

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

КОДИРОВА ДИЛДОРА АЛЛАЁРОВА

**ҲОМИЛА САҚЛАЙ ОЛМАЙДИГАН АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМ,
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ БОР АЁЛЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИНИНГ
ҲОЛАТИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) Диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of doctoral (PhD) dissertation

Кодирова Дилдора Аллаёровна

Ҳомила сақлай олмайдиган антифосфолипид синдром,
гипергомоцистеинемия бор аёлларда гемостаз тизимининг ҳолати 3

Кодирова Дилдора Аллаёровна

Состояние системы гемостаза у женщин с антифосфолипидным
синдромом и гипергомоцистеинемией при невынашивании беременности
..... 21

Kodirova Dildora Allayorovna

The state of the hemostasis system in women with antiphospholipid syndrome
and hyperhomocysteinemia during miscarriage 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

КОДИРОВА ДИЛДОРА АЛЛАЁРОВА

**ҲОМИЛА САҚЛАЙ ОЛМАЙДИГАН АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМ,
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ БОР АЁЛЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИНИНГ
ҲОЛАТИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2557 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz), «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) ва Миллий ахборот агентлиги порталида (www.uza.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Бабаджанова Шоира Агзамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Дудина Галина Анатольевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги Илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 2100147, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел.: +998-78 150-7825; Веб-саҳифа (www.tma.uz); e-mail: (info@tma.uz)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 2100147, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел.: +998-78 150-7825.

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Д.Махмудова

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертациясининг (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳомила сақлай олмаслик репродуктив саломатликнинг муҳим муаммоси бўлиб, 2-5% жуфтликларда учрайди. Бу муаммо нафақат гинекология, репродуктология, иммунология, эндокринология балки гематологик амалиётда ҳам муҳим аҳамиятга эга. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан «...анамнезида ҳомиладорликнинг 22 ҳафтасигача уч ёки ундан ортиқ ўз-ўзидан ҳомила тушиши мавжудлиги бу ҳомила сақлай олмаслик ҳисобланади...»¹ ва бундай ҳолларда эндотелий шикастланиши оқибатида гемостаз тизимининг фаоллаши бошланади. Гемостаз жараёнида иштирок этиб, маҳаллий қон оқимини тартибга солувчи биологик фаол бирикмалар ишлаб чиқарадиган эндотелийнинг шикастланишига олиб келувчи омилларга алоҳида эътибор берилиб сунги йилларда ҳар томонлама ўрганилиб келмоқда. Эндотелий фаолиятининг ўзгариши қоннинг коагуляцион ва антикоагуляцион тизимлари ўртасидаги мувозанат бузилиши бошланишига сабаб бўлиб, кейинчалик патологик гиперкоагуляция синдромининг ривожланишига олиб келади. Қатор муаллифларнинг тадқиқотларига кўра, ҳомила сақлай олмасликнинг 3-6% генетик омиллар, 8,8% ота-оналар кариотипининг аномалиялари билан боғлиқ. Жуфтликларнинг бирида хромосомаларнинг мувозанатсиз аномалиялари аниқланса, боланинг туғма ногирон туғилиш эҳтимоли 1-15%ни ташкил этади.

Жаҳонда ҳомила сақлай олмаслик ҳолатларини эрта ташхислашда самарали янги усулларни ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Замонавий тиббиёт ҳомиладан эрта айрилишнинг 80% ҳолатлари илгари ўрганилмаган иммунологик касалликлар билан боғлиқлигини кўрсатади. Бундай ҳолатларда беморлар организмда кечадиган биокимёвий, физиологик ҳамда патофизиологик жараёнларда ҳосил бўладиган бирикмалар ҳомиладорлик асоратларининг ривожланиш хавфини ва кейинги прогнозини акс эттирувчи эрта белгилар бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Ушбу бирикмаларни эрта ташхисланишининг ва баҳоланишнинг объектив мезонларини такомиллаштиришга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, репродуктив ёшдаги аёллар ўртасида эрта ташхис қўйиш сифатини ошириш ва турли касалликларнинг асоратларини камайтиришга алоҳида эътибор қаратилиб, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 25 йил 2022-апрелдаги ПҚ-216 - сон фармонида мувофиқ «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларга сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш имкониятларини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш, болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни амалга

¹ <https://www.who.int/home/search?indexCatalogue=genericsearchindex1&searchQuery=miscarriage&wordsMode=AllWords>

ошириш...»² вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда ҳомила сақлай олмаслик ҳолатларида қон томир эндотелийсининг шикастланишига олиб келувчи бирикмаларни эрта ташхислаш усуллари ёрдамида ҳомиладорлик асоратларининг ривожланиш хавфини камайтиришда ва ишончли ташхислашда замонавий тадқиқот усулларидадан фойдаланиш самарадорлигини ошириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 7 декабрдаги ПФ-5590 сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020-йил 12-ноябрдаги ПФ-6110 сонли «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотлар самарадорлигини ошириш», 2022-йил 28 январдаги ПФ-60 сонли “2022-2026 йилларга мулжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тшц” Фармонларида, ҳамда 2019-йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513 сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва қамровини кенгайтириш тўғрисида» ва 2020-йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891 сонли «Тиббий профилактика самарадорлигини ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», шунингдек, ушбу фаолият соҳасига оид бошқа тегишли меъёрий ҳужжатларда баён этилган вазифаларнинг бажарилишига маълум даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон миқёсида ҳозирга қадар олиб борилган илмий-тадқиқотлардан олинган натижалар, ҳомиладорликни кўтара олмасликда антифосфолипид синдромининг ва гипергомоцистеинемиянинг ролини очиб берди. Ҳомилани сақлай олмасликнинг деярли ярим ҳолатларида сабаблар номаълум бўлса-да, даволаш жараёнида прогестерон, антикоагулянт ва/ёки иммуномодулятор препаратлари қўлланилади (Радзинский В.Е., Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2018). Сўнги йилларда олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, антифосфолипид антитаначалар (АФА) тўғридан тўғри синцитиотрофобласт ва цитотрофобластга таъсир қилади, трофобласт ҳужайраларининг ҳужайралараро синтезини ингибирлайди ва трофобласт инвазияси ёмонлашиб, йулдошнинг гормон ишлаб чиқараш фаолиятини бузилишига, бу эса имплантация жараёнини нуқсонли бўлишига олиб келиши исботланган (Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Кропмаер К.П., 2020; Servera R., 2019). Ҳомиладор аёл қонида антифосфолипид антитаначалар шу жумладан, кардиолипинга қарши антитаначаларнинг IgC ва IgM турлари, β2 –гликопротеин қарши антитаначалар ҳамда волчанка антикоагулянтининг

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 25.04.2022 йилдаги «2022 — 2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида» ПҚ-216-сон қарори // <https://lex.uz/ru/docs/5980203>

пайдо бўлиши ҳомиладорликни кўтара олмасликка олиб келиши аниқланди (Mormile I., 2021; Meroni P.L, Borghi M.O., 2020). Skeith L, Bates S.M., Rodger M.A., 2021).

Қон томир эндотелийсининг шикастланиши коагуляцион ва антикоагуляцион гемостаз тизимининг фаоллашиши, тромбоцитлар агрегациясининг кучайиши, тромбозга олиб келадиган фибринолизнинг ингибицияси билан бирга келади. Юқоридаги ўзгаришлар турли асоратлар, жумладан, гиперкоагуляцияга олиб келади бунга сабаб гомоцистеинни йулдош орқали эркин ўтиши ҳисобланади. Ушбу сабаблар презклампсия ривожланиши учун асос саналади (Perła-Kaján J., Twardowski T., Jakubowski H., 2007) ва онада ҳам, янги туғилган чақалоқда ҳам жиддий асоратлар, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Россиялик олимлар Петриков А.С(2013) ҳаммуалифлар билан биргаликда беморларда гипергомоцистеинемия ривожланишининг молекуляр генетик асосларини ўрганиб чиққан. Илмий ва тиббиёт ҳамжамияти физиологик ҳомиладорлик ва соғлом бола туғилиши имкониятларини ошириш мақсадида ҳомилани сақлай олмаслик ҳолатларини даволашда янада самарали ҳамда индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқишга интиломда (Шабанов А.А., Шитова М.С., Оспанова А.А., 2018).

Мамлакатимиздаги тадқиқотлар натижасида, антифосфолипид синдроми аниқланган ҳомиладорларда ивиш тизими кўрсаткичлари, қондаги цитокинлар статуси ва она-йўлдош –ҳомила қон оқими кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлигининг мавжудлиги аниқланди (Маниёзова Г.М., 2019.) Сўнгги йилларда бу жараёнда кардиолипид, $\beta 2$ -гликопротеин каби антителларнинг ўрни исботланган бўлиб, тромбоз ва акушерлик хавф омилларининг кўпайишига олиб келади (Негматуллаева М.Н., Султонова Н.А., 2018;), генлар полиморфизми, интерлейкинларнинг ҳомиладорликка таъсири, уларнинг акушерлик ва перинатал асоратлар, одатий ҳомила тушишларнинг келтириб чиқаришдаги роли ўрганилди (Аблакулова Ш.Д., 2021; Аюпова.Ф.М., 2021). Ҳомиладорлик даврида вужудга келган гипертензив ҳолатлар тромбофилиянинг белгиси бўлиши мумкинлиги ҳам ўрганилди (Бахрамова Ш.У., 2023).

АФС мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда гомоцистеин даражасини ўрганиб, тромбоцитлар морфологиясининг ўзгариши билан таққослаш алоҳида қизиқиш уйғотади. Ўтказилган тадқиқотлар ва илмий нашрлардаги маълумотлар орқали юқори гомоцистеин даражаси ва турли патологиялар ўртасида боғлиқлик аниқланган, бу эса уларнинг пайдо бўлиш механизмларини яхшироқ тушуниш ҳамда тегишли даволаш ва профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш имконини беради. Бинобарин шундай экан, антифосфолипид антитаначаларга эга булган беморларда тромбоцитлар морфологияси ўзгариши ва гомоцистеин миқдори меъёр даражасида бўлган ҳолатларда эндотелиал дисфункция белгиларини кўрсатиб турувчи бирикмаларни аниқлаш турли ҳолатларда ҳар хил асоратларнинг хабарчисига айланиши мумкин.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот ишларининг режасига мувофиқ «Соғлиқни сақлашни бошқаришнинг аҳоли ҳаёт сифатини яхшилаш ва касалликлар профилактикасига қаратилган замонавий усуллари» мавзуси доирасида бажарилган (2021-2023йй).

