруҳга нисбатан, назорат гуруҳида G аллеллари улуши бир оз устунлик қилди, мос равишда; ( $\chi^2=69,5$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,4$ ; 95% CI: 0,24-0,73;  $OR=0,1$ ; 95% CI: 0,09-0,23). A аллели кўрсаткичи эса, I- гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан бир оз устунлик қилди, мос равишда ( $\chi^2=69,5$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=2,4$ ; 95% CI: 1,53-3,74;  $OR=6,8$ ; 95% CI: 4,33-10,66). Юқорида келтирилган кўрсаткичлардан аниқ бўлдики, A мутант аллели, ўз навбатида преэклампсия эҳтимолини сезиларли даражада оширади. Ёввойи G - аллели эса ҳимоя ролини ўйнайди. Тадқиқотимиз натижалари статистик ишончли эди ( $\chi^2=69,5$ ;  $P=0,01$ ).

Тадқиқотимизга жалб қилинган, I ва II-гуруҳидаги II-10 гендаги G1082A полиморфизми ёввойи G аллели тақсимланиши кўрсаткичи I-гуруҳ (преэклампсия хавфи бор ҳомиладор аёллар) ва II-гуруҳ (преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёллар) ҳомиладор аёллар орасида бир хил частотада учради 31,7% га 32,0% нисбатни ташкил қилди, мос равишда ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,975$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,63- 1,55;  $OR=1,0$ ; 95% CI:0,57-1,71). A мутант аллел ҳам иккала гуруҳда бир хил частотада учради мос равишда 68,3% га 68,0% нисбатни ташкил қилди, мос равишда ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,975$ ;  $RR=1,0$ ; 95% CI: 0,54-1,9;  $OR=1,0$ ; 95% CI:0,59-1,76). II-гуруҳда, I-гуруҳга нисбатан ёввойи G/G гомозигот генотиби кўрсаткичи устунлиги аниқланди (16,0% га 9,9% нисбатни ташкил қилди, мос равишда; ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ;  $RR=0,6$ ; 95% CI: 0,2-1,86;  $OR=0,6$ ; 95% CI: 0,2-1,69). I-гуруҳда, II-гуруҳга нисбатан G/A гетерозигот генотипининг аниқланиш кўрсаткичи юқорилиги аниқланди, аналогик кўрсаткичлар мос равишда 43,7 % ва 32,0 % юқори бўлди, мос равишда ( $\chi^2=1,7$ ;  $p=0,2$ ;  $RR=1,4$ ; 95% CI: 0,77-2,43;  $OR=1,6$ ; 95% CI: 0,77-3,5). I-гуруҳга нисбатан, II-гуруҳда мутант A/A гомозиготали генотипининг кўпроқ учраши аниқланди 46,5 % га 52,0 % нисбатни ташкил қилди ва мос равишда ( $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,6$ ;  $RR=0,9$ ; 95% CI: 0,5-1,61;  $OR=0,8$ ; 95% CI: 0,39-1,65).

Шундай қилиб, II-10 генининг мутант A аллели преэклампсия ривожланишини башорат қилиш юқори прогностик самарадоликка эга. Асосий гуруҳда ва иккала кичик гуруҳларда генотипининг мутант шакли A/A преэклампсиянинг ривожланишида аҳамиятга эга деган хулоса келишимиз мумкин.

Диссертациянинг «Преэклампсиянинг эрта гемодинамик маркёрлари ва уларнинг роли, субклиник диагностикаси» деб номланган олтинчи бобида преэклампсия хавфи ва преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор

аёлларда марказий гемодинамика, регионар қон оқими параметрларининг ҳолати ўрганилди.

Ҳомиладорликнинг гестация муддати 10-14 ҳафталигида бачадон артерияларида ўтказилган доплероетрик текширув натижалари шуни кўрсатдики, преэклампсиянинг ривожланиш хавфи бўлган I<sup>A</sup>- гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда СДН кўрсаткичи, назорат гуруҳи ҳомиладор аёлларига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди. Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда бачадон артерияларида қон айланишининг ўзига хос хусусиятлари борлиги аниқланди, ушбу кўрсаткичларнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан РИ ва ПИ ни 6,2%, 9,0% га ошиши, статистик ишончли бўлди. Допплероетрик текшириш тадқиқотлари маълумотларига кўра, бачадон артериясида қон оқимининг бузилиши аниқланди, I<sup>A</sup> –гуруҳ ҳомиладор аёлларнинг текширилган контингентига қон оқимини яхшилашга қаратилган патогенетик даволаш бошланди, антиагрегантлар кунига 25 мгдан уч маҳал тавсия қилинди, чунки ацетилсалицил кислотаси ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида тавсия қилинмайди. Бошланган терапиянинг таъсирини билиш мақсадида биз 10-15 кун ўтганидан сўнг, қайта доплероетрия орқали баҳоладик. Натижада, ушбу тадқиқот усулини назорат қилиш жараёнида шунга амин бўлдикки, I<sup>A</sup>- гуруҳига жалб қилинган барча ҳомиладор аёлларда СДН ва РИ кўрсаткичлари яхшиланиш тенденциясига эга бўлди ва беморларнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқ қилмади.

Бачадон артерияларида преэклампсия кўшилиши билан, уларнинг спазми СДН ва РИ нинг мос равишда 3,1% ва 22,8% га ошиши қайд этилди. Тадқиқотимиз натижалари шуниси билан қизиқ бўлдики, бачадон артерияларида СДН ва РИ кўрсаткичлари сезиларли даражада юқори ва статистик ишончли бўлди. Киндик артерияси ва ҳомиланинг ўрта мия артерияларининг СДН ва РИ кўрсаткичларига келсак, преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда қон оқимининг ёмонлашиши тенденцияси билан енгил спазм кузатилди. Ҳомиладорликнинг II ва III триместрларида онанинг марказий гемодинамикаси, бачадон-йўлдош-ҳомила қон оқимининг асосий қонуниятлари ўрганилди. Ҳомиладорликнинг ушбу муддатларида гемодинамиканинг ўзига хос хусусиятлари, преэклампсиянинг кечишини ва унинг ривожланишини башорат қилиш имконини берди. Фақатгина марказий, регионар гемодинамиканинг кўрсаткичларини доимий мониторинг шаклида синчковлик билан назорат қилиш бизга беморларни бошқариш тактикасини ўз вақтида ҳал қилиш имконини беради.

Юқорида келтирилган кўрсаткичларни ва келиб чиқиш патогенезини ҳисобга олган ҳолда биз томонимиздан интенсив терапия ўтказилди. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни даволаш тактикаси доимий назорат қилиш, вазиятни барқарорлаштириш, она ва ҳомиланинг гемодинамик параметрларини кузатиш бўйича маълумотларга асосланган ҳолда олиб борилди. Тадқиқотимиз натижаларига кўра, илмий изланишларимиз ва уларнинг натижалари шуни тасдиқладикки, скрининг дастлабки кунларидан бошлаб, бачадон артерияларида қон оқимини ўрганиш

ПЭ ривожланишини башорат қилиш имконини берди ва ҳомиладорликни бошқаришнинг танланган тактикасига асосланиб, даволаш 1-А гуруҳида ўзининг ижобий натижаларини берди.Презкламписия ривожланиш хавфи бўлган ва ушбу тадқиқот гуруҳига тегишли бўлган беморларда ҳомиладорликнинг кейинги триместрларида ҳомиладорликнинг патологик кечиши аниқланмади ва унинг натижаси она ва ҳомила учун ижобий бўлди. 1<sup>А</sup>-гуруҳ ҳомиладор аёлларида туғруқ муаммосиз давом этди, табиий туғруқ йўллари орқали тугалланди, 50 нафар янги чақалоқ туғилди, туғилган чақалоқларнинг ўртача тана вазни 3400,0±300 гр.ни, Апгар шкаласи бўйича ўртача 7-8 баллни ташкил қилди. Туғруқдан кейинги асоратлар қайд этилмади, 4-5 кундан сўнг аёллар қониқарли ҳолатда уйга жавоб берилди. Кенг қамровли текширувдан ўтган ва даво муолажаларини олган 1<sup>Б</sup> - гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг 10 нафарида презкламписиянинг клиник белгилари аниқланди, уларнинг частотаси 20 % га тўғри келади, тадқиқотимизга жалб қилинган 2-гуруҳ, яъни презкламписия билан асоратланган ҳомиладор аёллар гуруҳига ўтказилди. Қолган 40 нафар ҳомиладор аёллар ПЭ билан асоратланишни олдини олиш учун ўз вақтида чоралар кўрилди, бачадон артериялари, киндик артерияси ва ҳомила ўрта мия артериясидаги қон айланишини доплероетрик текшируви ўтказганимизда, СДН ва РИ ни ошиш тенденциясини кўрсатди. 40 нафар ҳомиладор аёл учинчи триместрга ўтиш арафасида, яъни 25-27 ҳафталикда онанинг марказий гемодинамикаси доплер кўрсаткичлари назорати остида қайта даволанди, бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши, Д- димер кўрсаткичлари ва плацентада қон айланиш яхшиланди. Ўтказилган терапия курсидан сўнг она ва ҳомила қон оқимининг яхшиланиши қайд этилди, терапия самарали бўлди, шунинг ҳисобига ҳомиладорлик муддати узайди. Барча беморларда ўз вақтида туғруқ содир бўлди, аммо 40 нафар бемордан 6 нафарида туғруқ жараёни мураккаб кечиши ортидан, кесар кесиш жарроҳлик йўли билан ҳал қилинди, бу эса фоизларда 15% ни ташкил этди. Ҳомиланинг қониқарсиз ҳолати билан 3 ҳолат, туғруқнинг қониқарсиз кечиши билан 1 ҳолат, обструктив туғруқ, яъни ҳомила бошининг асинклитик жойлашуви билан 2 ҳолатни ташкил қилди. Умумий қон йўқотиш ўртача 600 мл ни ташкил этди, 40 та янги туғилган чақалоқ Апгар шкаласи бўйича 6-8 балл билан туғилди, янги туғилган ҳомиланинг ўртача асфиксия ҳолатида тегишли бирламчи ёрдам кўрсатилди, 7 та янги туғилган чақалоқ 5 дақиқадан сўнг уларнинг ҳолати 8-9 балл билан баҳоланди. Янги туғилган чақалоқларнинг ўртача оғирлиги 3000,0±250 гр. ни ташкил этди. Барча туғруқларнинг туғруқдан кейинги даври асоратсиз кечди, туғруқдан кейин 6-7 кундан сўнг қониқарли ҳолатда уйга жавоб берилди ва у участка акушер-гинекологи назорати остида бўлиши лозимлиги огоҳлантирилди.

Бачадон артериясининг СДН ва РИ параметрлари, УПТҚ, ЗИ, ДАД кўрсаткичлари презкламписия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда, назорат гуруҳидаги нисбатан сезиларли даражада ошганлигини кўришимиз мумкин. Юқоридаги параметрлардаги ўзгаришларнинг жиддийлигини, тадқиқотимизга жалб қилинган презкламписия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда, яъни 28-34 ҳафталик муддатларда, биз уларнинг ривожланаётган

преэклампсиянинг башорат қилувчи ва унинг янада оғир формаларига ўтишининг маркёри сифатида кўриб чиқиш мумкин деб ҳисобладик. Биз барча ўрганилган кўрсаткичларнинг ёмонлашганини айтишимиз мумкин, УПТҚ нинг 12 нафар ҳомиладор аёлларда ошганлиги ва бачадон артериясининг СДН ва РИ аниқ кўтарилиш тенденциясини кўрсатди, бу кўрсаткичлар статистик жиҳатдан ишончсиз равишда ўсди, ЗИ ва ДАБ 2-гуруҳнинг қолган 48 ҳомиладор аёлларида бир хил кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада ёмонлашди. Юқорида кўрсатилган ўзгаришлар, преэклампсия билан асоратланган 12 нафар ҳомиладор аёлларда онанинг манфаатини ўйлаган ҳолда эрта туғдириш масалаларини ҳал қилиш учун сабаб бўлди. ПЭ билан асоратланган 12 нафар ҳомиладор аёлнинг 7 нафари, гиперкинетик қон айланиши ва плацента етишмовчилиги белгилари билан табиий туғруқ йўллари орқали туғдирилди. Туғруқ йўлларининг туғишга тайёр эмаслигини ҳисобга олиб, ҳомиладорлик муддати 34-35 ҳафта бўлганлиги сабабли, ҳомила РДС профилактикаси фонида туғруқ индукцияси бошланди. 48 нафар ҳомиладор аёлдан 19 (39,5%) туғруғи асоратланди, шундан 5 та ҳолатда туғруқ вақтида ҳомиланинг қониқарсиз ҳолати кузатилди, 3 тасида туғруқнинг қониқарсиз ҳолати ва 2 таси медикаментоз даво чоралари таъсир қилмаганлиги сабабли кесар кесиш амалиёти ўтказилди, операциядан кейинги давр антибактериал, антикоагулянт ва иммуностимулловчи терапиядан сўнг қониқарли кечди. Қолган 9 нафар туғувчи аёлнинг 5 нафари туғруқ кучларини медикаментоз стимуляция қилиб туғдирилди, 4 нафар туққан аёлда туғруқдан кейинги бирламчи қон кетиш кузатилди, консерватив йўл орқали даволанди.

Шундай қилиб, ҳомиладорликнинг II ва III триместрларида онанинг марказий гемодинамикаси, бачадон-йўлдош-ҳомила қон оқимининг асосий қонуниятлари ўрганилди. Ҳомиладорликнинг ушбу муддатларида гемодинамиканинг ўзига хос хусусиятлари ПЭ нинг ривожланишини тахмин қилиш имконини беради. Марказий ва регионар гемодинамика кўрсаткичларини қатъий доимий назорат қилиш ҳомиладорликни муддатига етказиш ва туғдиришни ўз вақтида ҳал қилиш имконини берди.

## ХУЛОСА

**«Преэклампсияни эрта ташхислаш ва истиқболини белгилашда клиник лаборатор маркёрларнинг замонавий жиҳатлари»** мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Преэклампсия ривожланишининг энг муҳим прогностик хавф омиллари қуйидагилардир: ҳомиладор аёлнинг анамнезидаги гестацион артериал гипертензия, сурункали артериал гипертензия, сийдик йўллари инфекцияси, камқонлик, жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари, аёлнинг анамнезида бепуштлик мавжудлиги, кўп ҳомилалик, экстракорпорал уруғлантириш дастури орқали ҳомиладорлик.

2. Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида преэклампсияни башорат қилишда яллиғланиш олди цитокинлар IL-1 $\beta$  даражаси -  $6,15 \pm 0,5$  пг / мл га, II триместрда эса  $8,17 \pm 0,66$  пг / мл. га ортиши кузатилди, преэклампсиянинг

клиник кўринишлари намоён бўлган аёллар, бу кўрсаткич 19,78 пг / мл (спецификлик 88 %, сезувчанлик 94) тенг бўлди. I- триместрда TNF- $\alpha$  кўрсаткичлари даражаси  $6,55 \pm 0,55$  пг / мл, II триместрда  $13,58 \pm 0,75$  пг / мл, преэклампсия билан асоратланган аёлларда бу кўрсаткич 2-3 барабар ошиб, 23,3 пг / мл ни ташкил этди (спецификлик 80 %, сезувчанлик 96). Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида TNF- $\alpha$ нинг гиперэксекрецияси трофобласт инвазиясининг бузилишига ва преэклампсиянинг келиб чиқиш патогенезида муҳим ўринга эга.

3. IL-1 $\beta$  ген полиморфизмининг мутант C аллели преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган аёлларда 53,5% ( $\chi^2=5,1$ ;  $p > 0,025$ ; RR=1,3; OR=1,6; AUC=0,67) назорат гуруҳи аёллари билан солиштирганда юқори ва преэклампсия ривожланиш эҳтимолини сезиларли даражада оширди. Преэклампсия хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда мутант гомозигота C/C генотипининг тарқалиши 28,2% ( $\chi^2=3$ ;  $p > 0,1$ ; RR=1,6; OR=1,9; AUC=0,67), преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда мутант C аллели 48,0% ( $\chi^2=1,2$ ;  $p > 0,3$ ; RR=1,1; OR=1,3; AUC=0,63), мутант гомозигота C/C генотипи 22% ( $\chi^2=0,5$ ;  $p = 0,5$ ; RR=1,3% OR=1; AUC=0,63) тенг бўлиб. IL-1 $\beta$ генининг rs1143627 (T31C) полиморфизми мутант C аллели ва C/C генотипини ўзбек миллатига мансуб аёлларда преэклампсияга генетик мойилликнинг потенциал белгилари сифатида кўриб чиқиш имконини беради.

4. Преэклампсия ривожланиши хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда СДН max 13,7% га, СДН min 15,5% га ошиши кузатилиб, РИ max 11,5% га, РИ min мос равишда 11,5% га ва ПИ 17,8% га тенг бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан РИ ва ПИ 6,2% ва 9,0% га ошди. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда ДХ, ЗИ, ХФ мос равишда 11,2, 10,7 и 6,2% камайиб, УПТҚ мос равишда 10,6% ошди. Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида бачадон артерияларида (СДН, ИР, ПИ) қон оқимининг ошиши, она-йўлдош-ҳомила тизимида қон оқимининг бузилиши шаклланишини кўрсатади ва преэклампсия ривожланишининг башоратлаш омили сифатида қўлланилиши мумкин.

5. Интерлейкин-10 (IL-10) гениг полиморфизмининг гомозиготли мутант А/А генотипи преэклампсия ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда бироз юқорироқ бўлиб 46,5% ( $\chi^2=43,0$ ;  $p = 0,01$ ; RR=8,5; OR=15,1; AUC=0,72). Преэклампсия хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда мутант аллел А нинг тарқалиши 68,3 % ( $\chi^2=69,5$ ;  $p = 0,01$ ; RR=2,4; OR=6,8; AUC=0,72) ни ташкил этди. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда мутант А аллели мос равишда 68,0% ( $\chi^2=56,4$ ;  $p = 0,01$ ; RR=2,4; OR=6,7; AUC=0,72) тенг бўлиб устунлик қилди. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда мутант гомозиготли А / А генотипи 52% ( $\chi^2=46,5$ ;  $p = 0,01$ ; RR=9,5 % OR=18,8; AUC=0,72) тенг бўлди. IL-10 (rs1800896) полиморфизм генининг мутант А аллели ва А/А гомозигота генотипи преэклампсия ривожланиши учун хавф омили вამустақил генетик маркёр сифатида ҳомиладор аёлларда преэклампсия хавфини оширишини кўрсатди.

6. Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида преэклампсияни тахмин қилиш учун чегара қийматлари қуйидагилардир: D-димер  $>830$  нг/мл, сийдик

кислота >180 мкмоль/л, СРО >3 мг/л, sFlt-1 >1469 пг/мл, PLGF <42 нг/мл, sFlt-1/PlGF >18, PAPP-A >6,4 мкг/мл,  $\alpha$ -ФП >84 МЕ/л ва  $\beta$ -ХГЧ >115 мМЕ/л. Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ПЭ хавфини башоратлаш учун кўрсаткичлар: сийдик кислота, sFlt-1, sFlt-1/PlGF ва PAPP-Алардир, 2-триместрида - D-димер, сийдик кислота, СРО, sFlt-1, sFlt-1/PlGF, PAPP-A ва  $\alpha$ -ФП ларни танланди.

7. Биринчи триместрда преэклампсия ривожланишида энг муҳим лаборатор-инструментал маркёр ва предиктор омиллари IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  кўпайиши, IL-10 пасайиши, гиперфибриногенемия ва D-димер даражасининг прогрессив ўсиши, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия атероген коэффицентларнинг, СРО даражасининг, PAPP-A и sFlt-1 ошиши. sFlt-1/PlGF нисбатини ҳомиладорликнинг 1-триместрида 28 дан юқори бўлса эрта ПЭ ривожланиш хавфи юқори, 2-триместрида 57-60дан юқори бўлса ПЭ ривожланиши мумкин, 80-100дан юқори бўлса преэклампсияни оғир даражаси ривожланишини башоратлаш мумкин. Бачадон артериясида СДН ва ИР нинг ортиши, юрак қисқаришлар частотасининг ошиши ҳисобига, умумий периферик томир қаршилигининг ошиши преэклампсия ривожланишини эрта башоратловчи маркёр эканлиги тасдиқланди.

8. Биринчи триместрда преэклампсия ривожланиш хавф бўлган ҳомиладор аёлларда D-димернинг ошиши 1,16 марта, иккинчи триместрда 1,83 (P<0,001) марта, назорат гуруҳига нисбатан эса 2,13 маротаба юқори (P<0,001) қийматларга эга бўлди, сийдик кислотаси миқдорининг ортиши 1,44 (P<0,01) ва 1,8 (P<0,001), ПЭ билан асоратланган ҳомиладор аёлларда 2,42 (P<0,001) га ошди. Ҳомиладорликнинг 1-триместрида ПЭ хавфи бўлган аёлларда 25(ОН)D даражаси 12%, 2-триместрда 38%, преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда 68% етишмовчилик кузатилди. PlGF/sFlt-1 нисбати меъерий кўрсаткичлардан 5 маротаба ошиши преэклампсия ривожланиш хавфини кўрсатди ва ҳомиладорлик 1- триместрда PAPP-A-88%, 2 триместрда - 96% ва ПЭ билан асоратланган ҳомиладор аёлларда - 100% иборат бўлиб,  $\alpha$ -ФП ва  $\beta$ -ХГЧ спецификлик 86% ва 70% ташкил этди. Келтирилган кўрсаткичларнинг ошиши преэклампсия ривожланиш хавфини кўрсатди ва ўз вақтида профилактик терапия ўтказишни, ҳомиладорликни олиб боришда етарли усулларни қўллашни талаб қилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА  
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АХМЕДОВ ФАРХОД КАХРАМОНОВИЧ**

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ  
МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

**БУХАРА – 2023**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.4. DSc/Tib475.**

Докторская диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице по адресу [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz) на Информационно-образовательном портале “Ziynet” по адресу: [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научные консультанты:**

**Негматуллаева Мастура Нуруллаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Иноятов Амрилло Шодиевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Нажмутдинова Дилбар Камаридиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Мусахаджаева Диля Абдуллаевна**  
доктор биологических наук, профессор

**Старцева Надежда Михайловна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Российский Национальный Исследовательский  
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова  
(Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Разового научного совета на основании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (адрес: 200118, Бухара, ул. Навоий-Шох, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №\_\_\_). Адрес: 200118, Бухара, проспект Навои, дом1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года).

**Д.И. Туксанова**

Заместитель председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.Ш. Ахмедова**

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Г.А. Ихтиярова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Рост акушерских заболеваний в мире становится проблемой не только медицинского, но и социального значения, в том числе осложнения при преэклампсии считаются одними из самыми сложными и тяжелыми в современной акушерской практике, а обусловленная ими материнская смертность является одним из важных факторов современного акушерства, который сегодня необходимо изучать. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...распространенность преэклампсии в США составляет до 24,8%, в странах Европы - до 29,4%, в разных регионах России от 5 до 30%, в Узбекистане составляет- 15–25%...»<sup>1</sup>. По данным Национального Комитета Статистики Республики Узбекистан, смертность матерей от преэклампсии составляет 22,8%<sup>2</sup>. Эффективные, патогенетически обоснованные методы прогнозирования, диагностики и лечения, в частности, «...определение особенностей гемодинамических нарушений на фоне изменения параметров иммуногенетических, биохимических и биомаркеров системы гемостаза и оценка их значимости в ранней диагностике преэклампсии ...» были отмечены в работах ряда ученых<sup>3</sup>. В связи с этим в области практической медицины реализуются комплексные меры по эффективной организации ранней диагностики и лечения осложнений преэклампсии в глобальном масштабе.

Во всем мире проводится ряд научных исследований с целью повышения эффективности мероприятий, направленных на снижение материнской смертности, изучению роли генетических, иммунологических, биохимических, центральных гемодинамических маркеров в диагностике преэклампсии. В частности, определить факторы риска развития преэклампсии у женщин репродуктивного возраста, роль молекулярно-генетических маркеров в развитии эндотелиальной дисфункции, гемодинамических нарушений в плаценте и определить их значение в диагностике преэклампсии до появления клинических симптомов; определение распространенности полиморфизма генов в развитии преэклампсии. Особое значение имеет проведение научных исследований, направленных на снижение инвалидности и смертности беременных, вследствие преэклампсии, улучшение качества жизни, внедрение методики профилактики преэклампсии, разработку комплекса мероприятий.

В нашей республике проведен ряд реформ и научных исследований, направленных на организацию системы здравоохранения на основе передовых мировых стандартов, оказание качественных медицинских услуг населению, а также раннюю диагностику акушерско-гинекологических заболеваний, возникающих среди населения, прогнозирование их течение и

---

<sup>1</sup> Доклад Всемирной организации здравоохранения за 2019 г..

<sup>2</sup> Национальный комитет по конфиденциальным исследованиям материнской смертности, 2017 г.

<sup>3</sup> Cerdeira A.S., O'Sullivan J., Ohuma E.O. et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia / eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. Hypertension. 2019; 74:P. 983–990.

выявление факторов риска. В связи с этим, в рамках реализации мероприятий по реформированию системы здравоохранения в республике уделяется особое внимание на «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи женщинам и детям, внедрения современных программ скрининга, создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем «Мать и дитя...»<sup>4</sup>. Для повышения эффективности медико-социальной помощи беременным, осложненным преэклампсией, при реализации поставленных задач, важно снизить уровень инвалидности, улучшить качество жизни женщин, усовершенствовать методы использования современных технологий при оказании качественных медицинских услуг.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан УП №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП №216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 годах» от 25 апреля 2022 г., ПЗ № 4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы» от 12 ноября 2020 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации.**<sup>5</sup> Научные исследования, направленные на обоснование современных аспектов иммуногенетических, биохимических, центральной гемодинамики и регионарного кровотока в диагностике беременных с риском преэклампсии и осложненной преэклампсией, проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях, в том числе в American Academy College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); Nephrology Division, University of Brescia, (Италия); Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense (Дания); Mercy Hospital for Women, University of Melbourne, Heidelberg Victoria (Австралия); University of Oxford (Англия); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Бразилия); King Saud University (Саудовская Аравия); Attikon University (Греция); University of Debrecen (Венгрия); University Aichi, University Saitama (Япония); Universitas Sumatera

---

<sup>4</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

<sup>5</sup>Обзор международных исследований по теме диссертации: [www.acog.org](http://www.acog.org)., [www.nih.gov](http://www.nih.gov)., [www.cusbrescia.it](http://www.cusbrescia.it)., [www.sdu.dk](http://www.sdu.dk)., [ki.se/en](http://ki.se/en)., [unimelb.edu.au](http://unimelb.edu.au)., [www.cpc.unc.edu](http://www.cpc.unc.edu)., [www.fadergs.edu.br](http://www.fadergs.edu.br)., [ksu.edu.sa/en/](http://ksu.edu.sa/en/)., [www.anouk.org](http://www.anouk.org)., [unideb.hu/en](http://unideb.hu/en)., [www.aichi-u.ac.jp](http://www.aichi-u.ac.jp)., [www.usu.ac.id](http://www.usu.ac.id)., [pushpagiri.in](http://pushpagiri.in)., [ncagp.ru](http://ncagp.ru)., [zkmu.kz](http://zkmu.kz)., [www.bsmu.by](http://www.bsmu.by)., [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz) на основании других источников.

Utara(Индонезия); Pushpagiri Medical College (Индия); Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова, Западно-Казахстанском медицинском университете имени Марата Оспанова (Казахстан);Бухарском государственном медицинском институте (Узбекистан).

В результате проведенных исследований по ранней диагностике, совершенствованию лечения в акушерской практике и улучшению качества жизни получен ряд научных новшест, в том числе следующие:разработаны протоколы, направленные на снижение летальности беременных, лечение и диагностику гипертензивных осложнений в акушерстве (ACOG);доказана роль факторов sFlt-1 и PlGF в патогенезе преэклампсии (Medical University Vienna, Австрия);разработаны методы, направленные на оценку роли биомаркеров в прогнозировании осложнений беременности и определении преэклампсии (Department of Obstetrics, Leipzig University, Германия);разработан метод скрининга для выявления осложнений при преэклампсии в первом триместре беременности (The Chinese University of Hong Kong, Гонконг);разработаны алгоритмы снижения материнской смертности, профилактики осложнений преэклампсии в родах и после родов (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, РФ);определены показатели иммуногенной, биохимической и маточно-плацентарной гемодинамики, ангиогенных и проангиогенных факторов, создана система профилактики негативных последствий преэклампсии при различных параметрах фетальных факторов (Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан).