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорлик пайтида антифосфолипид антитаначалар аниқланган аёлларда гомоцистеин даражасини эндотелиал дисфункцияни акс эттирувчи гемостазиологик, гематологик, иммунологик кўрсаткичлар ҳамда тромбоцитлар фаоллиги ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари қуйидагилардан иборат:

назорат ва асосий ҳомиладор гуруҳларда антифосфолипид антитаначалар ва гомоцистеин мавжуд бўлганларда тромбоцитларнинг морфологик тузилиши ва функционал фаоллиги хусусиятларини ўрганиш;

ҳомила тушиш ва ҳомила тушиш хавфи қўзатилган антифосфолипид антитаначалар аниқланган гуруҳларда, гомоцистеин меъёридан юқори беморларда эндотелиал дисфункция даражасини ўрганиш;

ҳомиладор беморларда гомоцистеин ва антифосфолипид антитаначалар даражасини ҳисобга олган ҳолда гемограмма, гемостазиограмма ҳамда ўзига хос биокимёвий кўрсаткичларнинг лаборатор натижаларини таҳлил қилиш;

антифосфолипид антитаначалар ва гипергомоцистеинемия мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда гемостаз тизимидаги бузилишларни ташхислаш ва олдини олишни мувофиқлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида назорат ва физиологик ҳомиладорлик кечаётган 18 нафар аёллар, бола ташлаш хавфи мавжуд ҳамда анамнезида ҳомиладорликда такрорий йўқотишлари бўлган 24 нафар ва ҳомиласи нобуд бўлган 54 нафар беморлар асосий гуруҳ сифатида олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қони ва унинг зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни амалга оширишда клиник-асбобий, иммуннофермент, биокимёвий, антропометрик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

антифосфолипид антитаначалар ва гомоцистеин меъёрида бўлган ҳомиладор аёлларда тромбоцитларнинг интраваскуляр фаоллашиши ва морфологик ўзгаришларининг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

гомоцистеин меъёрида бўлса ҳам антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлганда, эндотелиал дисфункция маркёрлари аннексин 5 ва PAI 1 даражаси ошиши аниқланган;

ҳомиладорларда гомоцистеин меъёрий кўрсаткичларда бўлса ҳам антифосфолипид антитаначалари мавжуд бўлган гуруҳларда фибринолизни ишончли пасайиши аниқланган;

антифосфолипид антитаначалар ва гипергомоцистеинемия мавжуд бўлганда ҳомиладор аёлларда гемостаз тизимидаги бузилишларни ташхислаш ва олдини олиш мувофиқлаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

олинган илмий тадқиқот натижалари амалда нисбатан арзон ташхисий усуллардан фойдаланган ҳолда тавсия этилган скрининг асосида ҳомиладорликнинг натижасини башорат қилиш ҳамда ҳомилани такрорий тушиш ҳолатларини олдини олиш имконини беради;

гомоцистеинни меъёрий даражасида антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлганда тромбоцитларнинг томир ичи фаоллашиши ва морфологик хусусиятларининг ўзгариши ҳомиладорликдаги турли хил асоратларни эрта ташхислаш учун муҳимлиги аниқланган;

гомоцистеин меъёрий даражасида, антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлганда, эндотелиал дисфункция мавжудлигини кўрсатиб берадиган аннексин 5 ва плазминогенни фаоллаштирувчисининг ингибитори PAI 1ни, ҳомиладорликда келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларини олдини олиш учун, аниқлаш зарурлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот предметига мос бўлган усулларни қўлланилиши ва методологик ҳолатни аниқ белгиланганлиги, қиёсий гуруҳлар миқдори, параметрик тақсимот маълумотларига боғлиқ ҳолда ва мос бўлган тип бўйича статистик таҳлил мезонлари ҳамда усулларида фойдаланиш, танлаб олишнинг етарли ўлчами билан боғлиқ бўлган тадқиқотларнинг статистик кучи, олинган натижаларни баҳолаш ва хулосаларни бир бирини рад этмаслиги, маълумотларнинг репрезентативлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти скрининг ва алгоритм асосида тромбоцитларни томир ичи фаоллашиши ва морфологик ўзгаришини аниқлаш, ҳомиладорликнинг натижасини башорат қилиш ва унинг такрорий тушиш ҳолатларини олдини олиш имконини яратиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини амалий аҳамияти ҳомиладорликда мумкин бўлган асоратларини олдини олиш учун гомоцистеинни меъёрий даражасида антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлганда эндотелий дисфункциясининг маркерлари аннексин 5 ва плазминогенни фаоллаштирувчисининг ингибитори PAI 1ни эрта аниқлаш зарурлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023-йил 27-феврал №7н-р/2 сонли хулосаси (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича) Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2023 йил 30 ноябрдаги 10-сонли баённомаси юборилган;

Ҳомила сақлай олмайдиган антифосфолипид синдроми, гипергомоцистеинемия бор аёлларда таклиф этилган тромбоцитлар

агрегацияси интраваскуляр фаоллиги, морфологик тузилишнинг ўзгаришини аниқлаш ташхис усули тромбоз ҳолатини олдини олиш имконини берган;

гомоцистеин меъёр даражасида бўлган антифосфолипид антитаначалар мавжуд ҳомиладор аёлларда аннексин 5 ва плазминоген активатор ингибитори PAI-1 орқали эндотелиал дисфункциянинг маркёрларини аниқлаш ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш учун муҳим ташхисий аҳамиятга эга;

гомоцистеин даражаси меъёрда бўлган антифосфолипид антитаначалар циркуляцияси ва унга эга ҳомиладор аёлларда фибринолитик фаоллик вақтининг сезиларли даражада ошиши гиперкоагуляцияга ҳолатига олиб келади;

гомоцистеин даражаси меъёрда бўлган антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда тромбоз хавфини баҳолашни амалиётда қўллаш 1 нафар бемор ҳисобига 1 кунлик бюджет маблағларини ўртача 84 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни ўртача 828 500 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижалари асосида соғлиқни сақлаш амалиётида, жумладан Тошкент шаҳридаги 2 ва 8-сонли туғруқ комплекси фаолиятида жорий этилган. Тажриба натижасида ишлаб чиқилган усул койка кунларининг камайтиришга имкон берган. Тадқиқот ҳомиладор беморларга диагностик ёндашувининг самарадорлигини оширибгина қолмай, шунингдек, ҳомиладорлик асоратлари сонини камайтиришини ҳам кўрсатган. Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023-йил 27-феврал №7н-р/2 сонли хулосаси (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича) Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2023 йил 30 ноябрдаги 10-сонли баённомаси юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 7 та илмий иш чоп этилган, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар, кузатув кетма кетлиги ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсад ва вазифалари, объекти ҳамда предмети

тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациясининг **«Коагуляцион ва антикоагуляцион гемостаз тизими физиологияси ҳақида замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида сўнги йиллардаги мавзуга бағишланган илмий адабиётлар таҳлили, ҳомиладор аёлларда коагуляцион ва антикоагуляцион тизим физиологияси, жумладан асоратланмаган ҳомиладорликдаги гемостаз тизими ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Ушбу бобда ҳомиладор аёлларда антифосфолипид синдромининг клиник кўриниши ва лаборатор ўзгаришлари, шу жумладан ҳомиладорлик жараёнига хавф солувчи омиллар батафсил тавсифланган. Бундан ташқари, асоратланган ҳомиладорлик даврида гипергомоцистеинемиянинг тромбофил асоратлар патогенезидаги роли алоҳида баён қилинган.

Диссертациясининг иккинчи **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган бобида клиник материаллар ва қўлланилган усулларнинг тавсифи берилган. Анамнезда фетопланцентар қон айланишининг бузилиши, муваффақиятсиз экстракорпорал уруғлантириш амалиёти, антенатал ҳомила ўлими ва преэклампсия кўринишидаги ҳомиладорлик асоратлари туфайли ҳомиласи тушган 96 та 18-26 ёшли аёллар текширилган.

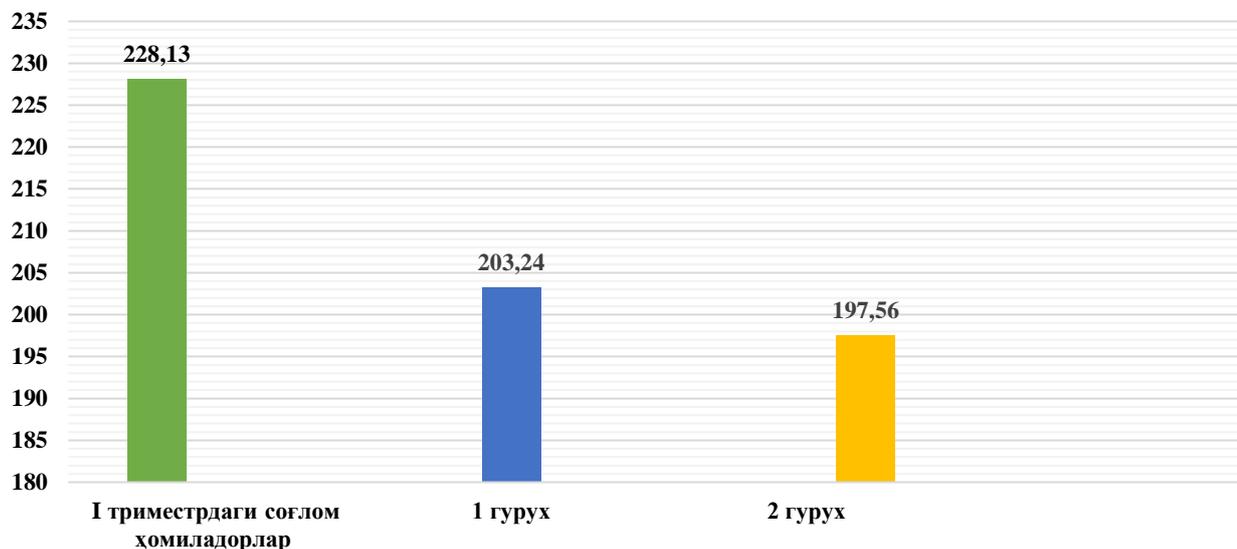
Биринчи гуруҳ кўзатувдаги ҳомила тушиш хавфи мавжуд бўлган 24 та, иккинчи гуруҳни ҳомила тушиши бўлган 54 нафар аёллар ташкил этганлар. Уларнинг барчасини организмда антикардиолипин антитаначалар аниқланган. Назорат гуруҳи сифатида 18 нафар ҳомиладорлиги меъёрда бўлган ва антитаначалар топилмаган аёллардан иборат бўлган. Назорат ва биринчи ҳамда иккинчи гуруҳ аёлларнинг ҳомиладорлик муддати мос равишда $8,27 \pm 1,60$, $7,50 \pm 2,19$, $7,60 \pm 2,40$ ҳафтани ташкил қилди.

Плазмадаги гомоцистеин даражасини ўлчаш «ACL TOP 350 CTS» (АҚШ да ишлаб чиқарилган) серияли анализатори юқори самарали суюқлик хроматография усули ёрдамида амалга оширилди. Шунингдек ушбу қурилмада антитромбин III даражаси ва асосий коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш ўтказилди. Қайд этилганларни барчаси ҳақида зарур маълумотлар олиш имконини берди.

Антифосфолипид антитаначалар иммуноблот усули ёрдамида аниқланди. Биоматериал сифатида беморларнинг веноз қони синов пробиркаларга коагуляцион активатор орқали олинди. Қон плазмаси намуналарида кардиолипинга қарши антитаначалар миқдори аниқлаш учун унинг миқдорини кўрсатадиган ORGENTEC Anti-Cardiolipin IgG/IgM (Германия), антифосфолипид синдромини ташхислашга мўлжалланган ИФА текшируви ўтказилди.

Қонда PAI-1 даражасини аниқлаш учун TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (Австрия) тўплами ишлатилди, унинг учун иммунофермент тахлил ёрдамида плазма намуналарида (цитрат ёки EDTA) одам организмидаги биринчи тур (PAI-1) плазминогенни фаоллаштирувчининг ингибиторини миқдорий аниқлаш учун мўлжалланган усулдан фойдаланилди. Ўлчов диапазони 4-100 нг/мл, сезгирлиги эса 4 нг/мл. Antigen PAI-1 ELISA усули PAI-1 нинг эркин, боғланган ва фаол бўлмаган шаклини аниқлаш учун фойдаланилди, лекин у PAI-2 ва PAI-3 каби бошқа PAI турларига таъсир кўрсатмайди. Амалдаги тўпلام PAI-1 учун Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти стандартига мувофиқ калибрланган. Статистик ишлов бериш вариацион статистика усуллари билан махсус дастурий таъминот 12.5 версиядаги STATISTICA 192.7, ишлаб чиқарувчи StatSoft Microsoft Windows 10 платформаси орқали амалга оширилди.

Диссертациянинг учинчи боби «**Антифосфолипид антитаначалар мавжуд ҳомиладор аёлларда гемостаз тизимини ўрганиш натижалари**» деб номланган. Барча гуруҳларда гемостаз тизимининг қон томир-тромбоцитлар ҳолатини баҳолаш учун тромбоцитларнинг умумий сони, уларнинг агрегация фаоллиги ва қондаги гомоцистеин миқдори каби кўрсаткичлар ўрганилди. Гемостаз тизимининг қон томир-тромбоцитлар ҳолати ўрганилганда, назорат гуруҳи учун тромбоцитларнинг миқдорий таркиби $228.13 \cdot 10^9/\text{л}$ ни, I гуруҳ аёлларида $203,24 \cdot 10^9/\text{л}$ ни, II гуруҳ учун $197,56 \cdot 10^9/\text{л}$ ни ташкил қилган (1-расм).



1-расм. Гуруҳлардаги тромбоцитларнинг миқдорий кўрсаткичи

Антифосфолипид антитаначалар мавжуд одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда тромбоцитларнинг морфологик тузилишини ўрганилганда, I гуруҳ беморларда улар морфологиясининг барча ўрганилган кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар бўлганлиги аниқланди ($P \leq 0,05$). Бинобарин, шундай экан антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда тромбоцитларнинг юқори функционал фаоллиги кузатилиб, бу эндотелиоцитлар дисфункциясининг сабабларидан бири ҳисобланади

2-гурух беморларида тромбоцитлар морфологияси таҳлил қилинганда қон препаратида дискоцитлар $78,5 \pm 0,37\%$, дискоэхиноцитлар $12,40 \pm 0,58\%$, сфероцитлар $3,40 \pm 0,14\%$ ва сфероэхиноцитлар $4,50 \pm 0,11\%$ эканлиги қайд этилди. Шунингдек, тромбоцитларнинг фаол шакллари ва агрегатлардаги тромбоцитлар сонининг кўпайиши кузатилган. Шунини таъкидлаш керакки, ҳомиладорларнинг 2-гурухида тромбоцитларнинг фаол шакллари даражаси нисбатан барқарор, бу эса уларнинг мембранасида фибриноген рецепторлари экспрессиясининг доимий пасайиши билан боғлиқ.

Назорат гуруҳидагиларда тромбоцитлар морфологияси текширилганда асосий кўрсаткичлар физиологик меъёрда эканлиги аниқланди. Соғлом одамларнинг қонидаги дискоцитлар даражаси $85,1 \pm 0,10\%$ ни ташкил этди, бу эса тромбоцитлар учун физиологик конфигурация ҳисобланади Қон оқимида дискоэхиноцитлар даражаси $9,10 \pm 0,44\%$, сфероцитлар $2,90 \pm 0,15\%$, сфероэхиноцитлар $1,80 \pm 0,18\%$ ва биполяр шакллар $1,10 \pm 0,10\%$ бўлди. Шу билан бирга, текширилган беморларда тромбоцитлар фаол шаклларида ўртача йиғиндиси $14,9 \pm 0,15\%$ ни ташкил этди (1-жадвал).

1-жадвал

Антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда қон томир тромбоцитларни фаолияти.

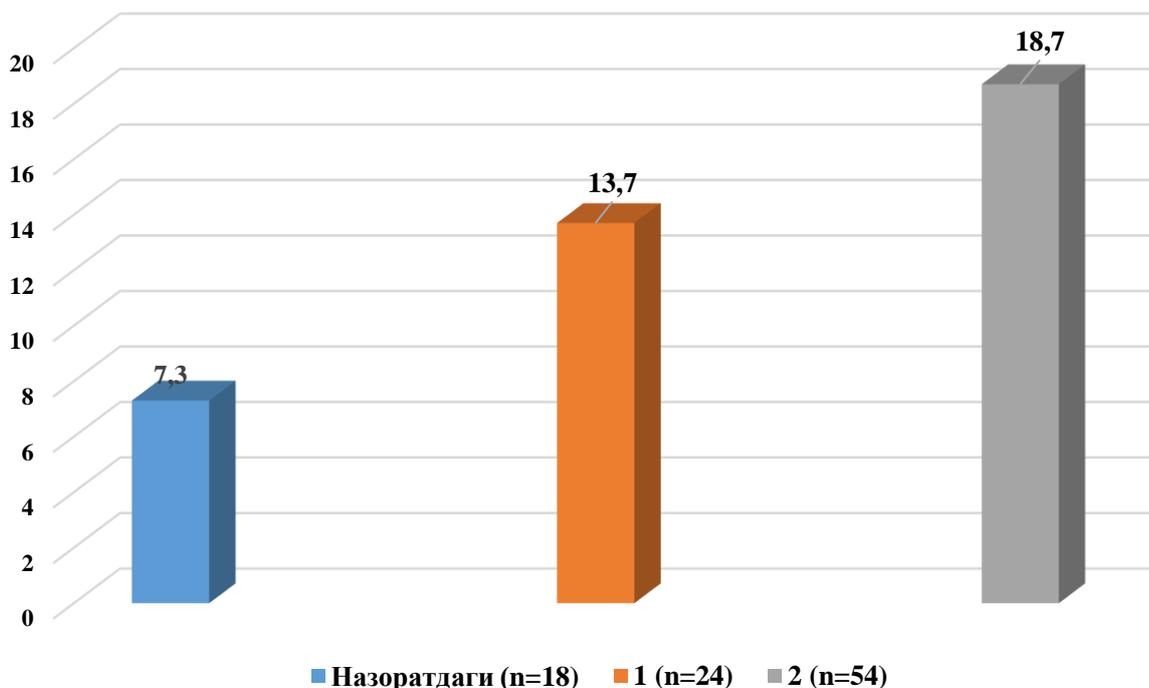
Кўрсаткичлар %	1-гурух n=24	2-гурух n=54	Назорат гурухи n=18	R
Дискоцитлар	$65,4 \pm 0,54^*$	$78,5 \pm 0,37^*$	$85,1 \pm 0,10^*$	0,9
Диско-эхиноцитлар	$21,3 \pm 0,37^*$	$12,4 \pm 0,58^*$	$9,10 \pm 0,44^*$	1,0
Сфероцитлар	$4,9 \pm 0,12^*$	$3,4 \pm 0,14^*$	$2,90 \pm 0,15^*$	1,0
Сферо-эхиноцитлар	$6,1 \pm 0,11^*$	$4,5 \pm 0,11^*$	$1,80 \pm 0,18^*$	1,0
Биполяр шакллар	$2,3 \pm 0,19^*$	$1,2 \pm 0,09^*$	$1,10 \pm 0,10^*$	1,0
Фаол шакллар миқдори	$36,7 \pm 3,05^*$	$15,9 \pm 1,14^*$	$14,9 \pm 0,15^*$	1,0
Агрегатлардаги тромбоцитлар сони	$14,8 \pm 1,23^*$	$6,7 \pm 0,54^*$	$5,8 \pm 0,42^*$	1,0
100 та эркин тромбоцитларга кичик агрегатлардаги 2-3 тромбоцитлар нисбати	$6,3 \pm 0,51^*$	$3,3 \pm 0,22^*$	$2,8 \pm 0,14^*$	1,0
100 та эркин тромбоцитларга ўрта ва катта хажмли агрегатлардаги 4 ва ундан ортиқ тромбоцитларнинг нисбати	$0,32 \pm 0,02^*$	$0,11 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01^*$	1,0

Эслатма: * - соғлом шахсларга нисбатан қийматларининг ишончлилиги $p < 0,05$

Қонида антифосфолипид антитаначалар мавжуд ҳомиласи тушган аёлларда тромбоцитларнинг функционал фаоллигини ўрганиш ҳомиладорлик жараёнининг бузилишини башорат қилиш ва ўз-ўзидан ҳомила тушиш

хавфининг дастлабки белгиларини аниқлаш имконини беради. Бу, айниқса антифосфолипид антитаначалар бўлган аёлларда ҳомиладорликни узайтиришга қаратилган профилактика чораларини олиб бориш имконини яратади.

Бундан ташқари, тадқиқот давомида беморлар организмида кардиолипинга қарши антитаначалар мавжудлигига қараб гуруҳларга ажратилди. (2-расм).



2-расм. Кардиолипинга қарши антитаначаларга нисбатан беморлар гуруҳлари

2-расмда келтирилганидек иккинчи гуруҳ беморларида кардиолипинга қарши антитаначалар кўрсаткичи энг юқори бўлиб, 18,7 MPL E/мл ни ташкил этди. Биринчи гуруҳ беморларида бу кўрсаткич 13,7 MPL E/мл, назорат гуруҳида эса бу қиймат 7,3 MPL E/мл ни ташкил этди.

Ушбу тадқиқот натижасида антифосфолипид антитаначалар бўлган ҳомиладор аёллар плазмасида қон томир тромбоцитлар гемостаз тизимининг кўрсаткичларида ўзгаришлар аниқланди. Ушбу аёлларнинг гемостатик ҳолатининг ўзига хос хусусияти бу тизимнинг фибринолитик боғланишининг бузилиши ҳисобланади. Бундан ташқари, АФС билан касалланган ҳомиладор аёлларда қоннинг фибринолитик фаоллиги сезиларли даражада ошиши кўзатилди. Бу қон ивиш вақтининг соғлом аёллар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ошишида кузатилди. Ҳомиладорлиги тўхтатилган аёлларда протромбин индексининг сезиларли ўсиши (109.36 ± 7.04) ва қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти кўрсаткичининг (26.19 ± 2.04) қисқариши ҳам аниқланди, бу гемостаз тизимининг прокоагулянт алоқа фаоллигининг ошганлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари эндотелиал дисфункция ва антифосфолипид антитаначалар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш,

ҳомиладор аёлларда гемостаз тизимидаги асоратлар хавфини баҳолашда муҳим ташхисий аҳамиятга эга эканлигини истиқболларини тасдиқлайди. Бу эса асоратларни олдини олиш ва башорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш учун фойдали ҳисобланади. Улар орасидаги боғлиқликни тушуниш тромбофилик асоратларни ривожланиш хавфини аниқлашга ёрдам беради ва индивидуал профилактика тадбирларини ишлаб чиқишга асос бўлади. Бундан ташқари, гомоцистеин даражаси меъёрида бўлган антифосфолипид антитаначаларга эга беморларда аннексин 5 ва плазминоген активатор ингибитори эндотелиал дисфункциясининг белгиларини аниқлаш ҳомиладорлик асоратларининг олдини олишда муҳим ташхисий аҳамиятга эга.