На мировом уровне сегодня в акушерской практике ведутся ряд научно-практических исследований по совершенствованию эффективных методов лечения, в том числе по следующим приоритетным направлениям: совершенствование ранней диагностики и поиск эффективных методов лечения осложнений преэклампсии:путем изучения важнейших показателей генетической, иммунной системы, оценки их роли в прогнозировании осложнений при преэклампсии в I и II триместрах беременности; роль молекулярно-генетических маркеров в развитии эндотелиальной дисфункции, гемодинамических нарушений в плаценте и их значение в доклинической диагностике преэклампсии; у беременных, осложненных преэклампсией и находящихся в группе риска, для оценки прогностического значения параметров биомаркеров матери и плода и усовершенствования способов мероприятий, способствующих успешному прерыванию беременности и снижению материнской смертности.

**Степень изученности проблемы.** Проблема ранней диагностики, родоразрешения и лечения беременных группы риска по преэклампсии и с преэклампсией также нашла отражение в работах отечественных и зарубежных ученых. Определена важность роли плаценты в патогенезе преэклампсии, которая включает атеросклероз сосудов плаценты, склеротическое сужение артерий и артериол, образование очагов фибрина и инфарктов, что приводит к гипоперфузии и ишемии плаценты, в результате чего повышается риск развития преэклампсия (Phipps E.A. et.al., 2020;

Виноградова М.А., Кирсанова Т.В.,2020). У беременных с риском развития преэклампсии наблюдается дисбаланс уровней sFlt-1 и PlGF с 10-й недели беременности, а со II триместра беременности - начинают проявляться клинические признаки преэклампсии (Leanos-Miranda A.etal., 2020; Sibai B., 2021). Определена важная роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии. В результате дисфункции sFlt-1, PlGF, D-димера и IL-1 $\beta$  эндотелиальные клетки продуцируют прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста, что приводит к увеличению тромбогенного потенциала стенок кровеносных сосудов (Ходжаева З.С. и соавт.,2019; Слободчикова Т.С.,2019; Сидорова И.С.,2019). При преэклампсии поверхностная инвазия трофобласта приводит к неадекватному формированию спиральных артерий матки, в результате чего возникает неправильное распределение крови, обусловленное нарушением кровообращения в плаценте, ее ишемией, оксидативным стрессом, повышенной чувствительностью эндотелиальных клеток к sFlt-1, провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  вызывает мультисистемные повреждения в организме матери (Armaly Z., Jadaon J.E., 2021; Zhu D., Chen W., Pan Y., 2021). Оценка взаимосвязи кровотока в маточных артериях и изменений в системе иммуногенеза с возникновением артериальной гипертензии при беременности может быть критерием прогнозирования развития преэклампсии и перехода ее в тяжелую форму.

В Узбекистане проведен ряд научно-исследовательских работ, связанных с совершенствованием диагностики, лечения и реабилитации беременных с осложненной преэклампсией. В том числе в исследовании Туксановой Д.И. (2019) создана комплексная программа обследования и критерии оценки, направленные на совершенствование современных аспектов внутрисердечного центрального и регионарного кровообращения. В нашей стране за последние 25 лет наблюдалось снижение материнской смертности, однако, когда Национальный комитет рассмотрел 63 случая материнской смертности с преэклампсией с 2016 по 2017 год, преэклампсия составила 25,4% от всех случаев материнской смертности (Ниязметов Р.Э., Каттаходжаева М.Х., 2018). Хотя 92,1% беременных состояли на учете в антенатальном периоде беременности, контроль качества работы врача общей практики и акушера-гинеколога не проводился; в 61,9% случаев беременные и ее домочадцы обратились в стационар поздно, так как не располагали информацией о преэклампсии и ее последствиях; в 80,9% случаев тяжелая преэклампсия диагностирована поздно в результате недостаточного наблюдения за состоянием женщины и задержки родоразрешения (Любчич А.С., Бабаджанова Ш.Д., 2018). Таким образом, отсутствие оказания своевременной качественной квалифицированной неотложной акушерской помощи, способствует развитию тяжелой преэклампсии и впоследствии снижает качество их жизни, а также приводит к материнской смертности.

Несмотря на результаты проводимой в нашей республике приоритетной политики и результаты масштабных научных исследований, недостаточность клинических рекомендаций по предупреждению осложнений при

преэклампсии, её ранней диагностике и своевременному оказанию квалифицированной помощи, большое количество осложнений при беременности и в родах, требуется проведение дополнительных медицинских исследований, социального анализа, и поиска методов лечения. Увеличение количества sFlt-1, TNF-а, IL-1 $\beta$  следует интерпретировать как фактор высокого риска развития эклампсии. Особого внимания заслуживает sFlt-1 как фактор, способный вызывать эндотелиальную дисфункцию. На основании ряда клинических и экспериментальных исследований показана корреляция между антиангиогенной и эндотелиальной дисфункцией (Махмудова С.Э., 2021). В последние годы отечественными учеными проводится анализ заболеваемости преэклампсией, разработаны многофакторные алгоритмы определения генов риска преэклампсии (Захидова Н.Э., 2019; Негматуллаева М.Н., 2022). По проведенному анализу установлено, что на территории Бухарской области преэклампсия встречается у женщин репродуктивного возраста, имне проводились эффективные и экономически доступные методы диагностики, иммуногенетические исследования. В связи с этим проведение исследований в этом направлении является актуальным и имеет научно-практическое значение, что позволит разработать методы и сроки безопасного родоразрешения и улучшить качество жизни женщин.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского Государственного медицинского института № 01.2022DSc.152в рамках темы «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, включающих здоровье жителей Бухарского региона после COVID-19(2022–2026 гг.)».

**Цель исследования.** Совершенствование методов диагностики преэклампсии до проявления ранних клинических признаков в своевременное выявление иммуногенетических, гемостазиологических, биохимических и гемодинамических маркеров и оценка их роли в снижении материнской и перинатальной смертности.

**Задачи исследования:**

определить развитие преэклампсии у беременных группа риска на основании важнейших данных анамнеза в I триместре беременности;

оценить роль важнейших биомаркёров биохимической и иммунной системы в прогнозировании осложнений при преэклампсии в ранних сроках беременности;

оценить роль молекулярно-генетических маркеров, гемодинамических нарушений в плаценте и их значение в диагностике эндотелиальной дисфункциипри преэклампсии до появления её клинических симптомов;

прогнозировать развитие преэклампсии, изучить раннюю диагностику структурно-функциональных нарушений в плаценте путем оценки состояния центральной гемодинамики и регионарного кровотока плода;

определить особенности гемодинамических нарушений на фоне изменения параметров иммуногенетических, биохимических и гемостазиологических биомаркеров и оценить их значение в ранней диагностике преэклампсии;

изучить перспективные биомаркеры развития мультисистемной эндотелиальной дисфункции и определить механизм их влияния на развитие осложнений беременности;

выявить важнейшие лабораторно-инструментальные предикторы преэклампсии в I триместре беременности и оценить эффективность клиничко-лабораторно-инструментальных предикторов для прогнозирования развития данной патологии;

Оценить прогностическую ценность определения материнских, плодовых биомаркеров ПЭ в выборе своевременной профилактической терапии и благополучного исхода беременности - снижения материнской и перинатальной смертности.

**Объект исследования.** За период 2019–2022 годы в перинатальный центр Бухарской области и родильный комплекс Жондорского районного медицинского объединения обратились 150 пациенток, у которых был риск развития преэклампсии и преэклампсия во время беременности, контрольную группу составили 50 с физиологической беременностью. Для оценки характеристик иммуногенетических, гемостазиологических, биохимических и гемодинамических маркеров проведено комплексное обследование беременных в I, II и III триместрах беременности.

**Предметом исследования** явились клинические проявления, сыворотка крови, результаты иммуногенетических, гемостазиологических, биохимических исследований, доплерографии маточно-плодового кровотока и доплерометрии.

**Методы исследования.** В исследовании использовались клиничко-анамнестический, цепной молекулярно-генетический, иммунологический, биохимический, функциональный, доплерометрический методы и статистический анализы.

**Научная новизна исследования:**

у беременных узбекской национальности, проживающих в Узбекистане, находящихся в группе риска по преэклампсии и осложненным преэклампсией, выявлен полиморфизм rs1143627 аллеля С гена IL-1 $\beta$  (T31C) rs1143627, мутантный вариант генотипа C/C и гена IL-10 (G1082A) полиморфизм rs1800896 Аллель А, показатели мутантного генотипа А/А оказались весьма значимыми в определении преэклампсии;

у беременных с риском развития преэклампсии и осложненной преэклампсией определены снижение проангиогенного (PLGF), повышение антиангиогенного sFlt-1 (sVEGF-R1) фактора, с проявляющимся повышением показателей регионарной гемодинамики, характеризующимся изменениями центральных гемодинамических показателей (пульсовый объем, число сердечных сокращений, общее периферическое сосудистое сопротивление), определены основные факторы риска клинических

проявлений и нарушений системы гемостаза (Д-димер), разработаны методы доклинической диагностики и прогнозирование осложнений преэклампсии;

определены специфические факторы риска преэклампсии, выявлено, что клинические признаки проявляются за счет повышения интерлейкина 1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ) фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и снижения интерлейкина-10 (ИЛ-10), которые являются наиболее важными биомаркерами иммунной системы, а также определялись лабораторные показатели биохимических маркеров: витамина 25(OH)D, PAPP-A,  $\alpha$ -ФП,  $\beta$ -ХГЧ;

определена роль иммунологических маркеров (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ), про- и антиангиогенных факторов sVEGF-R1 и PLGF, фибриногена, Д-димера, изменений центральной и регионарной гемодинамики и их взаимосвязь в генезе эндотелиальной дисфункции у беременных, осложненных преэклампсией, также проведена оценка прогностической значимости;

у беременных, осложненных преэклампсией, доказано снижение пульсового индекса, объемной доли, повышение общего периферического сопротивления сосудов, снижение проангиогенного фактора, повышение антиангиогенного фактора, повышение иммунологических факторов, увеличение индекса резистентности маточных артерий, ухудшение плодово-плацентарного кровотока, что является показанием к экстренному родоразрешению;

доказано, что применение антиоксидантов, антиагрегантов в комплексе лечебных мероприятий у женщин с риском преэклампсии в анамнезе по результатам молекулярно-генетических и лабораторных исследований в I и II триместрах беременности удовлетворительно действует в течение последующей беременности.

#### **Практические результаты исследования:**

с целью своевременной профилактики риска и прогнозирования преэклампсии разработаны и внедрены в практику ряд мероприятий, стандарты лабораторного, иммунологического, молекулярно-генетического обследования, проводимые в I и II триместрах беременности;

доказано, что существует значимая корреляция между риском преэклампсии и иммунологическими маркерами (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, TNF- $\alpha$ ), полиморфизмом гена ИЛ-1 $\beta$  (T31C) rs1143627 и полиморфизмом гена ИЛ-10. (G1082A) rs1800896 у беременных, осложненных преэклампсией;

изучена роль молекулярно-генетических, биохимических, иммунологических маркеров и гемодинамических нарушений в плаценте при развитии эндотелиальной дисфункции и их значение в диагностике преэклампсии до появления клинических симптомов;

при прогнозировании развития преэклампсии, показателей центральной гемодинамики (снижение объемной фракции, повышение общего периферического сосудистого сопротивления) и нарушений кровотока в маточных артериях (повышение ИР), оценка состояния регионарного кровотока плода позволили предположить наличие структурно-

функциональных нарушений плаценты, являющиеся ранним фактором развития преэклампсии;

научно продемонстрирована значимость сочетания 3-х генотипических вариантных полиморфизмов (IL-1 $\beta$ (T31C) +IL-10(G1082A) + ФНО- $\alpha$ (G308A)) у беременных с риском преэклампсии и осложненной преэклампсией;

определена перспективная целесообразность изучения биомаркеров развития мультисистемной эндотелиальной дисфункции и механизмов их действия при развитии осложнений беременности;

научно доказана значимость прогностического значения параметров биомаркеров матери и плода в успешном прерывании беременности, при снижении материнской и перинатальной смертности, своевременном подборе профилактической терапии.

**Достоверность результатов исследования.** Взаимодополняющие клинические, клиничко-анамнестические, лабораторно-статистические методы, достаточное количество больных, общеклинических, биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических, доплерометрических и статистических методов исследования, сопоставление результатов исследований с международными и отечественными, правомочность полученных результатов определяется полученными и утвержденными ими заключениями организаций.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что современные критерии раннего выявления, диагностики и прогнозирования риска развития преэклампсии создают в акушерстве основу для будущих исследований в Республике. Встречаемость аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов IL-1 $\beta$  и IL-10, повышение иммунологических маркеров, про- и антиангиогенных факторов, гемодинамических маркеров у беременных с риском развития преэклампсии и развитием преэклампсии проявляется не только развитием клинической ПЭ, связанных с ней осложнений – задержки роста плода, вносит значительный вклад в раннюю диагностику риска преэклампсии, разработку корригирующей терапии, совершенствование научных исследований в области акушерства и гинекологии. Полученные результаты объясняются тем, что они позволяют определить новые аспекты в теоретической и практической медицине.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при беременности необходим оперативный и динамический контроль про- и антиангиогенной, иммунологической, молекулярно-генетической, системы гемостаза, показателей центральной и регионарной гемодинамики, своевременная диагностика осложнений преэклампсией и внутриутробного развития плода, нарушения плацентарного кровотока у беременных и корригирующая терапия, что позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациенток.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по совершенствованию ранней диагностики и прогнозирования с помощью современных клиничко-лабораторных маркеров преэклампсии:

утверждены методические рекомендации «Ранняя диагностика преэклампсии и способ определения ее эффективности» (заключение № 8н-р/864 Министерства здравоохранения РУз от 18 августа 2022 года). В результате ранняя диагностика осложнения преэклампсией, определение её клинического течения послужили созданию оптимальных вариантов доплерометрической диагностики;

утверждены методические рекомендации «Роль иммунологических маркеров в ранней диагностике и прогнозировании преэклампсии и методы их совершенствования» (заключение № 8н-р/865 Министерства здравоохранения РУз от 18 августа 2022года). Данное методическое пособие позволяет диагностировать преэклампсию до появления клинических симптомов преэклампсии и предотвратить осложнения;

утверждены методические рекомендации «Способы повышения эффективности ранней диагностики преэклампсии с помощью генетических маркеров» (заключение № 8н-р/863 Министерства здравоохранения РУз от 18 августа 2022 года). В результате стала возможной ранняя диагностика преэклампсии за счет определения молекулярно-генетического статуса беременных с риском развития преэклампсии;

результаты исследования, основанные на современных аспектах иммунологического, молекулярно-генетического, биохимического анализов и оценки гемостазиологического и регионарного кровообращения в диагностике преэклампсии актуальны для практической деятельности здравоохранения и были внедрены в клиническую практику родильных комплексов № 2 и 3 города Самарканда, родильного комплекса № 2 города Андижана, родильного комплекса Каракульского района Бухарской области и родильного отделения Каганского районного медицинского объединения (заключение № 8н-з /421 Министерства здравоохранения РУз от 19 августа 2022 года). Полученные результаты, примененные в практике, позволили своевременно выявить риск развития преэклампсии, повысить эффективность лечения, улучшить качество жизни пациенток и снизить число материнских смертей и перинатальных осложнений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 40 научных работ, из них: 16 журнальных статей, в том числе 11- в республиканских и 5 - в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем текстового материала составляет 198 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обосновывается актуальность и необходимость проведенного исследования, представлены цель, задачи, объект и предметы исследования, показана актуальность данного исследования для приоритетных направлений развития науки и технологий республики, описываются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, представлены опубликованные работы и структура диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные взгляды на проблему преэклампсии: определение, патогенетические механизмы, ранняя диагностика и контроль лечения»** содержит результаты проведенных исследований, анализ зарубежной и отечественной литературы. Данная глава состоит из 7 подглав, в которых представлены нерешенные данные о современной трактовке этиопатогенеза преэклампсии в акушерской практике, биомаркерах для ранней диагностики и прогноза преэклампсии, роли иммунологических и генетических маркеров в ее происхождении, случаях тромбофилии, характеристика системы кровообращения матери и плода и их роль в развитии преэклампсии, анализ информации о современных аспектах комплексного лечения беременных с риском преэклампсии и клиникой преэклампсии.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы изучения риска преэклампсии и клинических особенностей женщин, осложненных преэклампсией»** приведены сведения об использованных в исследовании материалов и методов.

В соответствии с целями и задачами данная научно-исследовательская работа проводилась в 2019–2022 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №2 Бухарского медицинского института, родильного комплекса Жондорского районного медицинского объединения, Бухарского областного перинатального центра.

Мы разделили беременных женщин, принимавших участие в исследовании на 4 группы: контрольная группа – группа беременных с физиологическим течением беременности (n=50); 1А группа – 50 беременные относящиеся в группу риска по ПЭ, взятые на учет по поводу беременности с I триместра 11–15 недель; 1Б группа – составили 50 пациенток взятые на учет со II триместра 16–28 недель (n=50); 2-ю группу составили 50 беременных, с клиническими проявлениями преэклампсии (n=50).

Исследование показателей общего анализа крови проводили на гематологическом анализаторе MindPay BC-5300 Shenzhen MindPay Bio-Medical ElectPonics Co., Ltd. Китай в соответствии с требованиями клинического и гематологического исследований. Биохимические анализы крови проводились в перинатальном центре Бухарской области и в частной клинической лаборатории «SITODIAGNOSTIC». Экспертизу и изучение биоматериалов проводили с помощью MindPay BA-88A и иммуноферментного анализатора «STAT FAX-303+ AwaPeness USA».

Методика иммунологического исследования проведена автором в отделении «Лаборатория иммунологии» Специализированного научно-практического медицинского Центра акушерства и гинекологии МЗРУз. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «MindPay MP-96A». В плазме беременных женщин, изучали интерлейкины IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL10 (Вектор бест).

Молекулярно-генетический метод исследования выполнен автором на кафедре «Молекулярной медицины и клеточных технологий» Научно-прикладного медицинского специализированного Центра гематологии МЗРУз. Исследования проводились на аппарате PotoP-Gene Q. Материалом служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизмы гена IL-1 $\beta$  (T31C), гена TNF- $\alpha$  (G308A) и гена IL-10 (G1082A) исследовали у беременных с осложнениями преэклампсии в анамнезе и риском развития преэклампсии.

Центральную гемодинамику беременных изучали с помощью ультразвуковой комбинированной эхокардиографии и методов доплерометрии для изучения состояния сердечно-сосудистой системы. Допплерометрические методы исследования проводились в родильном отделении Жондорского районного медицинского объединения и Перинатальном Центре Бухарской области. При этом изучали показатели маточно-плацентарного, плодно-плацентарного, пупочной и маточной артерий.

Вариационными параметрическими и непараметрическими методами статистики рассчитывали среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), стандартную ошибку среднего (m), относительные величины (частота, %) изучаемого показателя, статистическую величину полученных измерений – нормальность распределения по критерию эксцесса и равенства главных дисперсий (критерий Фишера), а вероятность ошибки (R) – по критерию Стьюдента (t). Были проведены анализы ROC-анализа.

В третьей главе диссертации **«Современные аспекты клинико-лабораторных маркеров в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии»** описываются клиническое течение пациенток, принимавших участие в исследовании, роль биохимических маркеров в прогнозировании преэклампсии.

Во всех случаях имелся риск развития преэклампсии, а у беременных с клинической преэклампсией, ПЭ развивалась на фоне различных соматических и гинекологических заболеваний. Возраст всех наблюдаемых женщин был в пределах 19–42 лет. Средний возраст в группе 1А составил  $26,2 \pm 0,8$  (19–42) лет;  $27,2 \pm 0,9$  (19–48) в группе 1Б;  $28,8 \pm 0,8$  (42–19) во 2-й группе и  $25,7 \pm 0,7$  (20–37) лет - в контрольной группе. Следует отметить, что у женщин с преэклампсией было в 5-6 раз больше воспалительных заболеваний половых органов, чем у женщин контрольной группы, что статистически значимо (56%, 52%, 58% против 20% соответственно) ( $P < 0,01$ ). Доброкачественные новообразования шейки матки чаще встречались в анамнезе у женщин, осложненных преэклампсией (56,0%), а у женщин группы риска по преэклампсии этот показатель равнялся 52%. Внематочная беременность была у 2 (4%) женщин контрольной группы и 5 (10%) у беременных 2-й группы. Женщин с бесплодием в анамнезе было 3 (6%) в контрольной группе и по 16% - у беременных 1- и 2-й групп. Соматические заболевания являются серьезным фактором риска и неблагоприятным фоном для развития различных осложнений беременности. В группе беременных, осложненных преэклампсией, анемия наблюдалась у 49 (98%) женщин, в то время как у беременных с риском развития преэклампсии в I и II триместрах анемия наблюдалась у 90%, 88% – контрольная группа (78%). Заболевания щитовидной железы также встречались у 78% женщин, осложненных преэклампсией, 92% - в группе беременных группы риска по преэклампсии и 58% в контрольной группе беременных. Заболевания мочевыделительной системы регистрировались в анамнезе почти у каждой второй женщины с осложнениями преэклампсии и встречались почти в два раза чаще, чем в контрольной группе, 46% и 6%, соответственно. Распространенность соматических заболеваний у беременных, осложненных преэклампсией, статистически значимо увеличилась. Исследования показали статистически значимое снижение количества гемоглобина и числа эритроцитов у беременных с риском ПЭ и тенденцию к снижению цветового показателя у женщин с ПЭ. Такие изменения свидетельствуют о развитии анемии у беременных. Особенно выраженные изменения наблюдались у беременных 2-й группы.

У беременных с риском ПЭ показатель АЧТВ в плазме был снижен до  $27,41 \pm 0,34$  с в 1 триместре и  $23,61 \pm 0,69$  с - во 2 триместре, т.е. в 1,34 ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой и уменьшился на 1,55 ( $P < 0,001$ ) раза. Доказательством этого является то, что индекс АЧТВ у беременных с развившейся ПЭ дополнительно снижается до  $20,53 \pm 0,57$  с, то есть снижается в 1,78 раза ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе АЧТВ составил  $36,62 \pm 0,25$  сек. Полученные результаты показали наличие отчетливого гиперкоагуляционного сдвига плазменного гемостаза, риска развития ПЭ и снижения времени свертывания крови у плодов с развитием ПЭ по сравнению с контрольной группой.

Протромбиновый индекс рассчитывали по специальной формуле и в контрольной группе составил  $93,48 \pm 0,54\%$ . В 1-м и 2-м триместрах беременности у беременных с риском ПЭ этот показатель составил  $93,32 \pm 1,63$  и  $98,62 \pm 1,27\%$ , а у беременных с развившейся ПЭ –  $102,31 \pm 1,24\%$ . Это свидетельствует о наличии гиперкоагуляции у беременных.

Как видно из таблицы 1, риск ПЭ и склонность к увеличению МНО у беременных с ПЭ наблюдались: в группе 1<sup>А</sup>– МНО составил  $0,98 \pm 0,007$ , в группе 1<sup>Б</sup> –  $0,95 \pm 0,01$ , а во 2-й группе он составил  $0,98 \pm 0,02$ . В контрольной группе этот показатель составил  $0,86 \pm 0,03$ .

**Таблица 1**

**Гемостатиологические показатели исследованных беременных, М±m**

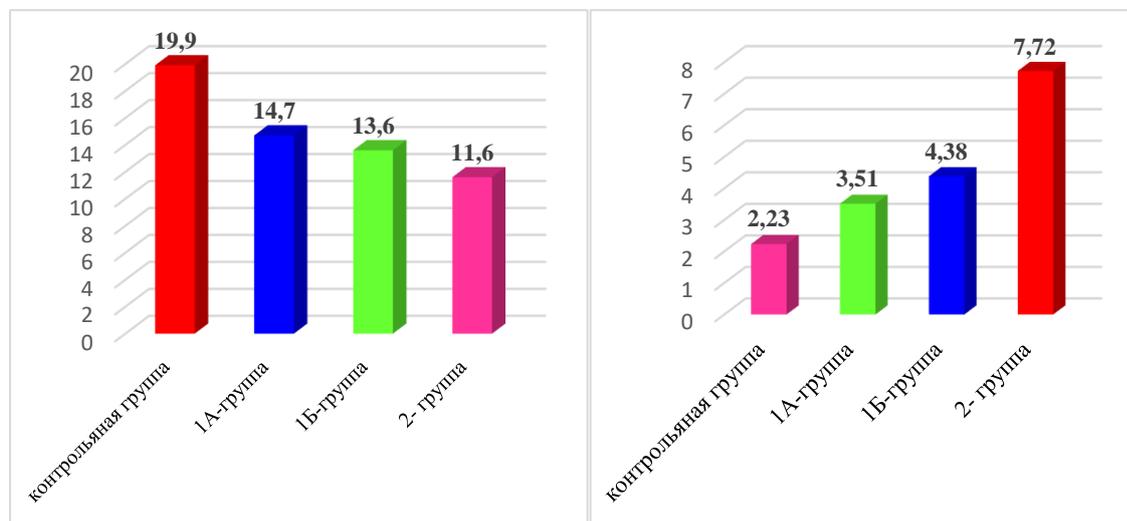
Показатели	Контрольн ая группа, n=50	1 <sup>А</sup> - группа, n=50	1 <sup>Б</sup> - группа, n=50	2-группа, n=50
АЧТВ, сек	$36,62 \pm 0,25$	$27,41 \pm 0,34^a$	$23,61 \pm 0,69^{a,б}$	$20,53 \pm 0,57^{a,б}$
ПТИ, %	$93,48 \pm 0,54$	$93,32 \pm 1,63$	$98,62 \pm 1,27^{a,б}$	$102,31 \pm 1,24^{a,б}$
МНО	$0,86 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,007^a$	$0,95 \pm 0,01^{a,б}$	$0,98 \pm 0,02^a$
Фибриноген, г/л	$2,98 \pm 0,03$	$4,20 \pm 0,10^a$	$5,16 \pm 0,12^{a,б}$	$6,13 \pm 0,14^{a,б}$
D-димер	$613,6 \pm 30,7$	$713,8 \pm 36,9^a$	$1305,4 \pm 50,5^{a,б}$	$1763,9 \pm 21,8^{a,б}$

**Примечание:** различия по сравнению с показателями (контрольной) группы достоверны ( $P < 0,05$ ). Различия по сравнению с показателями группы б – 1а убедительны ( $P < 0,05$ ).

Изучение количества фибриногена показало значительное повышение его концентрации в плазме крови у женщин 1 и 2 групп, что указывало на наличие гиперкоагуляционного сдвига. Определение уровня D-димера в плазме крови может быть использовано для прогнозирования риска осложнений беременности при ПЭ, так как его изменения свидетельствуют о развитии стаза в системе микроциркуляции мать-плацента-плод.

В целом, в связи с развитием эндотелиита в плацентарной микроциркуляторной вене в определенной степени при ПЭ в сыворотке крови обследуемых в исследовании нами обнаружен белок СРБ. Результаты исследований составили  $2,23 \pm 0,11$  мг/л при физиологической беременности (см. рис. 1а). В I и II триместрах беременности количество СРБ в сыворотке крови у лиц с риском развития ПЭ статистически значимо увеличивалось в 1,57 ( $P < 0,01$ ) и 1,96 ( $P < 0,001$ ) раза до  $3,51 \pm 0,16$  и  $4,38 \pm 0,08$  мг/л. У беременных с ПЭ этот показатель составил  $7,62 \pm 0,17$  г/л и в 3,42 ( $P < 0,001$ ) раза превышал показатели контрольной группы. Мы определили количество активной формы D, 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. В проведенных исследованиях его количество составило  $19,9 \pm 0,64$  нг/мл при физиологической скоротечной беременности (см. рис. 1<sup>б</sup>). При наличии риска ПЭ в I и II триместрах беременности этот показатель снижался в 1,35

( $P < 0,05$ ) и 1,46 ( $P < 0,05$ ) раза до  $14,7 \pm 0,80$  и  $13,6 \pm 0,93$  нг/мл. У беременных с преэклампсией количество 25(OH)D снизилось еще больше и было в 1,72 раза ( $P < 0,001$ ) ниже, чем в контрольной группе, и составило  $11,6 \pm 0,47$  нг/мл. Это было статистически значимо в 1,27 ( $P < 0,05$ ) раза ниже результатов 1<sup>A</sup>-группы.