Диссертациянинг «**Гипергомоцистеинемия мавжуд ҳомила сақлай олмайдиган аёлларда гемостаз тизимининг ҳолатини баҳолаш**», деб номланган тўртинчи бобида гипергомоцистеинемия ёки унга боғлиқ бўлмаган абортда тромбоцитлар фаоллигини баҳолаш тўғрисида олган маълумотларимиз келтирилган ва ушбу гуруҳ беморларда эндотелиал дисфункцияни баҳолаш бўйича тадқиқотлар ўтказилган. Назорат гуруҳидаги аёлларда гомоцистеиннинг ўртача концентрацияси $7,29 \pm 0,54$ ммол/л ни ташкил этган, аммо қон зардобидаги гомоцистеин таркиби билан семириш ва жисмоний фаоллик даражаси каби омиллар ўртасида сезиларли боғлиқлик топилмаган.

Ҳомила тушиш хавфи бор аммо ҳомилани сақлаб қолган 1 гуруҳ беморларда қон плазмасидаги гомоцистеин даражаси ҳақидаги маълумотларни таҳлил қилганда, унинг концентрацияси $9,64 \pm 0,82$ ммол/л бўлгани аниқланган, бу эса нормал қийматдан 1,2 баравар кўп ҳисобланади. Ҳомила тушиш хавфи бор аммо ҳомилани сақлаб қолмаган 2 гуруҳ беморларда қон плазмасидаги гомоцистеин даражаси ҳақидаги маълумотларни таҳлил қилганда, унинг концентрацияси $12,46 \pm 1,23$ ммол/л бўлгани аниқланган, бу эса меъёр қийматдан 1,8 баравар кўп ҳисобланади.

Ушбу тадқиқотда гомоцистеиннинг 11,1-15,0 ммол/л оралиғидаги концентрацияси гипергомоцистеинемия сифатида қабул қилинган. Айниқса кўшимча хавф омиллари мавжуд бўлганда гомоцистеиннинг ортиб бораётган қиймати қон ҳужайралари ва қон томир девори билан ўзаро таъсир қилиш хусусиятига эга эканлиги сабабли хавфлидир.

Қон зардобидаги гомоцистеин даражасига қараб кўзатувимиздаги ҳомиладор аёллар уч гуруҳга бўлинди: назорат гуруҳидагиларда гомоцистеин меъёр даражасига эга, биринчи асосий гуруҳ ўртача гипергомоцистеинемия ва иккинчи асосий гуруҳдагиларда юқори гомоцистеин даражаси аниқланган. Улар тўғрисидаги маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидаги гомоцистеин даражаси бўйича гуруҳларга бўлиниши

Гуруҳлар	Гомоцистеин миқдори мкмоль/л		
	8,0 гача	8,1- 11,0	11,0 дан кўп
Соғломлар (n=18)	7,29±0,54		
I - гуруҳ (n=24)		9,64±0,82	
II -гуруҳ (n=54)			12,46±1,23

3-жадвалда келтирилганидек, ҳомиладорларда тромбоцитлар агрегацияси фаоллигини таҳлил қилиш I ва II гуруҳ беморларда унинг тезлигини статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши АДФ жараёнини рағбатлантириши кўрсатилган.

3-жадвал

Таdqикот гуруҳларида гомоцистеин таркиби ва тромбоцитлар агрегацияси фаоллигининг кўрсаткичлари (5-15 ммоль/л)

Гуруҳлар	Гомоцистеин миқдори мкмоль/л	Тромбоцитлар агрегацияси даражаси (АДФ),%	R
Соғломлар (n=18)	7,29±0,54	26,34±2,23*	0,9
I - гуруҳ (n=24)	9,64±0,82	47,98±3,15*	0,9
II -гуруҳ (n=54)	12,46±1,23	59,67±4,63*	1

Эслатма: * - соғлом шахслар гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги $p < 0.05$

3-жадвалдан келтирилганидек I гуруҳ аёлларида ўртача гомоцистеин миқдори 9,64±0,82 ммоль/л ни , II гуруҳ аёллар учун бу қиймат 12,46±1,23 ммоль/л ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳидагилар учун бу кўрсаткич нормал физиологик қиймат чегарасида бўлиб, 7,29±0,54 ммоль/л га тенг бўлди.

Юқоридагиларга асосланиб, ҳомиладор аёллар метаболизмидаги ўзгаришлар ва тромбоцитларнинг агрегация фаоллиги ошиши уларнинг ўртасида алоқадорлик мавжуд деган хулосага келишга асос бўлади. Шунинг учун гипергомоцистеинемияни дастлабки босқичларда аниқлаш ва унинг даражасини пасайтириш учун зарур муолажалар ўтказиш, шунингдек, қўшимча антиромботик чораларни қўллаш муҳим ҳисобланади. Бу эса ўз навбатида ҳомила тушишининг олдини олишда муҳим рол ўйнайди.

- I гуруҳдаги аёлларда табиий абортнинг негизида эндотелиал дисфункцияни ўрганиш жараёнида уларда соғлом аёлларга нисбатан қондаги аннексин 5 даражаси сезиларли ошгани аниқланди. Ушбу фарқ назоратдаги

умумий аёлларга нисбатан 2,7 баравар ва II-гуруҳдаги аёлларга нисбатан 6 баравар кўп бўлди. Аннексин 5 эндотелин шаклида ҳосил бўлишини ҳисобга олсак, эндотелиоцитларнинг шикастланиши ва апоптози нафақат қондаги унинг даражасининг ошишига, балки десквामीланган эндотелиоцитлар миқдорининг ортишига ҳам олиб келади деб тахмин қилиш мумкин. Десквामीланган эндотелиоцитлар даражаси дастлабки қийматлардан 3,4 баравар кўпайиб, $6,98 \pm 0,711 \times 10^4 / \text{л}$ ни ташкил этди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Ҳомила сақлай олмайдиган аёлларда қон томирдаги тромбоцитлар фаоллиги

Кўрсаткичлар	Ҳомила тушиш хавфи бўлган беморлар	Ҳомиласи тушган беморлар	Назорат	R
Фаол шакллар миқдори, %	22,31±1,57*	34,32±2,13*	12,92± 0,85	0,991
Агрегатдаги тромбоцитлар сони, %	8,91±0,67*	18,34±1,12*	5,82± 0,42	0,992
Фибронектин (мкг/мл)	336,41±9,44	519,08±86,02*	214,23±7,14	0,992
Десквामीланган эндотелиоцитлар миқдори $1 \times 10^4 / \text{л}$	3,34±0,24*	6,98±0,71*	2,01±0,17	0,992
Тўқима плазминоген активаторининг ингибитори PAI-1 (ЕД/мл)	6,25±0,54*	12,94±1,73*	4,41±0,33	0,992
Антитромбин III фаоллиги (%)	80,67±5,88	60,84±5,44*	94,26±6,72	0,991
Аннексин А-5 (нг/мл)	2,34±0,17*	5,41±0,98*	0,87±0,09	1.0

Эслатма: * - асл қийматлар билан солиштирганда кўрсаткичларнинг ишончилиги $p < 0,05$

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари ҳомиладорларда ҳомила тушишини олдини олиш ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш учун эндотелиал дисфункция ва эндотелийга таъсир қилувчи омиллар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш истиқболларини тасдиқлади. Ушбу йўналишдаги тадқиқотлар ҳомила тушишини олдини олиш ва даволашда самарали усуллари яратишда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «Ҳомила сақлай олмайдиган аёлларда антифосфолипид антитаначалар ва гипергомоцистеинемия мавжуд бўлганда гемостаз тизимидаги бузилишларнинг гемостазиологик

хусусиятлари» деб номланган бешинчи бобда қон зардобадаги гемостаз тизимининг коагуляцион боғланишини ва гемостаз тизимининг фибринолитик фаоллигини ўрганиш каби гемостаз кўрсаткичларини баҳолаш бўйича маълумотлар келтирилган. Қон, хусусан, веноз қондаги тромбоцитлар сони, қон ивиш вақти даврини ўрганиш, протромбин индекси, қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти, фибриноген таркиби, қоннинг фибринолитик фаоллигини текшириш орқали аниқланган (5-жадвал).

5-жадвал

Антифосфолипид антитаначалармавжуд ҳомиладор аёллардаги гемостаз тизимининг баъзи кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат	Ҳомила тушиш хавфи бўлган беморлар	Ҳомиласи тушган беморлар	R
Веноз қондаги тромбоцитлар , 10 ⁹ /л	228,13±12,62*	203,24±11,16*	197,56±11,94*	0,91872
Қон ивиш вақти,(дақиқа)	7,4±0,4*	7,0±0,12*	6,97±0,5*	0,98474
Протромбин индекси, (70-120%)	96,52±4,68*	109,36±7,04*	102,34±5,36*	0,91872
Қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти, (27-36 сония)	32,71 ± 2,16*	26,19 ± 2,04*	34,19 ± 2,67*	
Фибриноген, мг/дл I-II триместр (2,4-5,00мг/дл) III триместр (3,7-6,00мг/дл)	2,43±0,24*	3,92±0,294*	4,38±0,36*	0,91872
Фибринолитикфаоллик, (140-240 дақиқа)	175±2мин*	285±3мин*	297±4мин*	-

Эслатма: * - гуруҳ кўрсаткичларинингсоғлом ҳомиладор аёлларганисбатан сезиларли фарқлариP< 0.05

5-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, анамнезида ҳомила тушиш ҳолати учрашидан қатъи назар антифосфолипид антитаначалар бўлган аёллар плазмасида коагуляцион гемостазда сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. Истисно ҳолатда антифосфолипид синдроми билан касалланган аёллар гуруҳидаги фибриноген даражаси 4,38±0,36 мг/дл меъёр кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ошган. Уларда соғлом аёллар кўрсаткичларга нисбатан қон ивиш вақтининг сезиларли даражада ошиши кузатилди. Антифосфолипид синдроми билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг II гуруҳида протромбин индексининг (ПТИ) ўсиши ҳам кузатилди, унинг

миқдори 102.34 ± 5.36 ни ташкил этган. Бу қон ивиш жараёнининг ташқи бузилишини кўрсатади.

Беморларнинг биринчи гуруҳида антитромбин III фаоллигини текшириш давомида унинг кўрсаткичларида ишончли $62,67 \pm 5,88\%$ га пасайиш кузатилди, ушбу қиймат иккинчи гуруҳ беморларда $60,84 \pm 5,44\%$ га тенг бўлиб, бу ҳам унинг пасайганини кўрсатади. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич $94,26 \pm 6,72\%$ ни ташкил этди ва бу - физиологик меъёр ҳисобланади. Фибринолитик фаолликни ўрганиш антифосфолипид антитаначалар бўлган барча ҳомиладор аёлларда фибринолизнинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди.