**Рис. 1. Риск ПЭ в I и II триместрах беременности, а также количество СРБ (мг/л) (а) и 25(OH)D (нг/мл) (б) в сыворотке крови беременных с преэклампсией.**

При плацентарной недостаточности наблюдается увеличение количества факторов, контролирующих ангиогенез (плацентарный фактор роста (PlGF) и антиангиогенные факторы). В I триместре беременности количество sFlt-1 в сыворотке крови увеличилось в 1,78 ( $P < 0,01$ ) раза и составило  $2335,55 \pm 346,57$  пг/мл [512–14511 пг/мл] у женщин с риском развития ПЭ. В этой группе количество PlGF в сыворотке крови беременных уменьшилось в 4,45 ( $P < 0,001$ ) раза и составило  $83,39 \pm 6,61$  пг/мл [25,2–190,5 пг/мл]. Отношение sFlt-1 к PlGF в этой группе составило  $33,62 \pm 4,04$  [4,24–126,22], что в 5,88 ( $P < 0,001$ ) раза выше, чем в контрольной группе (см. табл. 2).

**Таблица 2**

**Количество антиангиогенных и проангиогенных факторов в сыворотке крови у беременных с физиологическим течением беременности и осложненных преэклампсией,  $M \pm m$**

Группы	sFlt-1, пг/мл	PLGF, пг/мл	sFlt-1/PlGF
Контрольная группа, n=50	$1312,69 \pm 20,72$	$370,86 \pm 43,32$	$5,72 \pm 0,41$
1 <sup>A</sup> -группа, n=50	$2335,55 \pm 346,57^a$	$83,39 \pm 6,61^a$	$33,62 \pm 4,04^a$
1 <sup>B</sup> -группа, n=50	$3955,72 \pm 290,86^{a,b}$	$84,36 \pm 6,77^a$	$57,21 \pm 5,82^{a,b}$
2-группа, n=50	$12235,38 \pm 160,87^{a,b}$	$71,12 \pm 4,48^a$	$216,32 \pm 17,49^{a,b}$

**Примечание:** а- различия по сравнению с показателями (контрольной) группы достоверны ( $P < 0,05$ ), б- различия по сравнению с показателями 1<sup>A</sup>-й группы достоверны ( $P < 0,05$ ).

Во 2-м триместре беременности количество sFlt-1 в сыворотке крови увеличилось в 3,01 ( $P<0,001$ ) раза и составило  $3955,72\pm 290,86$  пг/мл [1013–9611 пг/мл]. Его количество было в 1,69 ( $P<0,01$ ) раза выше, чем у 1<sup>А</sup>-группы. Количество PlGF в сыворотке крови плодов этой группы не отличалось от показателей 1<sup>В</sup>-группы, а по сравнению со стандартными показателями уменьшилось в 4,4 ( $P<0,001$ ) раза и составило  $84,36\pm 6,77$  пг/мл [22,8–228 пг/мл]. Отношение sFlt-1 к PlGF в этой группе составило  $57,21\pm 5,82$  [20,07–199,73], 10 ( $P<0,001$ ), чем в контрольной группе и это было в 1,7 ( $P<0,01$ ) раза выше, чем у 1<sup>А</sup>-группы. В частности, количество sFlt-1 в сыворотке крови беременных увеличилось в 9,33 ( $P<0,001$ ) раза и составило  $12235,38\pm 160,87$  пг/мл [1105–1570 пг/мл]. Эти показатели были в 5,24 ( $P<0,001$ ) и 3,09 ( $P<0,001$ ) раза выше, чем у беременных 1<sup>А</sup> и 1<sup>В</sup>-группы. В тоже время количество PlGF в сыворотке крови плодов этой группы уменьшилось в 5,21 ( $P<0,001$ ) раза по сравнению с показателями контрольной группы и составило  $71,12\pm 4,48$  пг/мл [21–130 пг/мл], однако 1А и 1В определялась тенденция к снижению по сравнению с показателями групп. Отношение sFlt-1 к PlGF в этой группе составило  $216,32\pm 17,49$  [89,94–604,33], что в 37,82 ( $P<0,001$ ) раза выше, чем в контрольной группе, в 1-м и 2-м триместрах риск ПЭ был статистически значимо выше в 6,43 ( $P<0,001$ ) и 3,78 ( $P<0,001$ ) раза по сравнению с наблюдаемыми беременными.

**Таблица 3**

**Количество фетальных факторов в сыворотке крови у беременных с физиологическим течением беременности и осложненных преэклампсией,  $M\pm m$**

Группы	РАРР-А, мкг/мл	$\alpha$ -ФП, МЕ/л	$\beta$ ХГЧ, мМЕ/л
Контрольная группа, n=50	$4,95\pm 0,21$	$57,96\pm 2,08$	$72,92\pm 3,78$
1 <sup>А</sup> -группа, n=50	$6,33\pm 0,18^a$	$83,44\pm 4,24^a$	$137,75\pm 7,89^a$
1 <sup>В</sup> -группа, n=50	$8,34\pm 0,19^{a,b}$	$146,26\pm 6,55^{a,b}$	$53,63\pm 2,44^{a,b}$
2-группа, n=50	$12,30\pm 0,57^{a,b}$	$116,96\pm 7,55^{a,b}$	$68,08\pm 2,61^b$

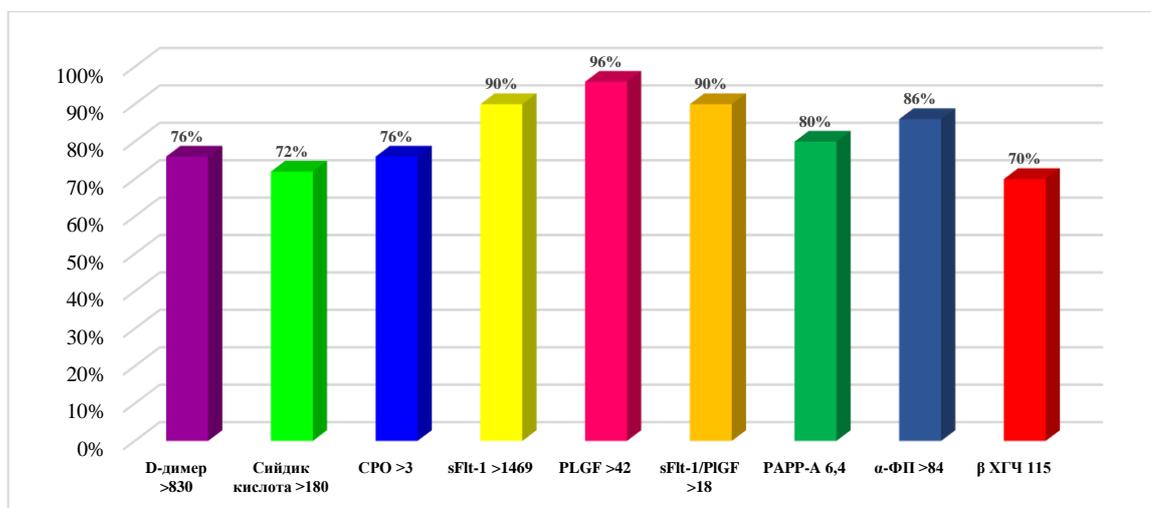
**Примечание:** а- различия по сравнению с показателями (контрольной) группы достоверны ( $P<0,05$ ), б- различия по сравнению с показателями 1<sup>а</sup>- группы достоверны ( $P<0,05$ ).

Проведенные исследования показали, что количество белка РАРР-А при физиологической беременности составляло  $4,95\pm 0,21$  мкг/мл (1,89–8,2 мкг/мл) (см. табл. 3). В 1<sup>А</sup>-группе, где риск развития ПЭ наблюдался в I триместре беременности, мы зарегистрировали увеличение этого показателя в 1,28 ( $P<0,05$ ) раза и достигли  $6,33\pm 0,18$  мкг/мл (5,21–11,2 мкг/мл). Во 2 триместре беременности риск ПЭ наблюдался в 1<sup>В</sup>-группе, количество РАРР-А в сыворотке крови прогрессивно возрастал и в 1,68 ( $P<0,001$ ) раза превышало показатели контрольной группы и достигало  $8,34\pm 0,19$  мкг/мл (6,1–11,8 мкг/мл). Наиболее высокие показатели наблюдались во 2-й группе беременных. Количество этого фетального фактора было в 2,48 ( $P<0,001$ ) раза выше, чем в контрольной группе и увеличилось до  $12,30\pm 0,57$  мкг/мл

(6,8–19,5 мкг/мл). Этот показатель в 1,34 ( $P < 0,01$ ) и 1,48 ( $P < 0,01$ ) раза превышал показатели 1<sup>A</sup> и 1<sup>B</sup> групп.

Нашей целью было определение общеклинических, биохимических, воспалительных факторов, витамина D, плацентарных и фетальных факторов у беременных, у которых развилась ПЭ в 11-15, 16-28 нед беременности и в 3 триместре. Для этого, конечно же, необходимо рассчитать чувствительность (количество положительных результатов среди больных), специфичность (количество положительных отрицательных результатов среди здоровых людей) и диагностическую эффективность (количество положительных результатов среди всех тестов) каждого предлагаемого теста. В исследованиях, проведенных в этом направлении, были получены следующие показатели: Д-димер, мочевиная кислота, СРБ, sFlt 1(sVEGF-P1), PLGF, sFlt 1/PIGF, PAPP-A,  $\alpha$ -ФП и  $\beta$ -ХГЧ. Исследования показали, что специфичность этих тестов различается (см. рис. 2).

В частности, специфичность D-димера, мочевиной кислоты и СРБ в диагностике ПЭ составила 72–76%, тогда как специфичность тестов sFlt 1(sVEGF-P1), PLGF и sFlt 1/PIGF составила 90–96%, в то время как специфичность фетальных факторов была одинаковой, значительно ниже и составляла 70–86%. Таким образом, плацентарные факторы являются высокоспецифичными для определения риска развития ПЭ.



**Рис. 2. Специфика используемых тест-систем в диагностике риска ПЭ.**

В наших исследованиях чувствительность данного показателя составила 78% в 1-триместре беременности, 80% во 2-триместре и 100% у беременных с ПЭ. Диагностическая эффективность в этих группах 0,81; 0,85 и 0,9, а сумма соответствовала 85%. Мы согласны с большинством авторов в том, что sFlt 1/PIGF можно использовать в качестве критерия для прогнозирования развития ПЭ. По мнению некоторых авторов, фетальные факторы также могут предсказать риск развития ПЭ. В нашем исследовании наиболее важным из фетальных факторов был PAPP-A. В нашем исследовании специфичность этого показателя составила 80%, а

чувствительность также была высокой: на ранних сроках беременности – 88%, во 2-триместре – 96%, а при далеко зашедшей ПЭ – 100%. Диагностическая эффективность прогнозирования риска развития ПЭ составляет 0,84; было 0,88 и 0,90. Это высокий показатель, который можно использовать для прогнозирования развития ранней ПЭ.

Однако специфичность, чувствительность и диагностическая эффективность остальных фетальных факторов  $\alpha$ -ФП и  $\beta$ -ХГЧ были несколько ниже.

Таким образом, можно выбрать 4 из 9 показателей, используемых для прогнозирования риска развития ранней ПЭ. К ним относятся мочевиная кислота, sFlt 1, sFlt 1/PlGF и PAPP-A, диагностическая эффективность и прогностическая ценность которых в отношении риска развития ПЭ на ранних сроках беременности составляет 0,77; 0,79; были 0,81 и 0,85, то есть мочевиная кислота  $>180$  мкмоль/л, sFlt 1  $>1469$  пг/мл, sFlt 1/PlGF  $>18$  и PAPP-A  $>6,4$  мкг/мл свидетельствуют о риске развития ПЭ. Риск развития поздней ПЭ составил D-димер (0,84), мочевиная кислота (0,83), СРБ (0,88), sFlt 1 (0,89), sFlt 1/PlGF (0,85), PAPP-A (0,88) и  $\alpha$ -ФП (0,88–0,87) можно выбрать. Хотя точный патогенез ПЭ не установлен, мы полагаем, что в ее происхождении участвуют несколько факторов, включая дисфункцию эндотелиальных клеток, дисфункцию иммунной системы и нарушение инвазии трофобласта. Поэтому необходимо изучить механизм его возникновения и использовать эффективные критерии для прогнозирования столь серьезного осложнения беременности.

В четвертой главе диссертации **«Состояние и показатели цитокинов у беременных женщин, с риском развития преэклампсии и осложненных преэклампсией»** приведены результаты исследования цитокинового статуса у 200 женщин указанных групп. Мы полагаем, что такие наблюдаемые изменения могут быть связаны с гестационным возрастом и риском ПЭ, поскольку именно у беременных, у которых развилась ПЭ, мы наблюдали самые высокие изменения.

Как видно из представленных данных, концентрация цитокинов показала следующее, этот показатель составил  $6,15 \pm 0,5$  пг/мл ИЛ-1 $\beta$  у беременных с риском развития преэклампсии в I-триместре и  $8,17 \pm 0,66$  пг/мл во втором триместре, у беременных, осложненных преэклампсией, было  $19,78 \pm 1,1$  пг/мл. Беременные контрольной группы показали результат  $3,54 \pm 0,47$  пг/мл. «Интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) пг/мл» площадь под кривой составила  $0,879 \pm 0,110$  (95% ДИ (доверительный интервал) 0,545...0,990)  $p=0,04$ , что свидетельствует о возможности использования ИЛ-1 $\beta$  в качестве предиктора преэклампсии. В нашем исследовании уровень ИЛ-1 $\beta$  в плазме у женщин, осложненных преэклампсией, составил 19,78 пг/мл (специфичность 88%, чувствительность 94%, точность 80%).

Уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови беременных этой группы составил  $6,55 \pm 0,55$  пг/мл в группе 1<sup>A</sup> в первом триместре и  $13,58 \pm 0,75$  пг/мл в группе 1<sup>B</sup> во втором триместре, а у беременных 2-й группы, осложненных преэклампсией, этот показатель был равен  $23,3 \pm 1,05$  пг/мл. Уровень фактора

некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) у беременных контрольной группы составил  $4,25 \pm 0,57$  пг/мл. Показателя «фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) пг/мл». Площадь под кривой составила  $1,84 \pm 0,115$  (95% ДИ (доверительный интервал)  $0,800 \dots 1,000$ )  $P=0,01$ , что свидетельствует о возможности использования TNF- $\alpha$  в качестве практического предиктора преэклампсии. В нашем исследовании количество ФНО- $\alpha$  в плазме у женщин, осложненных преэклампсией, составило  $23,3$  пг/мл (специфичность 80%, чувствительность 96%, точность 80,5%).