Бу гуруҳ аёлларнинг ҳомиладорлик даврида ва фетоплацентар комплекснинг шаклланишида томирлар ичида таркалган қон ивиш синдромининг сурункали шаклини келтириб чиқарганлигини кўрсатади. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, антифосфолипид антитаначалар мавжуд ҳомиладор аёлларда веноз қонда тромбоцитлар сони камайган Ушбу пасайиш қонда антифосфолипид антитаначалар мавжудлигида юзага келадиган микротромбоз жараёнидаги тромбоцитлар фаолияти билан боғлиқ.

ХУЛОСАЛАР

1. Гомоцистеин даражаси меъёрида бўлган, лекин антифосфолипид антитаначалар мавжуд ҳомиладор аёлларда, тромбоцитлар агрегацияси фаоллиги унинг морфологик тузилишининг ўзгариши билан ортади, бу уларнинг тромбоз ривожланишида роли мавжудлигини кўрсатади.

2. Гомоцистеин меъёри даражасида бўлган антифосфолипид антитаначалар мавжуд ҳомиладор аёлларда аннексин 5 ва плазминоген активатор ингибитори орқали эндотелиал дисфункциянинг маркёрларини аниқлаш ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш учун муҳим ташхисий аҳамиятга эга.

3. Гомоцистеин даражаси меъёрда бўлган антифосфолипид антитаначалар циркуляцияси ва унга эга ҳомиладор аёлларда фибринолитик фаоллик вақтининг сезиларли даражада ошиши гиперкоагуляцияга ҳолатига олиб келади.

4. Ишлаб чиқилган алгоритм тромботик асоратлар ташҳисини меъёрлашга ёрдам беради, бу еса ҳомила тузилишининг олдини олишга дифференциал ёндашиш имконини беради.

Ҳомила саклай олмайдиган айёлларни кузатиш алгоритми



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

КОДИРОВА ДИЛДОРА АЛЛАЁРОВНА

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С
АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ
ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве инновационного развития Республики Узбекистан В2022.1. PhD/Tib2557.

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Бабаджанова Шоира Агзамовна.
доктор медицинских наук, профессор

Дудина Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский Государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 2100147, г. Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Тел/факс: 998-78 150-7825, Веб-страница: (www.tma.uz); E-mail: (info@tma.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 2100147, г. Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Тел/факс: 998-78 150-7825, Веб-страница: (www.tma.uz); E-mail: (info@tma.uz)).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

А.Г. Гадаев

Председатель разового научного совета при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор.

Д.А. Набиева

Ученый секретарь разового научного совета при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Д. Махмудова

Председатель разового научного совета при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Привычное невынашивание беременности является важной проблемой репродуктивного здоровья, затрагивающей 2–5% пар и изучается не только в области гинекологии, репродуктологии, иммунологии, эндокринологии, но также и в гематологической практике. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, привычным выкидышем считается наличие у женщины в анамнезе трех или более самопроизвольных прерываний беременности до 22 недели беременности¹. Пристальное внимание уделяется изучению факторов, которые способны вызвать повреждение эндотелия продуцирующий биологически активные соединения участвующие во многих механизмах гемостаза и регуляции местного кровотока. Нарушение функции эндотелия запускает процессы, приводящие к дисбалансу между свёртывающей и противосвёртывающей системой крови с последующим развитием гиперкоагуляционного синдрома патологического характера. Ранние потери беременности связаны с генетическими факторами встречающиеся в 3-6% случаев, с аномалиями кариотипа родителей, встречающиеся в 8,8% случаев, по данным исследований множества авторов. Если у одного из родителей обнаружены сбалансированные хромосомные перестройки, то вероятность рождения ребенка с несбалансированными хромосомными аномалиями составляет 1-15%.

В мире проводится ряд научных исследований по разработке и совершенствованию новых эффективных методов ранней диагностики невынашивания беременности. Современная медицина показывает, что 80% случаев ранней потери плода связаны с ранее неизученными иммунологическими заболеваниями. При таких состояниях соединения, образующиеся в ходе биохимических, физиологических и патофизиологических процессов в организме пациенток, указывают на то, что они могут быть ранними маркерами, отражающими риск развития осложнений беременности и последующий прогноз. Особое внимание уделяется совершенствованию объективных критериев ранней диагностики и оценки данных соединений.

В нашей стране особое место уделяется совершенствованию системы здравоохранения, в том числе повышению качества ранней диагностики и снижения осложнений различных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, намечены задачи согласно постановлению Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года ПП-216 направленные на «...укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение доступа к качественной медицинской помощи матерям и детям, обеспечение их специализированной и высокотехнологической медицинской помощью, проведение комплексных мероприятий по снижению детской смертности...»². Исходя из этого, важное значение имеет повышение

¹ <https://www.who.int/home/search?indexCatalogue=genericsearchindex1&searchQuery=miscarriage&wordsMode=AllWords>

² Постановление Президента Республики Узбекистан, от 25.04.2022 г. № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 — 2026 годах» // <https://lex.uz/en/docs/5980206>

качества оказания медицинской помощи на новый уровень, создание здоровой среды, особенно выявление иммуногенетических маркеров развития миомы матки и прогноза клинического течения и разработка новых дифференциальных подходов к ее ведению.

Указ Президента Республики Узбекистан УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», а также в постановлениях ПП-60 от 28 января 2022 года «О повышении качества и расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также другие соответствующие нормативные документы, относящиеся к данной сфере деятельности, в определенной степени служат выполнению поставленных задач.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование является шестой частью республиканского проекта развития науки и технологий. Оно проводилось в соответствии с приоритетным направлением «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Результаты, полученные в результате научных исследований, проведенные до сих пор в мире, при невынашивании беременности, изучили роль антифосфолипидного синдрома и гипергомоцистеинемии. Хотя причины почти в половине случаев невынашивания беременности неизвестны, в процессе лечения используют прогестерон, антикоагулянты и/или иммуномодуляторы (Радзинский В.Е., Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2018). По результатам исследований, проведенные в последние годы, доказано, что антифосфолипидные антитела (АФА) непосредственно воздействуют на синцитиотрофобласт и цитотрофобласт, подавляют межклеточное слияние клеток трофобласта, ухудшают инвазию трофобласта, нарушают выработку гормонов плаценты, что приводит к дефектам имплантации (Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Кропмаер К.П., 2020; Сервера Р., 2019). Появление в организме беременной женщины антифосфолипидных антител, включая антикардиолипиновые антитела типа IgG и IgM, антитела против β 2-гликопротеина и волчаночного антикоагулянта могут приводить к невынашиванию плода (Мормил И., 2021; Мерони П.Л., Борги М.О., 2020). Скейт Л., Бейтс С.М., Роджер М.А., 2021).

Повреждение эндотелия сосудов сопровождается активацией свертывающей и противосвёртывающей систем гемостаза, усилением агрегации тромбоцитов, угнетением фибринолиза, приводящие к тромбозу. Вышеуказанные изменения приводят к различным осложнениям, в том числе

к гиперкоагуляции, причиной которой является свободное прохождение гомоцистеина через плаценту. Эти причины лежат в основе развития преэклампсии (Перла-Каян Ю., Твардовский Т., Якубовски Х., 2007) и являются одной из основных причин тяжелых осложнений, инвалидности и смертности как матери, так и новорожденного. Российские ученые Петриков А.С.(2013) совместно с соавторами изучили молекулярно-генетические основы развития гипергомоцистеинемии у больных. Научное и медицинское сообщество стремится разработать более эффективные и индивидуальные подходы к лечению невынашивания беременности с целью повышения шансов на протекание физиологической беременности без осложнений и рождение здорового ребенка (Шабанов А.А., Шитова М.С., Оспанова А.А., 2018).

В результате исследований в нашей стране у беременных с диагнозом антифосфолипидный синдром установлена корреляция между показателями свертывающей системы, состоянием цитокинов в крови и показателями материнско-плацентарно-плодового кровотока (Маниезова Г.М., 2019). А также в последние годы доказана роль антикардиолипидных антител и антител против β 2-гликопротеина при развитии тромбозов повышающих риск акушерских осложнений (Негматуллаева М.Н., Султонова Н.А., 2018;), изучены полиморфизм генов, влияние интерлейкинов на течение беременности, их роль в акушерских и перинатальных осложнениях при привычном невынашивании беременности (Аблакулова Ш.Д., 2021; Аюпова.Ф.М., 2021). Также изучено, что гипертонические состояния во время беременности могут быть признаком тромбофилий (Бахрамова Ш.У., 2023)..

Особый интерес представляет изучение уровня гомоцистеина у беременных с АФС и сравнение его с изменениями морфологии тромбоцитов. Исследования и данные научных публикаций выявили связь между высоким уровнем гомоцистеина и различными патологиями, что приводит к лучшему пониманию механизмов их возникновения и разработке соответствующих стратегий лечения и профилактики. Следовательно, у больных с антифосфолипидными антителами, изменениями морфологии тромбоцитов и нормальным уровнем гомоцистеина обнаружение соединений, указывающих на признаки эндотелиальной дисфункции, может стать предвестником различных осложнений в различных клинических случаях.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников на тему «Современные методы управления здоровьем, направленные на улучшение здоровья населения и профилактику заболеваний»(2021-2023гг).

Цель исследования. Исследовать корреляцию уровня гомоцистеина с гемостазиологическими, гематологическими, иммунохимическими

показателями, отражающие эндотелиальную дисфункцию, у женщин с антифосфолипидными антителами при невынашивании беременности. А также изучить взаимосвязь наличия антифосфолипидных антител и активности тромбоцитов у женщин с невынашиванием.

Задачи исследования:

Изучить особенности морфологической структуры и функциональной активности тромбоцитов у пациенток с наличием антифосфолипидных антител и гомоцистеина в контрольной и основной группах;

выявить ранние маркёры эндотелиальной дисфункции у пациенток с наличием антифосфолипидных антител и гомоцистеина при невынашивании беременности;

комплексно оценить лабораторные показатели гемограммы, гемостазиограммы и специфических биохимических показателей с учётом уровня гомоцистеина и антифосфолипидных антител у пациенток с невынашиванием беременности для своевременной диагностики возможных осложнений беременности и выбора дальнейшей тактики ведения данных пациентов;

оптимизировать алгоритм по диагностике и профилактике нарушений в системе гемостаза у женщин с невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемии.

Объектом исследования явились 18 пациенток контрольной группы с физиологически нормально протекающей беременностью, 24 пациентки основной группы с угрозой выкидыша и 54 пациентки с прервавшейся беременностью возрастная группа которых варьируется от 18 до 26 лет с неоднократными потерями беременности в анамнезе.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови пациентов.