Концентрация интерлейкина-10 (ИЛ-10) в крови составила  $14,42 \pm 0,54$  пг/мл у беременных группы риска по ПЭ в I-триместре, он составил  $14,6 \pm 0,64$  пг/мл во II-триместре, статистически значимых изменений между показателями групп 1А и 1Б не наблюдалось. Среди беременных, осложненных преэклампсией, этот показатель составляет  $12,3 \pm 0,81$  пг/мл, а среди беременных контрольной группы этот показатель равен  $15,53 \pm 0,44$  пг/мл ( $P < 0,01$ ). По сравнению с показателями групп 1А и 1Б и контрольной группы показатели группы 2 показали статистически значимые изменения. «Интерлейкин-10 (ИЛ-10) пг/мл». Площадь под кривой составила  $1,03 \pm 0,100$  (95% ДИ (доверительный интервал)  $0,360 \dots 0,980$ )  $P=0,01$ , что свидетельствует о возможности использования ИЛ-10 в качестве предиктора преэклампсии. В нашем исследовании уровень ИЛ-10 в плазме у женщин, осложненных преэклампсией, составил  $23,3$  пг/мл (специфичность 89,7%, чувствительность 76,4%, точность 80,5%).

В пятой главе диссертации «**Характеристика молекулярно-генетических показателей у беременных, с риском развития преэклампсии и осложненных преэклампсией**» приведены генетические исследования у 121 беременной основной группы и 110 женщин с физиологическим течением беременности, взятых за основание IL-1 $\beta$  (T31C), изучали полиморфизм генов TNF- $\alpha$  (G308A) и IL-10 (G1082A).

Изучено частотное распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C) в группе беременных с риском развития преэклампсии, осложнений преэклампсии и нормально протекающей беременности, включенных в наше исследование. В основной группе беременных с риском развития преэклампсии и осложненной преэклампсией гомозиготный генотип ТТ составил 23,14%, гетерозиготный генотип Т/С – 51,24%, гомозиготная мутантная форма СС – 25,62%. В нашем исследовании частота аллелей гена IL-1 $\beta$  была следующей: в основной группе доля аллеля Т и мутантного аллеля С составила 48,8% и 51,2%, тогда как в контрольной группе эти показатели составили 58,6% и 41,4 % соответственно установленному соотношению. Для аллеля Т соответственно ( $\chi^2=4,5$ ;  $p > 0,05$ ;  $PP=0,8$ ; 95% ДИ:  $0,59-1,17$ ; ОШ=0,7; 95% ДИ:  $0,46-0,97$ ). Для мутантного аллеля С соответственно ( $\chi^2=4,5$ ;  $p > 0,05$ ;  $PP=1,2$ ; 95% ДИ:  $0,82-1,77$ ; ОШ=1,5; 95% ДИ:  $1,03-2,15$ ). Что касается ОШ, мутантный аллель С увеличивает риск преэклампсии у беременных, включенных в исследование (ОШ =1,5; 95% ДИ:  $1,03-2,15$ ). Наши результаты для обоих аллельных генов были надежными ( $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,05$ ). Генотипы Т/Т, Т/С, С/С T31C в гене IL-1 $\beta$

у беременных в основной группе составили 23,1%, 51,2% и 25,6%, по сравнению с контрольной группой эти показатели составили 34,5%, 48,2% и 17,3%. В контрольной группе частота выявления Т/Т дикого генотипа оказалась несколько выше и соответственно ( $\chi^2=3,7$ ;  $p>0,1$ ;  $RR=0,7$ ; 95% ДИ: 0,36–1,23;  $OR=0,6$ ; 95% ДИ: 0,32–1,01). В основной группе установлено, что преобладали гетерозиготные Т/С и мутантные С/С генотипы, причем Т/С ( $\chi^2=0,2$ ;  $P>0,7$ ;  $PP=1$ ; 95% ДИ: 0,66–1,72;  $OR=1,1$ ; 95% ДИ: 0,67–1,89), а мутантный генотип С/С ( $\chi^2=2,4$ ;  $P>0,1$ ;  $RR=1,5$ ; 95% ДИ: 0,89–2,48;  $OШ=1,6$ ; 95% ДИ: 0,87–3,12) был отношение. Из представленных данных видно, что в нашем исследовании у беременных с мутантным вариантом генотипа С/С значительно повышен риск преэклампсии ( $OШ=1,9$ ; 95% ДИ: 0,92–3,82). Таким образом, поскольку АUC в среднем составляет 0,6, мутантный аллель С, С/С гетерозигота гена IL-1 $\beta$  имеет относительно высокую прогностическую эффективность в качестве маркера для прогнозирования преэклампсии.

Ген TNF- $\alpha$  в основной группе беременных с диким гомозиготным генотипом G/G составил 80,99%, а гетерозиготным генотипом G/A – 19,01%, соответственно, в контрольной группе – 88,2% и 11,8% беременных был равен. Ни в одной из групп не было обнаружено гомозиготного мутантного варианта A/A. При изучении распределения аллелей гена TNF- $\alpha$  установлено, что аллель G дикого типа встречался у беременных контрольной группы на 94,1%, а в основной группе – на 90,5%. Доля мутантного аллеля A составила 9,5% в основной группе и 5,9% в контрольной группе. Для аллеля G соответственно ( $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ;  $RR=1,0$ ; 95% ДИ: 0,58–1,61;  $OШ=0,6$ ; 95% ДИ: 0,3–1,2). Для мутантного аллеля A соответственно ( $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ;  $RR=1,0$ ; 95% ДИ: 0,43–2,49;  $OШ=1,7$ ; 95% ДИ: 0,83–3,37). При сравнении генотипов G/G, G/A, A/A гена TNF- $\alpha$  (G308A) в основной и контрольной группах установлено, что дикий генотип G/G чаще встречался у беременных контрольной группе, в то время как в основной группе чаще встречались гетерозиготные генотипы G/A, что достоверно превалировало. Мутантный гомозиготный генотип A/A не выявлен у беременных обеих групп. Статистические данные показали, что отношение шансов ( $OШ$ ) мутантного аллеля A ( $OШ=1,7$ ; 95% ДИ: 0,83–3,37) и гетерозиготного генотипа G/A ( $OШ=1,8$ ; 95% ДИ: (0,84–3,63) является фактором риска развития преэклампсии, но он не является статистически достоверным, поскольку равен ( $\chi^2=2,3$ ;  $P=0,2$ ).

По сравнению со II группой частота встречаемости аллеля G в I группе оказалась несколько выше и составила 90,1 и 89,0% соответственно ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=1,0$ ; 95% ДИ: 0,5 –2,07;  $OШ=1,1$ ; 95% ДИ: 0,49–2,6). Аллель, напротив, преобладал во II группе и составлял от 11,0% до 9,9% соответственно ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=1,0$ ; 95% ДИ: 0,39–2,48;  $OШ=0,9$ ; 95% ДИ: 0,38–2,04). По сравнению с группой II в группе I преобладали показатели дикого гомозиготного генотипа G/G и, соответственно, (80,3% к 78,0%; ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=1,0$ ; 95% ДИ: 0,48 –2,19;  $OШ=1,1$ ; 95% ДИ: 0,47–2,79). По сравнению с группой I частота выявления гетерозиготного генотипа G/A

оказалась выше во II группе и составила от 22,0% до 19,7% соответственно ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ;  $RR=0,9$ ; 95% ДИ: 0,42–1,91;  $ОШ=0,9$ ; 95% ДИ: 0,36–2,12).

В прогностической модели аллелей гена TNF- $\alpha$  установлено, что чувствительность мутантных аллелей в основной группе показала хороший результат 94%, специфичность аллелей показала низкий результат 10%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,52. Полученные значения AUC показывают, что полиморфизм rs1800629 (G308A) гена TNF- $\alpha$  является статистически недостоверным как независимая прогностическая модель развития преэклампсии для всех групп.

Изучали частотное распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-10 (G1082A) в группе беременных с риском преэклампсии, осложнений преэклампсии и нормально протекающей беременностью. Гомозиготный генотип G/G составил 12,4%, гетерозиготный генотип G/A – 38,84%, гомозиготная мутантная форма A/A – 48,76% в основной группе беременных с риском развития преэклампсии и осложненной преэклампсией. У беременных контрольной группы эти генотипы были равны 57,27%, 37,27%, 5,45% соответственно. Частота аллеля G дикого типа и мутантного аллеля A составила 31,82% и 68,18% в основной группе и 75,91% и 24,09% в контрольной группе соответственно. В нашем исследовании частота аллелей гена ИЛ-10 была следующей: в основной группе доля аллеля G и мутантного аллеля A составила 31,8% и 68,2%, тогда как в контрольной группе эти показатели составили 75,9% и 24,1% соответственно установленному соотношению. Для аллеля G соответственно ( $\chi^2=89,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,4$ ; 95% ДИ: 0,28–0,68;  $ОШ=0,1$ ; 95% ДИ: 0,1–0,22). Для мутантного аллеля A соответственно ( $\chi^2=89,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=2,4$ ; 95% ДИ: 1,46–3,89;  $ОШ=6,8$ ; 95% ДИ: 4,55–10,02). Что касается  $ОШ$ , мутантный аллель A увеличивает риск преэклампсии у беременных, включенных в исследование ( $ОШ=6,8$ ; 95% ДИ: 4,55–10,02). Статистический анализ, полученный нами для обоих аллельных генов, был надежным ( $\chi^2=89,9$ ;  $p=0,01$ ). Генотипы G/G, G/A, A/A гена ИЛ-10 (G1082A) у беременных основной группы составили 12,4%, 38,8% и 48,8% по сравнению с контрольной группой, 57,3%, 37,3% и 5,5%. % соответственно. В контрольной группе частота выявления G/G дикого генотипа оказалась несколько выше и соответственно ( $\chi^2=51,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,2$ ; 95% ДИ: 0,09–0,54;  $OR=0,1$ ; 95% ДИ: 0,06–0,19). Такое же соотношение гетерозиготного генотипа G/A отмечено в основной и контрольной группах и соответственно ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,9$ ;  $RR=1,0$ ; 95% ДИ: 0,64–1,71;  $ОШ=1,1$ ; 95% ДИ: 0,63–1,82), установлено, что мутантный генотип A/A превосходил контрольную группу и соответственно ( $\chi^2=53,4$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=8,9$ ; 95% ДИ: 5,9–13,54;  $ОШ=16,5$ ; 95% ДИ: 7,78–34,97) – соотношение.

При разделении основной группы беременных на две подгруппы, в первую подгруппу мы включили беременных с риском развития преэклампсии, то есть аллель G гена IL-10 составил 31,7%, аллель A – 68,3%.

В контрольной группе эти показатели были равны 75,9% и 24,1% соответственно. По сравнению с группой I доля аллелей G в контрольной группе соответственно незначительно преобладала ( $\chi^2=69,5$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,4$ ;

95% ДИ: 0,24–0,73; ОШ=0,1; 95% ДИ: 0,09–0,23). А показатель аллеля А был несколько выше в группе I по сравнению с контрольной группой соответственно ( $\chi^2=69,5$ ;  $p=0,01$ ; RR=2,4; 95% ДИ: 1,53–3,74; ОШ = 6,8; 95% ДИ: 4,33–10,66). Из перечисленных выше показателей было видно, что мутантный аллель А, в свою очередь, значительно увеличивает вероятность преэклампсии. Дикий G-аллель играет защитную роль. Результаты нашего исследования были статистически достоверны ( $\chi^2=69,5$ ;  $P=0,01$ ). Полиморфизм G1082A гена ИЛ-10 в I и II группах, показатель распространения аллеля G дикого типа, с одинаковой частотой встречался у беременных I группы (беременные с риском преэклампсии) и группы II (беременные, осложненные преэклампсией) 31,7% и 32,0% соответственно ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,975$ ; RR=1,0; 95% ДИ: 0,63–1,55; ОШ=1,0; 95% ДИ: 0,57–1,71). Мутантный аллель А встречался одинаково часто в обеих группах, 68,3% и 68,0% соответственно ( $\chi^2=0,0$ ;  $P=0,975$ ; RR=1,0; 95% ДИ: 0,54–1,9; ОШ=1,0; 95% ДИ: 0,59–1,76). Во II группе выявлено преобладание показателя гомозиготного генотипа дикого G/G по сравнению с I группой (16,0% и 9,9% соответственно; ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ; RR=0,6; 95% ДИ: 0,2–1,86; ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,2–1,69). В группе I по сравнению со группой II частота выявления гетерозиготного генотипа G/A оказалась выше, показатели аналогов выше на 43,7% и 32,0% соответственно ( $\chi^2=1,7$ ;  $p=0,2$ ; RR=1,4; 95% ДИ: 0,77–2,43; ОШ=1,6; 95% ДИ: 0,77–3,5). По сравнению с I группой, во II группе выявлена более высокая частота встречаемости мутантного A/A гомозиготного генотипа, соотношение составило 46,5% к 52,0% и соответственно ( $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,6$ ; RR=0,9; 95% ДИ: 0,5–1,61; ОШ = 0,8; 95% ДИ: 0,39–1,65).

Таким образом, прогноз развития преэклампсии по мутантному аллелю А гена ИЛ-10 обладает высокой прогностической эффективностью. Можно сделать вывод, что мутантная форма генотипа A/A имеет значение в развитии преэклампсии как в основной группе, так и в обеих подгруппах.

В шестой главе диссертации «**Ранние гемодинамические маркеры, их роль, и субклинической диагностике преэклампсии**» изучены риск развития преэклампсии и состояние показателей центральной гемодинамики и регионарного кровотока у беременных, осложненных преэклампсией.

Результаты доплерометрического исследования маточных артерий в 10–14 недель гестации показали, что показатель СДО был достоверно выше у беременных IA-группы с риском развития преэклампсии по сравнению с беременными контрольной группы. Результаты нашего исследования показали, что у беременных группы риска по развитию ПЭ выявлены особенности кровообращения в маточных артериях, повышение РИ и ИП на 6,2%, 9,0% этих показателей по сравнению с показателями контрольной группы были статистически достоверными.

По данным доплерометрического исследования выявлено нарушение кровотока в маточной артерии, обследованному контингенту беременных IA группы начато патогенетическое лечение, направленное на улучшение кровотока, рекомендованы антиагреганты по 25 мг 3 раза в сутки в день, потому что ацетилсалициловую кислоту не рекомендуют на ранних сроках

беременности. Чтобы узнать эффект от начатой терапии, через 10–15 дней повторно проводили доплерографию. В результате при контроле данным методом исследования мы убедились, что показатели СДО и РИ имели тенденцию к улучшению у всех беременных, включенных в I А-группу, и не отличались от показателей контрольной группы пациенток.

С присоединением ПЭ в маточных артериях их спазм СДО и ИР увеличились на 3,1% и 22,8% соответственно. Результаты нашего исследования были интересны тем, что значения СДО и RI в маточных артериях были достоверно выше и статистически достоверны. Что касается показателей СДО и ИР пупочной артерии и средних мозговых артерий плода, то у беременных, осложненных преэклампсией, наблюдался слабовыраженный спазм с тенденцией к ухудшению кровотока. Во II и III триместрах беременности изучали центральную гемодинамику матери, основные закономерности маточно-плацентарно-плодового кровотока. Особенности гемодинамики в эти сроки беременности позволили прогнозировать течение преэклампсии и его развитие. Только тщательный мониторинг центральной и регионарной гемодинамики в виде непрерывного мониторирования позволяет своевременно принять решение о тактике ведения больного. С учетом перечисленных выше показаний и патогенеза возникновения нами была проведена интенсивная терапия. Тактика ведения беременных, осложненных преэклампсией, проводилась на основе информации о постоянном контроле, стабилизации положения, мониторинге показателей гемодинамики матери и плода. По результатам нашего исследования наши научные исследования и их результаты подтвердили, что с первых дней скрининга изучение кровотока в маточных артериях позволило прогнозировать развитие ПЭ, а на основании выбранной тактики ведения беременности лечение дало положительные результаты в I-A группе.

У пациенток, входивших в группу риска по развитию преэклампсии и входивших в эту группу исследования, патологического течения беременности в поздние триместры беременности не выявлено, а результат был положительным для матери и плода. У беременных IА-группы роды протекали без осложнений, завершились естественным родоразрешением, родилось 50 новорожденных, средняя масса тела новорожденных составила  $3400,0 \pm 300$  г, средняя оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Послеродовых осложнений не отмечалось, через 4-5 дней женщины были отправлены домой в удовлетворительном состоянии. Клинические признаки преэклампсии выявлены у 10 беременных группы IБ, прошедших комплексное обследование и получавших лечение, их частота соответствует 20%, и были переведены во 2-ю группу, участвовавшую в нашем исследовании, то есть в группу беременных, осложненных преэклампсией. У остальных 40 беременных были своевременно приняты меры по предупреждению осложнений при ПЭ, при доплерографическом исследовании кровообращения в маточных артериях, пупочной артерии и средней мозговой артерии плода выявлена тенденция к увеличению СДО и РИ. 40 беременных

на пороге перехода в третий триместр, т.е. в 25–27 недель, были, повторно пролечены под контролем центральной гемодинамики матери под контролем доплерометрических показателей и при этом наблюдалось, улучшение маточно-плацентарно-плодового кровообращения, показателей Д-димера и кровообращение в плаценте. После курса терапии отмечено улучшение кровотока матери и плода, терапия оказалась эффективной, за счет чего удлинился срок беременности. Все пациентки родоразрешены в срок, но у 6 из 40 пациенток после осложненного родового процесса кесарево сечение разрешилось хирургическим путем, процент составил 15%. Было 3 случая с неудовлетворительным положением плода, 1 случай с неудовлетворительным течением родов и 2 случая с обструктивными родами, то есть с асинклитическим положением головки плода. Общая кровопотеря в среднем составила 600 мл, 40 новорожденных родились с оценкой по шкале Апгар 6–8 баллов, адекватная первичная помощь оказана при асфиксии плода средней степени тяжести, у 7 новорожденных через 5 минут их состояние оценивалось на 8-9 баллов с средняя масса новорожденных составила  $3000,0 \pm 250$  гр. Послеродовой период у всех родов протекал без осложнений, через 6-7 дней после родов отпущены домой в удовлетворительном состоянии с предупреждением о том, что роды должны находиться под наблюдением акушера-гинеколога.

Мы видим, что параметры СДО и ИР маточной артерии, ОПСС, УИ, ДАД достоверно повышены у беременных, осложненных преэклампсией, по сравнению с контрольной группой. Посчитали, что выраженность изменений перечисленных выше показателей у беременных, осложненных преэклампсией, включенных в наше исследование, т.е. в сроке 28–34 нед, может рассматриваться как предиктор развития преэклампсии и маркер его перехода в более тяжелые формы. Можно констатировать ухудшение всех изучаемых показателей, происходящее у беременных женщин 12 – из 60 женщин ОПСС, СДО и ИР маточной артерии лишь намечали явную тенденцию к увеличению, увеличивались статистически недостоверно, УИ и ДАД ухудшались достоверно относительно этих же показателей у оставшихся 48 беременных женщин 2- группы. Из 12 беременных 7 пациенток с ПЭ, гиперкинетическим режимом кровообращения и признаками плацентарной недостаточности были родоразрешены консервативным путем через естественные родовые пути. Учитывая неготовность родовых путей к родам, так как срок гестации 34-35 недель, на фоне профилактики РДС у плода начато родовозбуждение. Из 48 рожениц у 19 (39,5%) роды были осложненными, из них в 5 случаях оперативными по поводу острого дисстресса плода в родах у 3х и неудовлетворительного прогресса родов не поддающейся медикаментозной коррекции у 2х рожениц, Послеоперационный период протекало гладко на фоне антибактериальной, антикоагулянтной и иммуностимулирующей терапии. У оставшихся 9 рожениц роды у 5 завершались путем медикаментозной стимуляции родовой деятельности, а у оставшейся 4 пациенток было отмечена первичное послеродовое кровотечение, корригированное консервативным путем. Так,

во II и III триместрах беременности изучали центральную гемодинамику матери, основные закономерности маточно-плацентарно-плодового кровотока. Особенности гемодинамики в эти сроки беременности позволяют прогнозировать развитие ПЭ. Строгий непрерывный контроль показателей центральной и регионарной гемодинамики позволил доносить беременность до срока и решить роды в срок.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук на тему: «Современные аспекты клинико-лабораторных маркеров в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии» представлены следующие выводы:

1. Наиболее значимыми прогностическими факторами риска развития преэклампсии являются: артериальная гестационная гипертензия в анамнезе беременной, хроническая артериальная гипертензия, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, анемия, воспалительные заболевания половых органов, наличие в анамнезе женщины бесплодия, многоплодная беременность и беременность, индуцированная с программой экстракорпорального оплодотворения.

2. В прогнозировании преэклампсии в I -триместре гестации явились повышение показателей провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  на - 6,15 $\pm$ 0,5 пг/мл, во II триместре на 8,17 $\pm$  0,66 пг/мл, а у женщин с клиническими проявлениями преэклампсией, данный показатель составил 19,78 пг/мл (специфичность 88%, чувствительность 94%). Уровень показателей TNF- $\alpha$  в I- триместре 6,55 $\pm$ 0,55 пг/мл, во II триместре 13,58 $\pm$ 0,75 пг/мл, у женщин, с преэклампсией, данный показатель превышая в 2-3 раза, составил 23,3 пг/мл (специфичность 80%, чувствительность 96%). Гиперэкскреция TNF- $\alpha$  в ранних сроках гестации, может способствовать нарушению процессов инвазия трофобласта и может явиться пусковым механизмом в патогенезе развития преэклампсии.

3. Показатель аллеля С полиморфизма гена IL-1 $\beta$  был несколько выше у беременных группы риска по развитию преэклампсии 53,5% по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=5,1$ ;  $P>0,025$ ; RR=1,3; OR=1,6; AUC=0,67) и значительно повышал вероятность развития преэклампсии. Распространенность гомозиготного генотипа C/C у беременных с риском преэклампсии составила от 28,2% ( $\chi^2=3$ ;  $P>0,1$ ; RR=1,6; OR=1,9; AUC=0,67), аллель С преобладала у беременных с преэклампсией на 48,0% ( $\chi^2=1,2$ ;  $P>0,3$ ; RR=1,1; OR=1,3; AUC=0,63), а мутантного гомозигота C/C у беременных, осложненных преэклампсией на 22% ( $\chi^2=0,5$ ;  $P=0,5$ ; RR=1,3 OR=1; AUC=0,63). Полиморфизм rs1143627 (T31C) гена IL-1 $\beta$  позволяет рассматривать мутантный аллель С и генотип C/C как потенциальные маркеры генетической предрасположенности к возникновению преэклампсии у узбекской национальности.

4. У беременных группы риска по развитию преэклампсии выявлены - СДО max увеличилось на 13,7%, СДО min на 15,5%, IR max на 11,5%, IP min. на 11,5% соответственно и была равна 17,8%, увеличение РИ и ИП на 6,2% и 9,0% по сравнению с показателями контрольной группы у беременных, осложненных преэклампсией, показатели УО, МОК и ФВ снизились на 11,2, 10,7 и 6,2%, увеличилось ОПСС 10,6%. Повышение кровотока в маточных артериях (СДО и РИ, ИП) в I триместре может быть использовано в качестве маркеров, указывающих на формирование нарушений кровотока в материнско-плацентарно-плодовой системе и прогностическим фактором развития ПЭ.

5. Показатель мутант гомозигота А/А полиморфизма гена IL-10 был несколько выше у беременных группы риска по развитию преэклампсии 46,5% ( $\chi^2=43,0$ ;  $P=0,01$ ;  $RR=8,5$ ;  $OR=15,1$ ;  $AUC=0,72$ ). Распространенность мутантного аллеля А у беременных с риском преэклампсии составила от 68,3 ( $\chi^2=69,5$ ;  $P=0,01$ ;  $RR=2,4$ ;  $OR=6,8$ ;  $AUC=0,72$ ). аллель А преобладал у беременных, с преэклампсией соответственно 68,0% ( $\chi^2=56,4$ ;  $P=0,01$ ;  $RR=2,4$ ;  $OR=6,7$ ;  $AUC=0,72$ ). Мутантного гомозиготного генотипа А/А у беременных с преэклампсией на 52% ( $\chi^2=46,5$ ;  $P=0,01$ ;  $RR=9,5$  %  $OR=18,8$ ;  $AUC=0,72$ ). Мутантный аллель А и генотип А/А полиморфизма гена IL-10 (rs1800896) являются фактором риска развития преэклампсии и могут повышать риск развития преэклампсии у беременных, как самостоятельный генетический маркер.

6. Для прогнозирования ПЭ в ранних сроках гестации пороговыми значениями являются: D-димер  $>830$  нг/мл, моченая кислота  $>180$  мкмоль/л, СРБ  $>3$  мг/л, sFlt- 1  $>1469$  пг/л. мл, PLGF  $<42$  нг/мл, sFlt -1/PIGF  $>18$ , PAPP-A  $>6,4$  мкг/мл,  $\alpha$ -ФП  $>84$  МЕ/л и  $\beta$ -ХГЧ  $>115$  мкМЕ/л. Эти четыре показателя могут прогнозировать риска развития ПЭ на ранних сроках беременности: моченая кислота, sFlt- 1, sFlt- 1/PIGF и PAPP-A, а во 2 триместре маркерами прогнозирования и ранней диагностики ПР являются показатели: D-димер, моченая кислота, СРБ, sFlt -1, sFlt- 1/PIGF, PAPP -A и  $\alpha$ -ФП .

7. Наиболее значимые лабораторно-инструментальными предикторами развития ПЭ в I триместре являются повышение показателей IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ , гиперфибриногенемия и прогрессирующее повышение уровня D-димера, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия как повышение коэффициентов атерогенности, повышение уровня СРБ, PAPP-A и sFlt-1. При соотношении sFlt-1/PIGF выше 28 в I триместре беременности высок риск развития ранней ПЭ, при значении выше 57-60 во II триместре возможно развитие ПЭ, при выше 80-100 можно прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии. Повышение показателей СДО и IP маточной артерии, повышение ОПСС за счёт увеличение ЧСС тоже являются ранними прогнозирующими маркерами развития преэклампсии.

8. Выявлено повышение Д-димера у женщин с факторами риска развития ПЭ в I триместре в 1,16 раза, во II триместре 1,83 ( $P < 0,001$ ) раза, в 2,13 раза выше ( $P < 0,001$ ), чем в контрольной группе, ( $P < 0,001$ ) и увеличение количества мочево́й кислоты у женщин с риском ПЭ было повышено в 1,44

( $P < 0,01$ ) и 1,8 ( $P < 0,001$ ), у беременных с ПЭ в 2,42 ( $P < 0,001$ ) раза по сравнению с групповыми показателями. В I триместре беременности наблюдался дефицит 25(OH)D у 12% пациенток с риском ПЭ, во II триместре – у 38%, в группе беременных с развившейся ПЭ дефицит – у 68% беременных. Выявлено снижение PlGF и повышение ангиогенного фактора на 5 раз от нормативных показателей и увеличение PAPP-A на ранних сроках беременности — 88%, во 2 триместре — 96%, а при далеко зашедшей ПЭ — 100%. Специфичность  $\alpha$ -ФП и  $\beta$ -ХГЧ составила 86% и 70%, свидетельствуя о развитии плацентарной дисфункции, риска развития ПЭ и требовала необходимость выбора и проведения дифференцированной профилактической терапии для благополучного исхода беременности, родов для матери и плода.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC  
COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ON AWARDING OF SCIENTIFIC  
DEGREES AT BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**AKHMEDOV FARHOD KAHRAMONOVICH**

**MODERN ASPECTS OF CLINICAL AND LABORATORI MARKERS IN  
THE PREDICTION AND EARLU DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA**

**14.00.01 – Obstetrics and gynaecology  
14.00.36- Allergology and immunology**

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF THE DOCTOR (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**Bukhara – 2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.DSc /Tib475**

Dissertation Doctor of science (DSc) on medical sciences was carried out at the Bukhara state Medical institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and in the information and educational portal «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Academic adviser:</b>	<b>Negmatullaeva Mastura Nurullaevna</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Inoyatov Amrillo Shodievich</b> Doctor of Medicine, Professor <b>Nazhmutdinova Dilbar Kamariddinovna</b> Doctor of Medicine, Professor <b>Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna</b> Doctor of biological sciences, professor <b>Startseva Nadezhda Mikhailovna</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Russian National Research Medical University.</b> <b>N.I. Pirogov</b> (Russian Federation)

The defense of the doctoral dissertation will be held on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Science Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at Bukhara State Medical Institute (Address: 1, Navoi Avenue, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50. Address: 1, Navoi Avenue, Bukhara 200118. Tel, fax: (+99865)2230050) email: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

The dissertation can be found in the information resource center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. \_\_\_\_). (1, Navoi Avenue, 200118, Bukhara. Tel, fax: (+99865) 2230050) e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

The abstract of the dissertation was distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023.  
(Registry record No. \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023).