Методы исследования. Были использованы клинические, клинко-инструментальные, лабораторные, иммунно-генетические, биохимические, антропометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана взаимосвязь внутрисосудистой активация и морфологические изменения тромбоцитов у женщин с невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина;

установлено, что при наличии антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина, повышаются уровни ингибиторов апоптоза аннексина 5 и PAI I, являющиеся показателями эндотелиальной дисфункции;

определено достоверное снижение фибринолитической активности у пациенток с невынашиванием беременности, при наличии циркулирующих антифосфолипидных антител, при нормальном уровне гомоцистеина;

оптимизирован алгоритм по диагностике и профилактике нарушений в системе гемостаза у женщин с невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемии;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

полученные данные научной работы позволяют прогнозировать исход беременности и предотвращать повторные эпизоды невынашивания на основании предложенного скрининга и алгоритма с применением относительно доступных методов диагностики в практике;

изменение внутрисосудистой активации и морфологической особенности тромбоцитов при наличии антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина значимы для преждевременной диагностики различных осложнений беременности;

раннее выявление маркёров эндотелиальной дисфункции аннексина 5 и ингибитора активатора плазминогена PAI 1 при наличии антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина необходимы для предотвращения возможных осложнений беременности;

полученные диагностические данные могут быть значимыми при выборе дальнейшей тактики ведения пациенток с невынашиванием беременности;

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования основана на использовании методов, подходящих для предмета исследования, и в чётком определении методологической ситуации, количества сравнительных групп, использовании критериев и методов статистического анализа в зависимости от данных параметрического распределения и соответствующего типа, статистической мощности исследований, связанных с достаточным размером выборки, оценкой полученных результатов и тем, что выводы не являются взаимоисключающими, основанными на репрезентативности данных.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в определении внутрисосудистой активации и морфологических изменений тромбоцитов на основе скрининга и алгоритма. Объясняется это тем, что он позволяет прогнозировать исход беременности и предотвратить повторные выкидыши.

Практическая значимость результатов исследования заключается в раннем выявлении маркёров эндотелиальной дисфункции аннексина 5 и ингибитора активатора плазминогена PAI 1 при наличии антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина для предотвращения возможных осложнений беременности.

Внедрение результатов исследований. Полученные результаты исследования внедрены в практику здравоохранения, в том числе в деятельность родильного комплекса №2 и №8 города Ташкент. В результате эксперимента разработанный метод позволил сократить частоту дней лечения. Проведенное исследование продемонстрировало несомненную эффективность предлагаемого диагностического подхода пациентов с невынашиванием беременности, а также в снижении количества осложнений беременности.

рекомендуется у женщин с антифосфолипидным синдромом, гипергомоцистеинемией при невынашивании беременности изучать внутрисосудистую активность тромбоцитов, изменение их морфологической

структуры как способ диагностики позволяющий предотвратить состояние тромбоза.

выявление маркеров эндотелиальной дисфункции аннексина 5 и ингибитора активатора пламиногена PAI-1 беременных с антифосфолипидными антителами и нормальным уровнем гомоцистеина важно для профилактики осложнений беременности.

у беременных женщин с антифосфолипидными антителами при нормальном уровне гомоцистеина значительно увеличивается время фибринолитической активности что приводит к состоянию гиперкоагуляции.

на практике оценка риска тромбоза у беременных женщин с антифосфолипидными антителами при нормальном уровне гомоцистеина позволило сэкономить в среднем 84 000 сум бюджетных средств и 828 500 сум внебюджетных средств за день на 1 пациента.

Координационно экспертным советом Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников в Министерство здравоохранения республики направлено заключение № 7н-р (о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения) от 27 февраля 2023г, а также отчет №10 от 30 ноября 2023 года.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 8 научных работ по теме диссертации, из них 5 статей опубликованы в научных журналах, в том числе 2 в национальных, и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертационной работы, изложены задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, описана научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты их теоретическая и практическая значимость. Приведены материалы по внедрению результатов исследований в практику, результатам апробации работы, опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Современные представления о физиологии функционирования свёртывающей и противосвёртывающей системы гемостаза (обзор литературы)**» содержит

анализ современной научной литературы, включая подробную информацию о физиологии функционирования свёртывающей и противосвёртывающей системы гемостаза у беременных женщин, а также, предоставлены данные о системе гемостаза при неосложненной беременности. В данной главе подробно описаны клиничко-лабораторные проявления антифосфолипидного синдрома у беременных лиц, в том числе факторы, угрожающие течению беременности. Помимо этого, отдельно изучено влияние гипергомоцистеинемии в патогенезе тромбофиллических осложнений при течении осложненной беременности.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**», дается описание клинического материала и используемых методов. Было проведено обследование 96 пациенток в возрасте от 18 до 26 лет с невынашиванием беременности, неудачными попытками ЭКО и осложнениями беременности в виде преэклампсии, антенатальной гибелью плода, нарушениями фетопланцентарного кровообращения в анамнезе.

I группу пациенток составили 24 беременных с начавшимся выкидышем и наличием класса антикардиолипидных антител. Во вторую группу включено 54 пациентки с историей прервавшейся беременности, у которых были обнаружены аутоантитела. В качестве контрольной группы было выбрано 18 пациенток с нормальным протеканием беременности, у которых не было выявлено наличия аутоантител. Срок беременности женщин контрольной, первой и второй группах составлял $8,27 \pm 1,60$, $7,50 \pm 2,19$, $7,60 \pm 2,40$ недели, соответственно.

Измерение уровня гомоцистеина в плазме было выполнено с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуоресцентной детекцией на анализаторе серии "ACL TOP 350 CTS" производства компании CTS (США). Кроме того, на этом же аппарате были проведены исследования уровня антитромбина III, а также базовой коагулограммы, что позволяет получить дополнительную информацию о функционировании системы свертывания крови.

Определение антифосфолипидных аутоантител в крови осуществлялся методом иммуноблот антифосфолипидных антител. Биоматериалом служила венозная кровь пациенток в пробирке с активатором свертывания. Анализ на наличие антител к кардиолипину было выполнено на основании набора ORGENTEC Anti-Cardiolipin IgG/IgM (Германия), предназначенный для количественного определения IgG/IgM-антител к кардиолипину в образцах сыворотки человека, либо кровяной плазмы посредством ИФА метода для диагностики антифосфолипидного синдрома.

Для определения уровня PAI-1 в крови был использован набор TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (Австрия), предназначенный для количественного определения человеческого ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1) в образцах плазмы (цитратной или ЭДТА) методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения при этом составил 4–100 нг/мл, в то время как чувствительность данного метода составила 4 нг/мл. Метод Antigen PAI-1 ELISA используется для определения

свободной, связанной и неактивной формы PAI-1 и не подвержен влиянию других типов PAI, таких как PAI-2 и PAI-3. Используемый набор калиброван по стандарту ВОЗ для PAI-1, что обеспечивает точность результатов и сопоставимость с эталонными значениями, установленными Всемирной организацией здравоохранения. Обработки статистического характера были произведены методами вариационной статистики посредством специализированного пакета программ STATISTICA версия 12.5 сборка 192.7 от разработчика StatSoft на платформе Microsoft Windows 10.

Третья глава диссертации «**Результаты исследований системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител**». Для оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза во всех группах исследовались следующие показатели: общее количество тромбоцитов, агрегационная активность тромбоцитов и содержание гомоцистеина в крови. При изучении сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, было определено, что у контрольной группы количественный состав тромбоцитов составил $228,13 \cdot 10^9/\text{л}$, для I группы женщин $203,24 \cdot 10^9/\text{л}$, а для II группы данное значение составило $197,56 \cdot 10^9/\text{л}$ (рисунок 1).

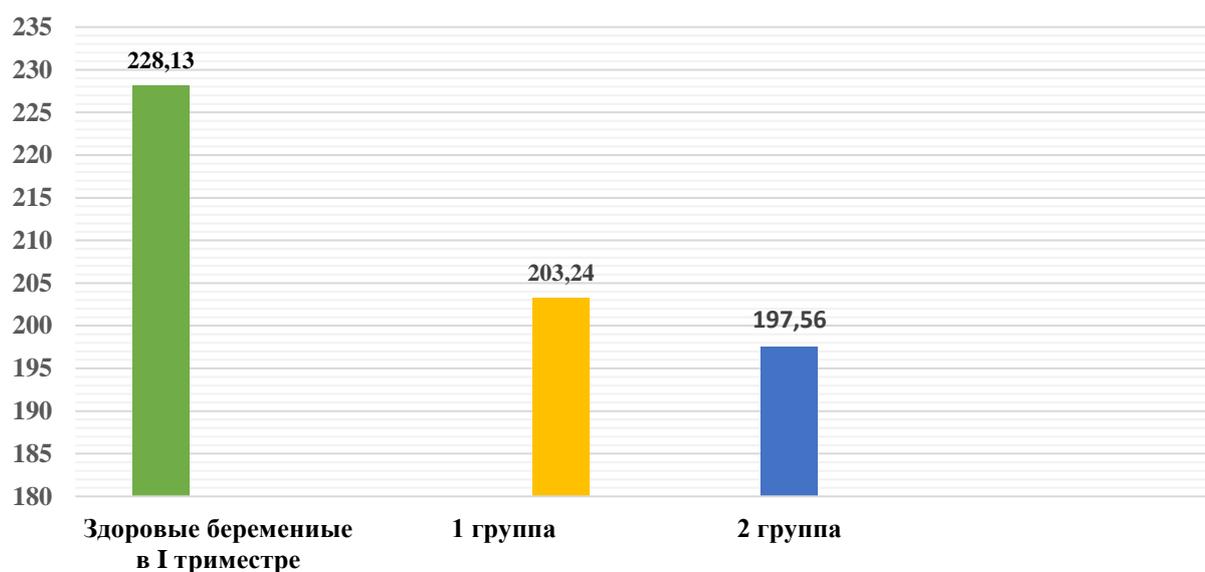


Рис. 1. Показатель количества тромбоцитов в исследованных группах

При изучении состояния морфологической структуры тромбоцитов у женщин с привычным невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител, было обнаружено, что у пациентов I группы отмечено достоверные изменения относительно всех изучаемых показателей морфологии тромбоцитов ($P \leq 0,05$). Следовательно, у женщин с невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител отмечается высокая функциональная активность тромбоцитов, что является одной из причин дисфункции эндотелиоцитов.

При анализе морфологии тромбоцитов у пациентов 2 группы, отмечено следующая картина в мазках крови: дискоциты- $78,5 \pm 0,37\%$,

дискоэхиноциты- $12,4 \pm 0,58\%$, сфероциты- $3,4 \pm 0,14\%$ и сфероэхиноциты- $4,5 \pm 0,11\%$. Также отмечено повышение суммы активных форм тромбоцитов и числа тромбоцитов в агрегатах. Необходимо отметить, на сравнительно стабильность уровня активных форм тромбоцитов в 2 группе беременных, что скорее всего, связана с постоянством пониженной экспрессией на их мембране фибриногеновых рецепторов.

У лиц контрольной группы, включенных в группу контроля при оценке морфологии тромбоцитов, было установлено, что основные показатели находились в пределах физиологической нормы. Уровень дискоцитов в крови у здоровых людей составил $85,1 \pm 0,10\%$, являющиеся физиологической конфигурацией для тромбоцитов. Уровень дискоэхиноцитов составил $9,1 \pm 0,14\%$, сфероцитов $2,9 \pm 0,15\%$, сфероэхиноцитов $1,8 \pm 0,18\%$ и биполярных форм $1,1 \pm 0,10\%$ тромбоцитов также оставался стабильным в кровотоке. При этом сумма активных форм тромбоцитов составила в среднем у обследованных $14,9 \pm 0,15\%$ (таблица 1).