**D.I. Tukhsanova**

Deputy Chairman of the one-time Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.Sh. Ahmedova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**G.A. Ikhtiyarova**

Chairperson of the Academic Seminar at the Science Council for awarding academic degrees, DSc

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research** by improving the methods of diagnosis of preeclampsia before the early clinical signs appear, timely identification of immunogenetic, hemostasiological, biochemical and hemodynamic markers, assessment of their role in reducing maternal mortality and perinatal mortality.

**The object of the research.** In 2019-2022, 150 patients who applied to the maternity complex of Bukhara Region Perinatal Center and Jondor District Medical Association, and 50 women with physiological late pregnancy made up the control group. In order to evaluate the characteristics of immunogenetic, hemostasiological, biochemical and hemodynamic markers, a comprehensive examination of pregnant women was carried out in the I, II and III trimesters of pregnancy.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

for the first time, in pregnant women of Uzbek nationality living in Uzbekistan, who are at risk of preeclampsia and complicated by preeclampsia, IL-1 $\beta$  gene (T31C) rs1143627 polymorphism S allele, S/S mutant variant genotype and IL-10 gene (G1082A) rs1800896 polymorphism A allele, A/A mutant genotype indicators have been proven to be highly significant in determining preeclampsia;

for the first time in the Uzbek population, the risk of preeclampsia and the results of the joint effect of gene polymorphisms in women complicated by preeclampsia were determined;

in pregnant women at risk of preeclampsia and complicated by preeclampsia, a decrease in proangiogenic (PLGF) factor, an increase in antiangiogenic (sVEGF-R1) factor, characterized by central hemodynamic characteristics (pulse volume, number of heart contractions, total peripheral vascular resistance), manifested by an increase in regional hemodynamic parameters the main risk factors of clinical signs and disorders of the hemostasis system (D-dimer) were determined, and methods of pre-clinical diagnosis and prediction of complications were developed;

in determining the specific risk factors of preeclampsia, clinical signs and biochemical markers manifested due to the increase of interleukin 1-beta (IL-1b), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and reduction interleukin-10 (IL-10) which are the most important biomarkers of the immune system, vitamin Laboratory parameters of 25(OH)D, PAPP-A,  $\alpha$ -FP,  $\beta$  XGCh were determined;

immunological markers (IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ ), pro- and anti-angiogenic factors sVEGF-R1 and PLGF, fibrinogen, D-dimer, changes in central and regional hemodynamics and their interrelationship in the origin of endothelial dysfunction in pregnant women complicated by preeclampsia and predictive significance was assessed;

in pregnant women complicated by preeclampsia, it has been proven that the pulse index, volume fraction decrease, total peripheral vascular resistance increase, proangiogenic factor decrease, antiangiogenic factor increase, immunological factor increase, uterine artery resistance index increase, and fetal-placental blood flow deterioration can be an indication for quick delivery;

In women with a risk of preeclampsia in the anamnesis, based on the results of molecular-genetic and laboratory tests, antioxidant, antiaggregant, and complex treatment measures were used in the first and second trimesters of pregnancy, and the subsequent pregnancy was proved satisfactory.

**Implementation of the research results.** According to the scientific results of modern aspects of clinical and laboratory markers in early diagnosis and prediction of preeclampsia:

Approved methodical recommendations "Early diagnosis of preeclampsia and the method of determining its effectiveness" was approved (the conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/864 of August 18, 2022). As a result, early diagnosis of complication with preeclampsia, determination of its clinical course, served to create optimal options for dopplerometric diagnosis;

Approved methodical recommendations "Role of immunological markers in early diagnosis and prediction of preeclampsia and methods of their improvement" was approved (the conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/865 of August 18, 2022). This methodical manual allows to diagnose preeclampsia before the clinical symptoms of preeclampsia and to prevent complications.

Approved methodical recommendations "Methods to improve the efficiency of early diagnosis of preeclampsia through genetic markers" has been approved (the conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/863 of August 18, 2022). As a result, early diagnosis of preeclampsia was made possible by determining the molecular genetic status of pregnant women complicated by preeclampsia;

The results of the research based on immunological, molecular-genetic, biochemical, hemostasiological and modern aspects of regional blood circulation in the diagnosis of preeclampsia are applicable to the practical activities of health care, including the 2nd and 3rd maternity complex of Samarkand city, the 2nd maternity complex of Andijan city, Bukhara, Karakol applied to the clinical practice of the maternity department of the district maternity complex and Kogon district medical association (Ministry of Health Report 8n-z/421 of August 19, 2022). The results applied to practice made it possible to identify the risk of preeclampsia early, increase the effectiveness of treatment, and improve the quality of life of patients by reducing the number of maternal deaths and perinatal complications.

**The structure and volume of the dissertation.** The composition of the dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation was 198 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Особенности состояния центральной гемодинамики и гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени и тяжести // Новый день медицины. Ташкент, 2020, №1(29) – С. 147–150. (14.00.00. № 22).

2. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Биомаркерлар – преэклампсияни эртаташҳислаш ва башорат қилишнинг потенциал прогнозчилари // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2020, № 1(125)– С. 158–162 (14.00.00. № 19).

3. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Прогностические предикторы осложненного течения беременности // Новый день медицины. Ташкент, 2020, №4(34) – С. 321–323. (14.00.00. № 22).

4. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Современная диагностика определение маркеров преэклампсии // Вестник ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2020, №2. – С.145–147 (14.00.00. № 13).

5. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Преэклампсия истикболони белгилашда генетик омиллар ва уларнинг аҳамияти // Новый день медицины. Ташкент, 2021, №3(35) – С. 89–94. (14.00.00. № 22).

6. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда бачадон-йўлдош гемодинамикасининг бузилиши // Назарий ва клиник тиббиёт. Ташкент, 2021, Том1(6). – С. 23–25. (14.00.00. №3).

7. Ахмедов Ф.К. Иммунологические аспекты развития преэклампсии // Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2021, №2(99). – С.124–128 (14.00.00. № 20).

8. Akhmedov F.K. The role of interleukin 10 in the development of preeclampsia: diagnosis and prognosis // British Medical Journal – Great Britain, 2022. Volume-2, No 4.10.5281/zenodo.6912557.– С 52–56(14.00.00. № 6).

9. Akhmedov F.K., M.N. Negmatullaeva. Modern immunological methods for predicting preeclampsia // Art of Medicine International Medical Scientific Journal-USA, 2022. Volume-2. Issue-1. – С.319–324(14.00.00. № 3).

10. Ахмедов Ф.К., Иноятов А.Ш. Интерлейкин -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )нинг преэклампсия ривожланишидаги ўрни: ташхислаш ва башоратлаш // тиббиётда янги кун.7(45), Тошкент, 2022.– С. 329–333. (14.00.00.№22).

11. Akhmedov F.K. Biochemical markers of preeclampsia development and criteria for early diagnosis // Art of Medicine International Medical Scientific Journal USA, 2022. Volume-2. Issue-3.– С.110–115(14.00.00. № 3).

12. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Прогностические маркеры артериального давления и кровотока в маточных артериях и их значимость в

диагностике плацентарной недостаточности//Тиббиётда янги кун.8(46)–Тошкент, 2022.– С. 105–109. (14.00.00.№22).

13. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N. Hemodynamic markers for predicting preeclampsia// American journal of Medicine and Medical science.2022, 12(9) – С. 934–937 (14.00.00. №2).

14. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Иноятов А.Ш. Интерлейкин-10 (IL-10)нинг преэклампсиянинг ривожланишидаги ўрни: ташхислаш ва башоратлаш// Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. Ташкент. 2022. – С.84-85 (14.00.00. № 14).

15. Ахмедов Ф.К. Интерлейкин-1β, ФНО-αларнинг преэклампсия ривожланишидаги ўрни: ташхислаш ва башоратлаш// Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2022, №4. – С. 64–72. (14.00.00. № 15).

16. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N. Comparative Analysis of Rs1800896 Polymorphism of IL-10 Gene (G1082A) In Pregnant Women at Risk of Preeclampsia and Complications of Preeclampsia// Journal of Pharmaceutical Negative Results. Volume 13. Special Issue 8. 2022. – P. 696–700 (Scopus). doi:10.47750/pnr.2022.13. s08.88/ (Scopus).

## **II бўлим (II часть; II part)**

17. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Иноятов А.Ш. Преэклампсияни эрта ташхислаш ва башоратлашда иммунологик маркёрларнинг роли ва уларнинг такомиллаштириш усуллари номли услубий тавсиянома. Ташкент-2022.– С.19.

18. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Иноятов А.Ш. Преэклампсияни эрта ташхислашда генетик маркёрлар орқали аниқлашни самарадорлигини ошириш усуллари номли услубий тавсиянома. Ташкент-2022.– С.23.

19. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Иноятов А.Ш. Преэклампсия эрта диагностикаси ва унинг самарадорлигини аниқлаш усули номли услубий тавсиянома. Ташкент-2022.– С.19.

20. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни даволашни олиб бориш алгоритми // Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастурлар ва маълумотлар базаларининг ҳукуқий ҳимояси тўғрисидаги Қонунига асосан қуйидаги электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастур. 07.05.2021. DGU 20211525

21. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Преэклампсияни истиъболни белгилашда генетик омиллар ва уларнинг аҳамияти // Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастурлар ва маълумотлар базаларининг ҳукуқий ҳимояси тўғрисидаги Қонунига асосан қуйидаги электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастур. 13.04.2022. DGU 20221880

22. Ахмедов Ф.К., М.Н. Негматуллаева. Преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда марказий гемодинамика ҳолатининг хусусиятлари// Новый день медицины. Ташкент, 2021, №3(35.1.) – С. 46–48.

23. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Особенности течения беременности и риск неблагоприятных исходов в зависимости от степени тяжести преэклампсии// Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2022, №2.1(103). – С.40–43.

24. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Особенности течения беременности и ее зависимости от степени тяжести преэклампсии// тиббиётда янги кун.Тошкент, 2021, № 6(38/1).– С. 243–246.

25. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N. The significance of genetic factors and new aspects in predicting preeclampsia // TJM – Thematic Journal of Microbiology. ISSN 2277-2952. Vol. 5. Issue.3. 2021. Impact factor-7.433

26. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N. Modern views on the role of the immune system in the development of preeclampsia// Academicia: an International Multidisciplinary Research Journal <https://saarj.com>. ISSN: 2249-7137 Vol. 11, Issue 5, May 2021 Impact Factor– 7.492.

27. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N. Pathogenetic Basis of the Development of Thrombophilia in Preeclampsia // Central Asian journal of medical and natural sciences. Volume: 03 Issue: 04 | Jul- Aug 2022. 45-50 pp

28. Akhmedov F.K. Features of maternal and fetal circulatory system and their role in the development of preeclampsia// Web of Scientist: International Scientific Research Journal. Volume: 3, Issue 7, July – 2022. 82-88 pp. Impact Factor– 7.565.

29. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Мочевая кислота как патогенный фактор преэклампсии// Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» №6 – ноябрь-декабрь (46), 2020.– С. 31–41.

30. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Современные диагностические маркеры определение преэклампсии// Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ “ТГМУ им. Абу али ибни Сино”, посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019–2021). – Душанбе, 2021, Т.2.– С.24.

31. Ахмедов Ф.К., Файзиев М.М. Оценка информативности и диагностико-прогностической значимости неврологических симптомов при преэклампсией// Талабалар ва ёш олимлар III халқаро илмий-амалий онлайн анжумани материаллари тўплами.Бухоро,2021.– С.46–47.

32. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Особенности состояния гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени тяжести//Международной научно-практической конференция, приуроченная к 75-летию медицинского факультета Кыргызско-Российского-Славянского университета им. первого Президента Российской Федерации Б.Н.Ельцина, профессора Анэса Гургеновича Зарифьяна. Бишкек-2021. – С.187.

33. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Особенности течения беременности, родов в зависимости от степени тяжести преэклампсии// II Международная онлайн научно-практическая конференция «Актуальные

вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения». Бухоро-2021.– С.29–30.

34. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Прогнозирование осложненного течения беременности// Акушерство, гинекология и перинатология. №1(85). Казакстан. 2021. –С.51–53.

35. Ахмедов Ф.К., Файзиев М.М. Преэклампсия эрта диагностикаси ва самарадорлигини аниқлаш усули// «Profilaktik tibbiyotda yuqori innovatsion texnologiyalarni qo‘llash» mavzusidagi respublika ilmiy-amaliy anjuman Andijon-2021. –С.394.

36. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Роль преэклампсии в перинатальных исходах беременности// Проблемы биологии и медицины. Материалы международной научно-практической конференции «Здоровье женщины– здоровья нации». Самарканд, 2021, №1.1(126).– С.50-51.

37. Ахмедов Ф.К., Файзиев М.М. Прогностические биохимические маркеры преэклампсии// Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абу али ибн Сино» с международным участием. Душанбе, 2022, Т.1.–С.214.

38. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Перинатальные исходы на фоне преэклампсии// Profilaktik tibbiyotda yuqori innovatsion texnologiyalarni qo‘llash. Mavzusidagi respublika ilmiy-amaliy anjuman. Andijon, 2022. – С.1079–1081.

39. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Преэклампсия: Влияние на плод и новорожденного// I научно-практическая конференция молодых учёных, аспирантов, ординаторов, студентов– «Будущее акушерства и гинекологии» имени А.С.Калининченко с международным участием. Воронеж– 2022г.

40. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Диагностика и прогнозирование преэклампсии: интерлейкин-10 в сыворотке материнской крови// XVII общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России Версии: и контрарверсии». Россия, 2022. – С.8-9.

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

Босишга рухсат этилди: 15.06.2023 йил. Бичими 60x84  $\frac{1}{16}$ , «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 4,0. Адади: 100 нусха. Буюртма №332

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.  
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.  
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45