Таблица 1

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у женщин с невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител

Параметры	1-группа n=24	2-группа n=54	Контрольная группа n=18	R
Дискоциты, %	$65,4 \pm 0,54^*$	$78,5 \pm 0,37^*$	$85,1 \pm 0,10^*$	0,9
Диско-эхиноциты, %	$21,3 \pm 0,37^*$	$12,4 \pm 0,58^*$	$9,1 \pm 0,44^*$	1,0
Сфероциты, %	$4,9 \pm 0,12^*$	$3,4 \pm 0,14^*$	$2,9 \pm 0,19^*$	1,0
Сферо-эхиноциты, %	$6,1 \pm 0,11^*$	$4,5 \pm 0,11^*$	$1,8 \pm 0,18^*$	1,0
Биполярные формы, %	$2,3 \pm 0,19^*$	$1,2 \pm 0,09^*$	$1,1 \pm 0,10^*$	1,0
Сумма активных форм, %	$36,7 \pm 3,05^*$	$15,9 \pm 1,14^*$	$12,9 \pm 0,85^*$	1,0
Число тромбоцитов в агрегатах, %	$14,8 \pm 1,23^*$	$6,7 \pm 0,54^*$	$5,8 \pm 0,42^*$	1,0
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцита, на 100 свободно лежащих тромбоцитов	$6,3 \pm 0,51^*$	$3,3 \pm 0,22^*$	$2,8 \pm 0,14^*$	1,0
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита, на 100 свободно лежащих тромбоцитов	$0,32 \pm 0,02^*$	$0,11 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01^*$	1,0

Примечание: * — достоверность значений $p < 0,05$ относительно здоровых лиц

Изучение функциональной активности тромбоцитов у женщин с невынашиванием беременности, сопровождающимся наличием антифосфолипидных антител, предоставляет возможность прогнозировать нарушение течения беременности и обнаружить ранние признаки угрозы самопроизвольного выкидыша. Это позволяет принять меры по профилактике и коррекции, направленные на продление беременности, особенно у женщин с антифосфолипидными антителами.

Кроме этого, в ходе исследования было проведено распределение пациенток по наличию антител к кардиолипину (Рис. 2).

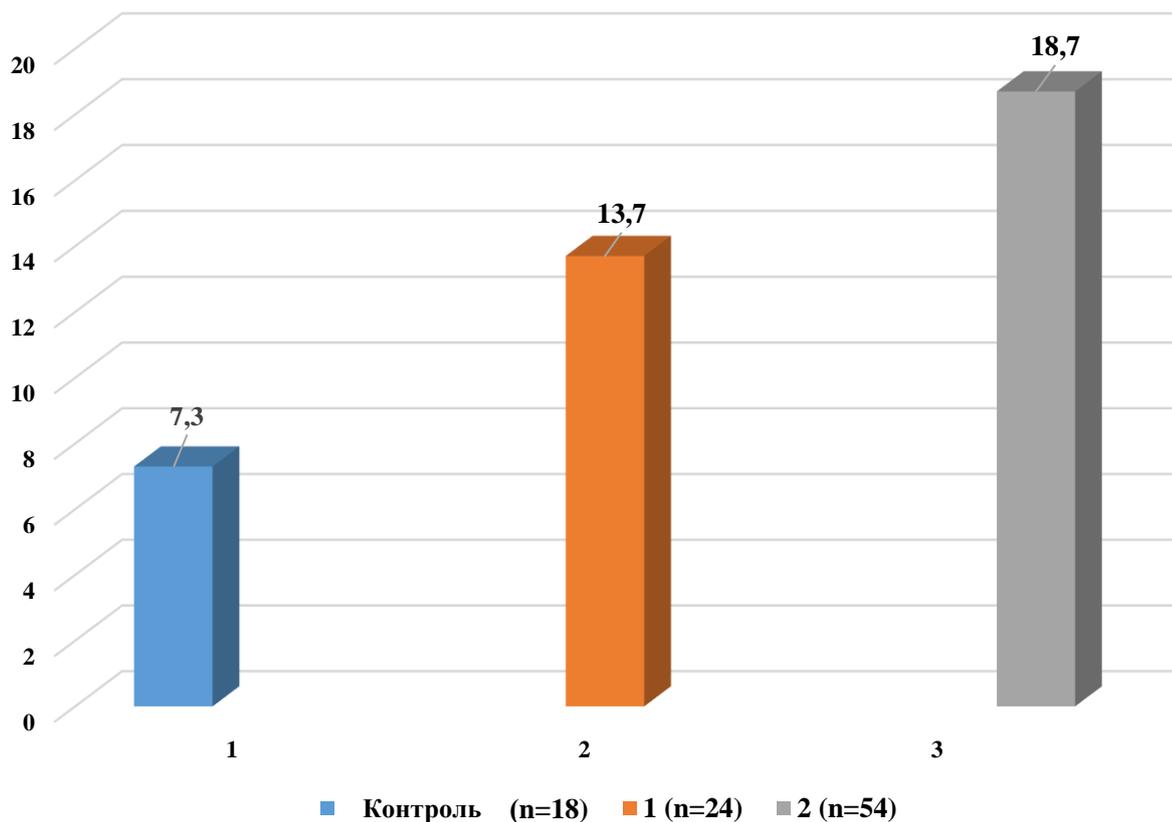


Рис. 2. Распределение пациенток с наличием антител к кардиолипину

Как показывают результаты из рисунка 2, у пациенток второй группы показатели наличия антител к кардиолипину были самыми высокими, составив 18,7MPL E/мл. У пациенток первой группы данный показатель составил 13,7MPL E/мл, в то время как в группе контроля данное значение составило 7,3MPL E/мл, что соответствовало нормальным значениям.

В результате данного исследования у беременных женщин с антифосфолипидными антителами (АФА) были обнаружены изменения в показателях плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза. Особенности гемостатического статуса у этих женщин было нарушение фибринолитического звена системы гемостаза. Кроме этого, было обнаружено значительное повышение фибринолитической активности крови у беременных с АФС. У женщин с прервавшейся беременностью также было выявлено достоверное повышение протромбинового индекса

(109,36±7,04) и сокращение активированного частичного тромбопластинового времени АЧТВ ($26,19 \pm 2,04$), что свидетельствовало о повышенной активности прокоагулянтного звена системы гемостаза.

Таким образом, результаты исследований подтверждают, что изучение взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и наличием антифосфолипидных антител имеет важное диагностическое значение при оценке риска осложнений в системе гемостаза у женщин с невынашиванием беременности. Это может быть полезным для разработки методов профилактики и прогнозирования этих осложнений. Понимание этой связи может помочь определить риск развития тромбофилических осложнений и способствует разработке индивидуальных стратегий профилактики.

Кроме этого, выявление маркёров эндотелиальной дисфункции аннексина 5 и ингибитора активатора плазминогена у пациенток с наличием антифосфолипидных антител при нормальном уровне гомоцистеина имеет диагностическую значимость для профилактики осложнений беременности при невынашивании беременности.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной **«Оценка состояния системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности при наличии гипергомоцистеинемии»**, приведены данные оценки активности тромбоцитов при невынашивании беременности с наличием или отсутствием гипергомоцистеинемии, а также проведено исследование оценивания эндотелиальной дисфункции у лиц данных групп. Средняя концентрация гомоцистеина (ГЦ) в плазме контрольной группы составила $7,29 \pm 0,54$ мкмоль/л. Не было обнаружено значимой корреляции между содержанием ГЦ в плазме и факторами, такими как ожирение и уровень физической активности.

При анализе данных об уровне гомоцистеина в плазме крови у пациенток I группы с невынашиванием беременности, но сохранивших беременность, определили $9,64 \pm 0,82$ мкмоль/л. что составляет 1,2 кратное превышение нормального значения. Во II группе пациенток с прервавшейся беременностью уровень гомоцистеина составил $12,46 \pm 1,23$ мкмоль/л что определило 1,8 кратное превышение нормального значения.

В данном исследовании концентрация гомоцистеина, находящаяся в диапазоне 11,1-15,0 мкмоль/л рассценивали как гипергомоцистеинемию. Повышенное значение гомоцистеина представляет опасность для взаимодействия с клетками крови и сосудистой стенкой, особенно при наличии дополнительных факторов риска.

На основании уровня гомоцистеина в сыворотке крови было осуществлено разделение беременных с невынашиванием на три группы: контрольная группа с нормальным уровнем гомоцистеина, первая основная группа с умеренной гипергомоцистеинемией и вторая основная группа с высоким уровнем гомоцистеина. Детальные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение беременных с невынашиванием по уровню содержания гомоцистеина в сыворотке крови

Группы	Содержание гомоцистеина мкмоль/л		
	До 8,0	8,1- 11,0	Более 11,0
Здоровые лица (n=18)	7,29±0,54		
I - группа (n=24)		9,64±0,82	
II - группа (n=54)			12,46±1,23

Проведенный анализ агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с невынашиванием беременности, как показано в таблице 3, выявил статистически значимое увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов у некоторых больных при стимуляции процесса АДФ.

Таблица 3

Содержание гомоцистеина и показатели агрегационной активности тромбоцитов в исследуемых группах (5-15 мкмоль/л)

Больные	Содержание гомоцистеина мкмоль/л	Степень агрегации тромбоцитов (АДФ), %	R
Здоровые лица (n=18)	7,29±0,54	26,34±2,23*	0,9
I - группа (n=24)	9,64±0,82	47,98±3,15*	0,9
II - группа (n=54)	12,46±1,23	59,67±4,63*	1

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно группы здоровых лиц

Как видно из таблицы 3, у I группы женщин среднее содержание гомоцистеина составило 9,64±0,82 мкмоль/л, для II группы женщин данное значение составило 12,46±1,23 мкмоль/л, в то время как для группы контроля данный показатель был в пределах нормальных физиологических значений, составив 7,29±0,54 мкмоль/л.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что у женщин с невынашиванием беременности наблюдаются изменения в обмене гомоцистеина и увеличение агрегационной активности тромбоцитов, что свидетельствует о их связи. Поэтому важно выявлять гипергомоцистеинемию на ранних стадиях и проводить соответствующую терапию для снижения уровня гомоцистеина, а также применять дополнительные противотромботические меры. Это играет важную роль в предотвращении невынашивания беременности.

При проведении исследования эндотелиальной дисфункции в генезе невынашивания беременности было обнаружено, что у женщин из 1-й группы наблюдалось значительное увеличение уровня аннексина 5 в крови по сравнению со здоровыми женщинами. Разница составила 2,7 раза по сравнению с общей популяцией и 6 раз по сравнению с женщинами из 2-й группы. Учитывая, что аннексин 5 образуется в эндотелин, можно предположить, что повреждение и апоптоз эндотелиоцитов приводит не только к увеличению уровня аннексина 5 в крови, но и к повышению уровня дисквамированных эндотелиоцитов. Уровень дисквамированных эндотелиоцитов превышал исходные значения в 3,4 раза, составив $6,98 \pm 0,711 \times 10^4$ /л. Детальные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у женщин с невынашиванием беременности

Параметры	Пациенты с угрозой выкидыша	Пациенты с прервавшейся беременностью	Контрольная	R
Сумма активных форм, %	22,31±1,57*	34,32±2,13*	12,92± 0,85	0,991
Число тромбоцитов в агрегатах, %	8,91±0,67*	18,34±1,12*	5,82± 0,42	0,992
Фибронектин мкг/мл)	336,41±9,44	519,08±86,02*	214,23±7,14	0,992
Содержание дисквамированных эндотелиоцитов 1×10^4 /л	3,34±0,24*	6,98±0,71*	2,01±0,17	0,992
Ингибитор тканевого активатора плазминогена PAI-1 (ЕД/мл)	6,25±0,54*	12,94±1,73*	4,41±0,33	0,992
Активность антитромбина III (%)	80,67±5,88	60,84±5,44*	94,26±6,72	0,991
Аннексин А-5(нг/мл)	2,34±0,17*	5,41±0,98*	0,87±0,09	1.0

Примечание: * — достоверность значений $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями

Таким образом, результаты исследований подтвердили перспективность изучения связи между эндотелиальной дисфункцией и факторами, влияющими на эндотелий, для разработки методов профилактики и лечения

женщин с невынашиванием беременности. Исследования в данном направлении могут быть полезными для определения эффективных стратегий в профилактике и лечении данного состояния.

В пятой главе диссертации «Гемостазиологическая характеристика нарушений в системе гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемии» представлены данные оценивания таких параметров гемостаза, как исследование плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза, а также исследование фибринолитической активности крови, в частности, исследование периода коагуляции венозной крови АЧТВ, активный период повторной кальцификации, индекс протромбина, содержание фибриногена, определения фибринолитической активности цельной крови (таблица 5).

Таблица 5

Некоторые показатели системы гемостаза у беременных женщин с наличием АФА

Показатели	Контрольная	Пациенты с угрозой выкидыша 1-группа	Пациентки с прервавшейся беременностью 2-группа	R
Тромбоциты в венозной	228,13±12,6 2	197,56±11,94	203,24±11,16	0,91872
Время свертывания	7,4±0,4	6,97±0,5	7,0±0,12	0,98474
ПТИ, (%)	96,52±4,68	109,36±7,04	102,34±5,36	0,91872
АЧТВ, (сек)	32,71 ± 2,16	26,19 ± 2,04*	34,19 ± 2,67	
Фибриноген, г/л	2,43±0,24	4,38±0,36*	3,92±0,29	0,91872
Фибринолитическая активность,	175±2мин*	285±3мин*	297±4мин*	-

Примечание: *- достоверные различия относительно показателей групп здоровых беременных $P < 0,05$,

По результатам, представленных в таблице 6, установлено, что у женщин с антифосфолипидными антителами (АФА), независимо от наличия прерванной беременности в медицинской истории, не было выявлено значимых отклонений от нормы в плазменно-коагуляционном звене гемостаза. Единственным исключением было значительное повышение уровня фибриногена до $4,38 \pm 0,36$ г/л по сравнению с нормальными значениями и значениями в группе женщин с АФА. Циркуляция АФА сопровождалась значительным увеличением времени свертывания крови, по сравнению с нормальными значениями в группе здоровых женщин. В основной группе беременных женщин с АФА было также наблюдаемо

увеличение индекса протромбинового времени (ПТИ), составившее $109,36 \pm 7,04$, что свидетельствует о нарушении внешнего пути свертывания крови.

При определении активности антитромбина III в первой группе пациентов наблюдалось значительное снижение его показателей, который был равен $62,67 \pm 5,88\%$, для второй группы больных - $60,84 \pm 5,44\%$, что также указывало на его снижение. У контрольной группы данный показатель был равен $94,26 \pm 6,72\%$, что было в пределах физиологической нормы. Проведенное исследование фибринолитической активности показало значительное подавление фибринолиза у всех беременных женщин с антифосфолипидными антителами (АФА).

Это указывает на то, что у этих женщин формируется хроническая форма ДВС-синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания) во время беременности и формирования фето-плацентарного комплекса. Также следует отметить, что у беременных женщин с циркуляцией АФА наблюдается снижение числа тромбоцитов в венозной крови. Это снижение может быть связано с использованием тромбоцитов в процессе микротромбообразования, которое происходит при наличии АФА в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин с невынашиванием беременности, при наличии антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина, повышается агрегационная активность тромбоцитов с изменением морфологической структуры, что указывает на их тесную взаимосвязь в развитии тромбозов.

2. Выявление маркёров эндотелиальной дисфункции аннексина 5 и ингибитора активатора плазминогена у пациенток с наличием антифосфолипидных антител при нормальном уровне гомоцистеина имеет диагностическую значимость для профилактики осложнений беременности при невынашивании беременности.

3. Достоверное увеличение времени фибринолитической активности у женщин с невынашиванием беременности при циркуляции антифосфолипидных антител и нормальном уровне гомоцистеина способствует гиперкоагуляции.

4. Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать диагностику тромботических осложнений, что позволит дифференцированно подходить к профилактике невынашивания беременности.

Алгоритм ведения пациенток с невынашиванием беременности



**SCIENTIFIC COUNCIL FOR ADDING ACADEMIC
DEGREESDSsc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT THE TASHKENT MEDICAL
ACADEMY**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

KODIROVA DILDORA ALLAYOROVNA

**THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN WOMEN WITH
ANTIIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH NON-
CARRYIG NPREGNANCY**

14.00.29 –Hematology and transfusiology

**ABSTRACT
DISSERTATIONS FOR A DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) DEGREE IN MEDICAL
SCIENCES**

TASHKENT - 2024

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan B2022.1.PhD/Tib2557.

The dissertation was completed at the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor

Ubaidullaeva Zukhra Ibragimovna
Doctor of Medical Sciences

Official Opponents

Babadjanova Shoira Agzamovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Dudina Galina Anatolyevna
Doctor of Medical Sciences, professor

Lead institution

Bukhara State medical institute
Named after Abu Ali ibn Sina

The defense of the thesis will take place on " _____ " _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council for the award of academic degrees DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address:2100147, Tashkent, st.Farabi, house 2. Tel/fax:998-78 150-7825, Webpage:(www.tma.uz);E-mail: (info@tma.uz)).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address:2100147, Tashkent, st.Farabi, house 2. Tel/fax:998-78 150-7825, Webpage:(www.tma.uz);E-mail: (info@tma.uz)).

The abstract of the dissertation was sent to " _____ " _____ 2024
(registry of the distribution protocol No. _____ dated " _____ " _____ 2024.

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council for the awarding of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor.

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, doctor of medical sciences, professor

A.D. Makhmudova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the awarding of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor.

INTRUDUCTION (abstract of the doctoral (PhD) dissertation)

The aim of research work. To investigate the correlation of homocysteine levels with hemostasiological, hematological, immunochemical parameters, reflecting endothelial dysfunction, in women with antiphospholipid antibodies in case of miscarriage. And also to study the relationship between the presence of antiphospholipid antibodies and platelet activity in women with miscarriage.

The object of the research There were studied 18 patients of the control group with a physiologically normal pregnancy, 24 patients of the main group with a threatened miscarriage and 54 patients with an interrupted pregnancy, the age group of which varies from 18 to 26 years with a history of repeated pregnancy losses, were included.

The scientific novelty of the research work is as follows:

the relationship between intravascular activation and morphological changes in platelets in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies and a normal level of homocysteine has been proven;

it was found that in the presence of antiphospholipid antibodies and a normal level of homocysteine, the levels of apoptosis inhibitors annexin 5 and PAI I, which are indicators of endothelial dysfunction, increase;

a significant decrease in fibrinolytic activity was determined in patients with miscarriage, in the presence of circulating antiphospholipid antibodies, with a normal level of homocysteine;

the algorithm for diagnosing and preventing disorders in the hemostasis system in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies and hyperhomocysteinemia has been optimized;

Implementation of the research results. On the basis of the results obtained, the tasks set in the diagnosis of patients with miscarriage with a history of antiphospholipid syndrome and hyperhomocysteinemia have been achieved.

Approved methodological recommendations "The value of additional research methods in case of miscarriage, taking into account the state of the hemostasis system", developed on the basis of scientific results of the study of the hemostasis system in women with miscarriage (approved by the Coordinating Expert Council of the TsRPKMR No. 7n-r / 2 of February 27, 2023) . These guidelines have made it possible to improve the quality of diagnostics, improve the efficiency of the use of new examination methods during the introduction of pregnant women with impaired hemostasis.

The results of the study have been introduced into healthcare practice, including the activities of the maternity complex No. 2 and No. 8 in the city of Tashkent. As a result of the experiment, the developed method made it possible to reduce the frequency of days of treatment. The conducted study demonstrated the undoubted effectiveness of the proposed diagnostic approach for patients with miscarriage, as well as in reducing the number of pregnancy complications.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 115 pages..

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Маликов О.М, Убайдуллаева З.И., Уришева М.М., Кодирова Д.А., Обидова М.М. Проблема лечения анемий, ассоциированных с тромбофилией, у беременных женщин // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. - С. 40-42. (14.00.00., №3)

2. Kodirova D.A., Ubaydullayeva Z.I., Xadjimetov A.A. Assessment of platelet activity in women with miscarriage // European international journal of multidisciplinary research and management studies. – Berlin, 2023. - Volume 03. – Issue 01. – P.28-32. (SJIF 2023: 6.94)

3. Kodirova D.A., Ubaydullayeva Z.I., Xadjimetov A.A. Assessment of platelet morphology in women with reactive mission of pregnancy in the presence of antiphospholipid antibodies // World Bulletin of Public Health (WBPH). – Berlin, 2023. – Volume 21. – P. 78-81. (SJIF 2023: 6.603)

4. Кодирова Д.А., Убайдуллаева З.И., Хаджиметов А.А. Внутрисосудистая активация тромбоцитов у женщин невынашиванием беременности с наличием и без гипергомоцистеинемии. – Фергана, 2023. – Т. 2. № 15. – С.181-186. (SJIF 2023: 5.963)

5. Kodirova D.A., Ubaydullayeva Z.I., Xadjimetov A.A. Assessment of platelet morphology in women with reactive mission of pregnancy in the presence of antiphospholipid antibodies // International bulletin of medical sciences and clinical research. – Hamburg, 2023. – Volume 3, Issue 3. – P.5-9. (SJIF 2023: 6.966)

II бўлим (II часть; II part)

6. Kodirova D.A Ubaydullaeva Z.I Intravascular platelet activation in women with a threatened miscarriage and aborted pregnancy with the presence of antiphospholipid antibodies. Solution of social problems and management and economy. 2023 2(8), 39–40.

7. Kodirova D.A Ubaydullaeva Z.I Intravascular platelet activation in women with mission of pregnancy with and without hyperhomocysteinemia. Academic research in modern science. 2023 2(19), 177–179

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2024 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «Times New Roman» Заказ № СИГ-2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru