

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МИРЗАЕВА ДИЛФУЗА БОТИРЖОНОВНА

**ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШДА АКУШЕРЛИК ВА
ПЕРИНАТАЛ АСОРАТЛАРНИ ТАШХИСОТИ ВА
ПРОФИЛАКТИКАСИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Мирзаева Дилфуза Ботиржоновна

Экстракорпорал уруғлантиришда акушерлик ва перинатал асоратларни ташхисоти ва профилактикасининг патогенетик аспекти 3

Мирзаева Дилфуза Ботиржоновна

Патогенетические аспекты диагностики и профилактики акушерских и перинатальных осложнений при экстракорпоральном оплодотворении 24

Mirzaeva Dilfuza Botirjonovna

Pathogenetic aspects of diagnosis and prevention of obstetric and perinatal complications during in vitro fertilization..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 49

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МИРЗАЕВА ДИЛФУЗА БОТИРЖОНОВНА

**ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШДА АКУШЕРЛИК ВА
ПЕРИНАТАЛ АСОРАТЛАРНИ ТАШХИСОТИ ВА
ПРОФИЛАКТИКАСИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**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 V2018.2.PhD/Tib614 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Саиджалилова Дилноза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гафурова Феруза Ахраровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат
тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.11.2023.Tib.l 14.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо-Улуғбек тумани, Мирзо-Улуғбек кўчаси, 132а-уй. Тел/факс:: (371) 263-47-50, (371) 263-84-83, e-mail: info@uzaig.uz, веб-сайт: www.akusherstvo.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100124, Тошкент ш., Мирзо-Улуғбек тумани, Мирзо-Улуғбек кўчаси, 132а-уй. Тел/факс: (371) 263-47-50, (371) 263-84-83).

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Н.С. Надирханова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

М.М. Файзираҳманова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
котиби, биология фанлари номзоди

М.М. Асатова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аёлларнинг бепуштилиги барча мамлакатларда долзарб муаммо ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...бепуштлиқ аёлларнинг қарийб 17,5 %ини ёки дунё бўйлаб ҳар олти кишидан бирида учрайди, бу эса барча аҳоли учун бепуштлиқни юқори сифатли даволаниш имкониятларини кенгайтириш зарурлигини таъкидлайди...»¹. Экстракорпорал уруғлантириш усулидан фойдаланиш аёл бепуштлигининг илгари даволаш учун мутлақо истикболсиз деб ҳисобланган шаклларида, масалан, бачадон найчаларининг нотўлиқ ёки тўлиқ обструкцияси бўлганида ўтказилса, фарзандли бўлиш имкониятини беради. Бепуштлиқни даволашнинг мавжуд усуллари, шу жумладан ЭКУ усуллариининг самарадорлигини ошириш, шунингдек янги даволаш усулларни ишлаб чиқиш эмбрион ва она танаси ўртасидаги симбиотик муносабатлар механизмларини ўрганмасдан иложи йўқ. Беморларда асоратланган акушерлик ва гинекологик анамнезнинг мавжудлиги олдимишга ЭКУдан кейин ҳомиладорликнинг кўтара олмаслик сабабларини ташхисотида ва репродуктив тизим аъзоларини кейинги ЭКУ дастурига самарали тайёрлашда янги усулларни излаш вазифасини қўйди, бу эса замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда ЭКУ натижасида ҳомиладорликнинг ижобий муваффақиятини чекланишига сабаб бўлувчи репродуктив тизим аъзоларининг рецептивлигини ташхислаш хусусиятларини оптималлаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, экстракорпорал уруғлантиришдан кейин ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш натижаларини ўрганиш, экстракорпорал уруғлантиришдан кейин ҳомиладорликни кечиши ва уни олиб бориш, молекуляр диагностика усулларидаги изланишлар нафақат ирсий касалликларнинг генларини, балки у ёки бу комбинациялашган (мультифакториал) касалликларга мойиллик генларини ҳам аниқлаш имконини беради. Ҳомиладорликнинг ижобий кечиши учун масъул бўлган генларнинг полиморфизминини ўрганиш ҳомиладорликни кўтара олмасликка олиб келувчи генотипларни аниқлашга қаратилган тиббиётнинг истикболли йўналиши ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, ҳомиладор аёллар учун самарали тиббий ёрдам кўрсатиш учун қулай шарт-шароитлар яратиш, эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «... репродуктив ёшдаги ва ҳомиладор аёллар, болалар учун юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини

¹ WHO. Global report. Overview. Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021. / 3 April 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>

такомиллаштириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, ЭКУ дан кейин ҳомиладорликда акушерлик ва перинатал асоратларни камайтириш мақсадида ташхислаш ва даволаш хусусиятларини оптималлаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2022-йил 25-апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019-йил 8-ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Швециялик тадқиқотчиларнинг таъкидлашича, йўлдошдаги ER α ва ER β нинг паст даражалари (прогестерон рецепторлари билан бирга) ҳомила ўсиши ва ривожланишидан орқада қолиш каби ҳомиладорлик асоратини юзага келтирувчи омил бўлиб ҳисобланади (Rod A., 2020). Баъзи маълумотларга кўра, ҳомиладорлик артериал гипертензияси туфайли муддатдан олдин туғилиш вақтидаги олинган йўлдошда ER α нинг экспрессияси ҳомиладорликнинг ўз муддатида туққан аёлларнинг йўлдошига нисбатан юқори бўлади (Fuji S., 2023). Прееклампсия мавжуд ҳомиладор аёлларнинг йўлдошларидан олинган намуналар нормал кечган ҳомиладор аёлларнинг йўлдошларига нисбатан ER α /ER β (Курбанов Б.Б., 2021) ифодасида сезиларли ўсишни кўрсатди. Россия тадқиқотчилари эрта муддатларда ривожланмаган ҳомиладорликда эндометрий ва децидуал тўқималарда ЭР экспрессияси ошишини аниқлашди (Айзикович И.В., 2021). Йўлдош трофобласт хужайраларида β -ER оқсиллари экспрессиясининг камайиши ва ҳомила ривожланишдан ортда қолиш синдроми ўртасидаги боғлиқликни кўрсатадиган натижалар олинди (Лисенко Е.А., 2020). ЭР миқдори билан юқумли касалликларнинг ривожланиши боғлиқлигини кўрсатувчи нашрлар миқдори жуда кам. Масалан, оддий герпес вирусини қайта фаолланишига олиб келувчи 17- β эстрадиол ЭР га боғлиқ (Понамаренко К.Ю., 2017).

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Бир қатор тадқиқотларда таъкидланишича, прогестерон рецепторлари экспрессияси микдорининг ошиши (ESR1 экспрессияси микдорининг пасайиши ва ESR2 экспрессияси микдорининг ошиши билан бирга) преэклампсия мавжуд йўлдош тўқималарда учради (Mou J., 2022). Ўтказилган тадқиқотларда PGR генининг ПЭ ривожланишида (Т аллели ПЭ ривожланиш хавфини оширади), идиопатик ҳомилани кўтара олмаслик ривожланишида (Т аллели хавф омил ҳисобланади), эндометрий раки ривожланишида ассоциацияси аниқланган (Paramitsou T., 2021). Шу билан бир қаторда PGR генининг Т аллели кеч менархе ва қисқа ҳайз цикли кузатилиши билан боғлиқлиги ўрганилиб, эндометриоз, сут безлари раки билан боғлиқлиги етарлича ўрганилмаган (Zhao L., 2018).

Ўзбекистонда экстракорпорал уруғлантиришдан (ЭКУ) сўнг ҳомиладорликнинг кечиши, экстракорпорал уруғлантиришдан кейин ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг хавф омилларини баҳолаш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Ф.М.Аюпова, 2018; Д.Д.Саиджалилова, 2018; А.А.Караманян, 2018), бироқ, ЭКУ дан кейин ҳомиладорликда акушерлик ва перинатал асоратларни камайтириш мақсадида ташхислаш ва даволаш хусусиятлар оптималлаштирилмаган.

Юқоридаги қайд этилганлар ЭКУ дан кейин ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш механизмида эстроген ҳамда прогестерон рецепторлари генлари полиморфизмининг ролини аниқлаш ва ҳомиладорлик оқибатларини прогнозлаш усулини ишлаб чиқишга йўналтирилган тадқиқотлар зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ПЗ-20170923142 «Ёрдамчи репродуктив технологияларда ҳомиладорлик асоратларини бепуштлиқ генезига боғлиқ ҳолда таққослама даволаш ва профилактика усулини ишлаб чиқиш» (2018-2022 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ЭКУ дан кейин ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш механизмида эстроген ҳамда прогестерон рецепторлари генлари полиморфизмининг ролини аниқлаш ва ҳомиладорлик оқибатларини прогнозлаш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экстракорпорал уруғлантиришдан сўнг аёлларда репродуктив йўқотишлар частотасини бепуштлиқ генезасига кўра қиёсий баҳолаш ва ҳомиладорликнинг салбий оқибатли кечишини хавф омилларини аниқлаш;

экстракорпорал уруғлантириш мавжуд аёлларда бепуштлиқ генезига кўра ESR1 ва PGR генлари полиморфизмининг тузилишини аниқлаш ва генотиплари частотасини баҳолаш;

акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишида ESR1 ва PGR генлари полиморфизми генотипларининг клиник-прогностик аҳамиятини қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

экстракорпорал уруғлантиришдан кейин аёлларда бепуштлиқ генезига кўра ҳомилани кўтара олмасликни прогностлаш усулини ишлаб чиқиш;

экстракорпорал уруғлантиришдан кейин ҳомиладор аёлларда ҳомилани кўтара олмасликни профилактикаси учун чора-тадбирларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ЭКУ натижасида ҳомиладор бўлган 246 та аёллар, ўз-ўзидан ҳомиладор бўлган 30 та аёллар, шунингдек уларнинг чақалоқлари танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида аёлларнинг қон зардоби намуналари, қондаги ДНК, ESR1 ва PGR генлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ЭКУ дан кейин ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш механизмида эстроген ҳамда прогестерон рецепторлари генлари полиморфизмининг ролини аниқлашда клиник-анамнестик таҳлил, функционал, генетик ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЭКУдан кейин аёлларда репродуктив йўқотишларнинг частотаси ва табиати, шунингдек бепуштлиқнинг этиологик омиллари туфайли перинатал оқибатлар ўртасидаги боғлиқлик исботланган;

бепуштлиқ мавжуд ўзбек аёлларнинг периферик қонида эстроген (ESR1) ва прогестерон (PGR) рецепторлари генлари полиморфизмларининг аллеллари ва генотиплари частотаси, шунингдек, муваффақиятли ЭКУ натижаларида уларнинг прогностик аҳамияти асосланган;

ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорликнинг салбий оқибатлари эстроген рецепторлари генининг (ESR1) А/А мутант генотиби билан прогестерон рецепторлари генининг (PGR) Т/Т мутант генотиби мавжудлиги ўртасидаги боғлиқлик исботланган;

акушерлик ва перинатал асоратлар учун хавф омиллари ва эстроген (ESR1) ҳамда прогестерон (PGR) рецепторлари генлари полиморфизмларининг ишончли аҳамияти асосида ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорликни кўтара олмасликни башорат қилиш ҳамда олиб бориш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЭКУ мавжуд аёлларда бепуштлиқ генезига кўра ҳомиладорликнинг салбий оқибатларини хавф омиллари аниқланган;

ЭКУ амалиётидан кейин аёлларни олиб боришнинг алгоритми, шунингдек ҳомиладорлик ва туғруқнинг ижобий ва салбий оқибатларини прогностик мезонлари ишлаб чиқилган;

ЭКУ дан сўнг аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши ва оқибатларини прогностловчи усул таклиф этилди ва клиник амалиётга тадбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган объектив клиник, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида ЭКУ дан кейин ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни

ривожланиш механизмида эстроген ҳамда прогестерон рецепторлари генлари полиморфизмининг ролини аниқлашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти экстракорпорал уруғлантириш натижасида ҳомиладор бўлган аёлларда акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланишида текшириб ўтилган генетик маркёрлар, хусусан эстроген (ESR1) ва прогестерон (PGR) рецепторлари генларининг полиморфизмлари билан статистик жиҳатдан боғлиқлиги аниқланиб, барча кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик ишончли юқорилиги назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЭКУ дан кейин ҳомиладорлик оқибатларини прогнозловчи генетик маркёрларни (ESR1 ва PGR) ЭКУ дастурини амалга оширишдан олдин аниқлаш ЭКУ натижасида акушерлик ва перинатал асоратларни башоратлаш, ҳомиладорликни индивидуал олиб бориш ва аёлларнинг соғлом фарзанд кўриш ҳолатига ижобий таъсир кўрсатганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент тиббиёт академияси эксперт кенгашининг 2024 йил 17 январдаги 01/064-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Тошкент тиббиёт академиясининг 2021 йил 16 августдаги 02-2424-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: ЭКУдан кейин аёлларда репродуктив йўқотишларнинг частотаси ва табиати, шунингдек бепуштликнинг этиологик омиллари туфайли перинатал оқибатлар ўртасидаги исботланган боғлиқлик Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси (30.11.2023-йилдаги 98-сонли буйруқ) ҳамда Республика перинатал маркази (1.12.2023-йилдаги 172а-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* ЭКУ (акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш хавфи юқори гуруҳ) натижасида ҳомиладор бўлган аёлларни олиб боришда индивидуал ёндашув ўз-ўзидан ҳомила тушиши, ривожланмаган ҳомиладорлик, муддатдан олдинги туғруқ, эрта неонатал ўлим каби асоратларни минималлаштирилишига олиб келган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ЭКУдан кейин аёлларни бепуштликнинг генезига кўра олиб боришда индивидуал ёндашув, хавф омилларни бартараф этиш, акушерлик асоратлари, хусусан, ҳомиладорликни кўтара олмасликни камайишига олиб келади, бу эса ҳар бир бемор учун ушбу патологияни даволаш учун сарфланадиган ўртача 2000000 сўмни иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* ЭКУ дастури натижасида ҳомиладор бўлган аёллар шахсий ёндашувни инobatга олган ҳолда, ҳомиладорликни кўтара олмаслик ривожланиши мумкин бўлган хавф гуруҳидаги аёллар рўйхатига киритиш зарур. Бундай ҳолда, бепуштлик генезини, аёлнинг ёшини, унинг соматик, акушерлик ва гинекологик анамнезини, шунингдек, бепуштликнинг давомийлигини ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорликни кўтара олмаслик

ривожланиши хавфини камайтириш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларининг 2000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: бепуштлик мавжуд аёлларнинг периферик қонида эстроген рецепторлари (ESR1) ва прогестерон рецепторлари (PGR) генлари полиморфизмларининг аллеллари ва генотиплари частотаси, шунингдек, муваффақиятли ЭКУ натижаларида уларнинг прогностик асосланган аҳамияти Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси (30.11.2023-йилдаги 98-сонли буйруқ) ҳамда Республика перинатал маркази (1.12.2023-йилдаги 172а-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* бепуштлик мавжуд аёлларда ESR1 ва PGR генларининг полиморфизмини олдиндан аниқлаш ушбу аёллар учун олиб бориш тактикасини белгилайди. ESR1 ва PGR генларида мутация аниқланса, ЭКУ тавсия этилмайди, чунки ЭКУ нинг салбий натижаларини юқори фоизи кузатилган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ЭКУ мавжуд ўзбек популяцияли аёлларда эстроген ва прогестерон рецепторлари генлари полиморфизми билан ҳомиладорлик натижалари бўйича олинган маълумотларга кўра, уларни эрта аниқлаш ва салбий оқибатларга олиб келиш хавфи юқори бўлганлиги сабабли, 30000000 сўмни тежайди (битта ЭКУ амалиётининг ўртача нархи). *Хулоса:* ҳомиладорлик даврида асоратларни ривожланиши учун асосий генетик хавф омилларини эрта аниқлаш натижасида ЭКУ нинг салбий оқибатларини олдини олишда 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларининг 30000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган имконини берган;

учинчи илмий янгилик: ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорликнинг салбий оқибатлари эстроген рецептори генининг (ESR1) А/А мутант генотиби билан прогестерон рецептори генининг (PGR) Т/Т мутант генотиби мавжудлиги ўртасидаги исботланган боғлиқлик Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси (30.11.2023-йилдаги 98-сонли буйруқ) ҳамда Республика перинатал маркази (1.12.2023-йилдаги 172а-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* ESR1 генининг А мутант ва PGR генининг Т аллеллари, шунингдек уларнинг полиморф вариантлари ЭКУ дан кейин ҳомиладорлик даврида акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишида уларни аниқлашнинг юқори прогностик аҳамияти ва самарадорлигини исботлашга имкон берди. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ESR1 ва PGR ген мутациясини ўрганиш ва индивидуаллашган ҳомиладорликни олиб бориш натижалари ҳомиладорлик асоратлар сонини, даволаниш вақтини ва касалхонада қолишни камайтиришга имкон берди. Бу ҳар бир бемор учун 2500000 сўмни тежаш имконини берди. Яъни, бундай патологиялар билан асоратланган тақдирда, уни тузатиш учун қўшимча харажатлар 5000000 сўмни ташкил қилади. Таклиф этилаётган янги ёндашувнинг амалиётга татбиқ этилиши натижасида бундай харажатлар ўртача 2500000 сўмни ташкил этган. Натижада ушбу патология билан оғриган бир беморга аниқланган ёндашув ҳисобига юзага келиши мумкин бўлган асоратларни камайтириш ҳисобига 2500000 сўм маблағ тежалди (9-туғруқ мажмуаси нархлари рўйхати бўйича). *Хулоса:* ЭКУ мавжуд

аёлларда ҳомиладорликни кўтара олмаслик хавфини оширишини аниқловчи ESR1 генининг мутант A/A генотиби ва PGR генининг T/T генотиби мавжудлигини текшириш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларининг 2500000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: акушерлик ва перинатал асоратлар учун хавф омиллари ва эстроген (ESR1) ҳамда прогестерон (PGR) рецепторлари генлари полиморфизмларининг ишончли аҳамияти асосида ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорликни кўтара олмасликни башорат қилиш усули ишлаб чиқилган ва Тошкент шаҳар 9-сонли туғруқ комплекси (30.11.2023-йилдаги 98-сонли буйруқ) ҳамда Республика перинатал маркази (1.12.2023-йилдаги 172а-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Таклиф этилаётган прогнозлаш усули клиник олди босқичларида ҳомиладорликни кўтара олмасликни аниқлаш имконини берди, бу эса ЭКУ амалиётига тайёрланаётган индивидуал равишда олиб бориш ҳамда ҳомиладорликни кўтара олмасликни профилактикасини таъминлашга имкон берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ЭКУдан кейин ҳомиладорликнинг салбий оқибатларини башорат қилишда ҳомиладорликни кўтара олмасликни башорат қилиш усулининг жорий этилиши аёлларда 30000000 сўмни (бир ЭКУ амалиётининг ўртача нархи) тежаш имконини берди. *Хулоса:* ишлаб чиқилган прогностик модел ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорлик даврида акушерлик ва перинатал асоратлар ҳамда репродуктив йўқотишларнинг мумкин бўлган оқибатларини тахмин қилиш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларининг 30000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 6 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 14 таси республика ва 3 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган, 1 та ихтиро патенти олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати очиқ берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси ҳамда тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги ёритиб берилган. Шунингдек,

тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти, предмети ва усуллари тизимли равишда келтирилган. Мазкур қисмда диссертация натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги кўрсатилган, ишнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган ҳамда тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши ифодаланган бўлиб, апробация ҳамда тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши ҳамда ишнинг хажми ва тузилишига оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Ҳозирги давр ҳолатида бепуштлик муаммосининг даволаш самарадорлигини экстракорпорал уруғлантириш усули ёрдамида ошириш”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда дунёнинг турли мамлакатларида ЭКУ самарадорлиги, ЭКУ дан сўнг ҳомиладорликда юзага келиши мумкин бўлган асоратлар, улар ривожланишининг асосий хавф омиллари таҳлил қилинган. ЭКУ дан сўнг ҳомиладорликда юзага келиши мумкин бўлган асоратлар ривожланишининг патогенетик механизмлари ёритиб ўтилган.

Диссертациянинг **“ЭКУ мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни баҳолаш учун тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида ушбу ишда қўлланилган асосий текширув материал ва усуллари келтирилган. Ишда қўйилган муаммоларни ҳал қилиш учун тадқиқот бир неча босқичда амалга оширилди.

Биринчи босқичда 276 нафар аёлнинг ҳомиладорлик ва туғруқ жараёни таҳлил қилинди, улардан 246 нафари ЭКУ муолажасидан сўнг ҳомиладор аёллар, 30 нафари физиологик ҳолатда ҳомиладор бўлган аёллардир. Бепуштлик генезига кўра асосий гуруҳ аёллари куйидаги гуруҳларга бўлинади: I гуруҳ - най-перитонеал генезли бепуштлик (НПГБ) мавжуд бўлган аёллар (n=69) (N97.1); II гуруҳ - эндокрин генезли бепуштлик (ЭнГБ) мавжуд бўлган аёллар (n=76) (N97.0); III гуруҳ - эркаклар генезли бепуштлик (ЭрГБ) мавжуд бўлган аёллар (n=74) (N97.4), IV гуруҳ - ноаник генезли бепуштлик (НГБ) мавжуд аёллар (n=27) (N97.9). Тадқиқот беморларнинг дастлабки ҳолати, ҳомиладорлик ва туғруқ кечиши, шунингдек, янги туғилган чақалоқларнинг ҳолати тўғрисидаги маълумотларни таққослашдан иборат эди.

Беморларни тадқиқотга киритилиш мезонлари куйидагилардан иборат бўлди:

- най-перитонеал, эндокрин, эркаклар бепуштлиги (аник патозооспермия бўлмаса) мавжуд бўлган аёллар ҳамда бепуштликнинг ноаник генези бўлган аёллар;

- ягона ҳомилалик.

Тадқиқотда куйидаги мезондаги аёллар киритилмади:

- кўп ҳомилалик

- аёллар жинсий аъзолари ривожланиш нуқсонлари;

- тухумдон онкологик касалликлари мавжуд аёллар;

- эндометриозга боғлиқ бепуштлик;

- комбинирлашган/қўшма генезли бепуштлик.

Иккинчи босқичда 112 нафар аёлнинг қонида молекуляр-генетик усул орқали ESR1 ва PGR генларининг полиморфизми аниқланиб, бу натижалар ҳомиладорлик ва туғруқ кечиши маълумотлари билан қиёсий равишда таҳлил қилинди. Улардан асосий гуруҳ ЭКУ дастурида қатнашган, барча текширувлардан ўтган ва тадқиқотда иштирок этиш учун ихтиёрий равишда розиликни имзолаган 82 нафар аёлдан иборат эди. Ушбу босқичда аёллар бепуштлик генезига қараб қуйидаги гуруҳларга бўлинди: I гуруҳ – най-перитонеал генезли бепуштлик мавжуд бўлган аёллар (n=22); II гуруҳ - эндокрин бепуштлиги мавжуд бўлган аёллар (n=24); III гуруҳ - эркаклар бепуштлиги мавжуд бўлган аёллар (n=23), IV гуруҳ - бепуштликнинг ноаниқ генези бўлган аёллар (n=13). Тадқиқотнинг назорат гуруҳи ҳомиладорликнинг физиологик ҳолати мавжуд бўлган 30 нафар аёлдан иборат эди.

Генотиплаш учун периферик қон намуналаридан ДНК (дезоксирибонуклеин кислотаси) ажратилган. Беморларда кўрсатилган локусларда генотиплашдан ўтказилди: ESR1 –351 A>G [XBaI] (rs2228480); PGR G>T [Val660Leu] (rs1042838).

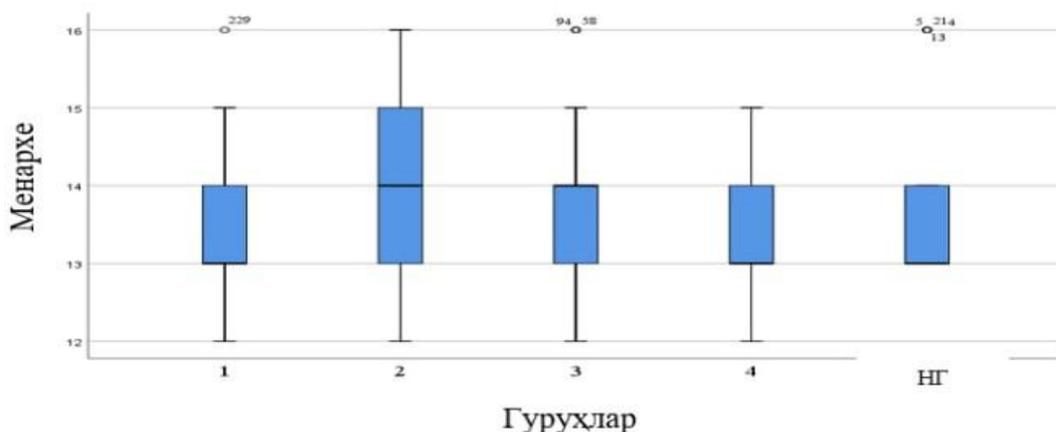
Тадқиқотнинг кейинги босқичида ROC таҳлили ва унинг самарадорлигини баҳолаш билан прогностик модельни яратиш ёрдамида ЭКУдан кейин ҳомиладорликни кўтара олмасликни башорат қилиш усули ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**ЭКУ натижасида ҳомиладорлик мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида ЭКУ натижасида ҳомиладорлик мавжуд аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ кечиши қиёсий равишда ўрганилган.

Асосий гуруҳдаги аёлларнинг ўртача ёши $31,50 \pm 0,35$ ёшни, назорат гуруҳида эса $26,57 \pm 0,96$ ёшни ташкил этди. Таҳлил шуни кўрсатдики, биринчи ва тўртинчи гуруҳлардаги беморларнинг ёши назорат гуруҳига нисбатан каттароқ ($\chi^2=188,6$; $p<0,001$). Энг кўп учрайдиган ҳолатлар ЭКУдан кейин 30 ёшдан 34 ёшгача бўлган аёллар бўлиб, бу 34,1% ни ташкил этди, энг кам учрайдиган ҳолатлар 24 ёшгача ва 40 ёшдан ошган аёллар бўлиб, уларнинг ҳар бирида 20 та ҳолат қайд этилган (муносиб равишда 8,5% ва 8,1%) ($\chi^2=52,03$; $p<0,001$).

Текширилаётган аёллар орасида эндокрин ва най-перитонеал бепуштлик мавжуд аёллар анамнезида соматик касалликларнинг частотаси юқори бўлганлиги аниқланди. Нафас олиш органлари касалликларининг энг юқори кўрсаткичлари (79,7%) бошқа гуруҳларга нисбатан най-перитонеал бепуштлиги мавжуд аёлларда кузатилган ($p=0,04$). Юрак-қон томир касалликлари эндокрин бепуштлиги мавжуд аёлларда (64,5%) бошқа гуруҳлар ($p=0,04$) ва назорат гуруҳлари ($p<0,001$) аёлларига қараганда кўп кузатилган. Най-перитонеал бепуштлик (66,7%) мавжуд аёлларда сийдик айириш тизими касалликлари эндокрин бепуштлик (30,3%) мавжуд аёлларга қараганда 2,2 баравар кўпроқ учради ($p<0,01$).

Тадқиқот гуруҳларида ҳайз кўриш функцияси бўйича маълумотлар таҳлили ўтказилди (1-расм).

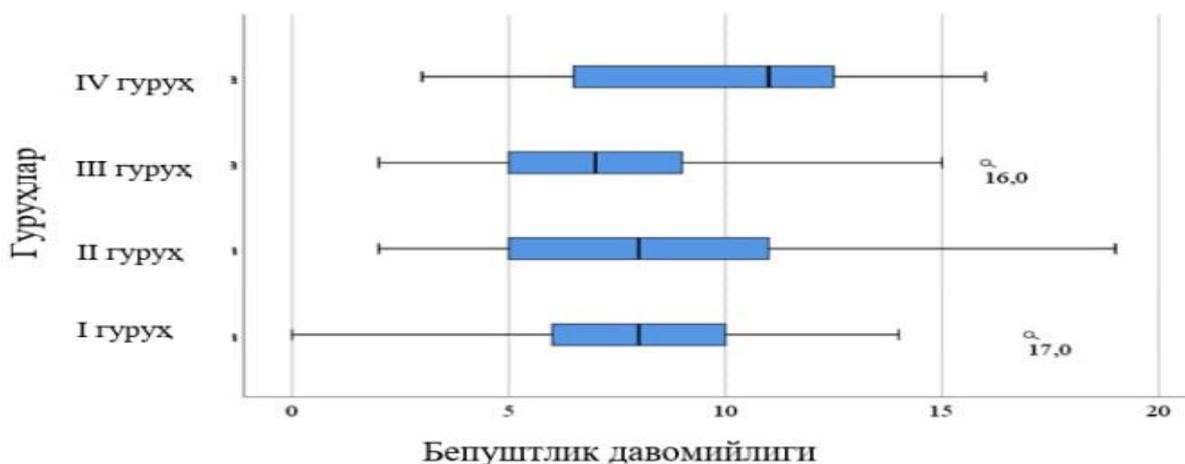


1-расм. Аёлларда ўртача менархе ($M \pm SD$) келиш вақти ($p < 0,05$).

Кўпинча менархе асосий гуруҳ аёлларида 13-14 ёшда қайд этилди, бу 203 ҳолатни (82,5%), камроқ - 15 ёшдан кейин, яъни 37 ҳолатда (15%) қайд этилди (1-расм). Кўпинча, ҳайз кўришнинг кеч бошланиши эндокрин бепуштлиги бўлган аёлларда кузатилган (18; 7,3%) ($p = 0,422$).

Аёлларнинг жинсий фаолиятини бошлаган ўртача ёши асосий гуруҳда $21,51 \pm 0,23$ ёш, назорат гуруҳида $20,2 \pm 0,34$ ёш бўлиб, гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар кузатилмаган ($p > 0,05$).

133 нафар (54%) аёл бирламчи бепуштлиқдан, 113 нафар (46%) аёл иккиламчи бепуштлиқдан шикоят қилган. Асосий гуруҳ аёлларида бепуштлиқнинг давомийлиги $7,89 \pm 0,27$ йилни ташкил этди, бунда минимал кўрсаткич 2 йилни, максимал 17 йилни ташкил этди (2-расм).



2-расм. ЭКУ мавжуд аёлларда бепуштлиқнинг ўртача ($M \pm SD$) давомийлиги ($p < 0,05$).

2-расмда келтирилган маълумотларнинг таҳлиliga кўра, ЭКУ муолажасига энг эрта эндокрин ва эркаклар бепуштлиги мавжуд аёллар мурожаат қилган. Анамнезида самарасиз ЭКУ амалиёти 6 та аёлда 1 тадан амалиёт, 1 та аёлда 2 та амалиёт ва 1 та аёлда 3 та амалиёт кузатилди.

ЭКУ мавжуд аёлларда гинекологик касалликлар учраши 1-жадвалда кўрсатилган.

Аёллар анамнезида гинекологик касалликларнинг учраши

Гинекологик анамнезнинг хусусиятлари	I гуруҳ НПГБ мавжуд аёллар (n=69)		II гуруҳ ЭнГБ мавжуд аёллар (n=76)		III гуруҳ ЭрГБ мавжуд аёллар (n=74)		IV гуруҳ НГБ мавжуд аёллар (n=27)		НГ (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Хайз циклининг бузилиши	22	31,9**	35	46,0**	5	6,8	2	7,4	2	6,7
Бачадон ортиқлари ўсмасимон ҳосилалари	23	33,3***	39	51,3***	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Бачадон миомаси	2	2,9*	8	10,5**	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Эндометрий ва эндоцервикс полипи	0	0,0	3	3,9*	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Анамнезида жинсий йўл билан юқадиган инфекция мавжудлиги	49	71,0***	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Кичик тос аъзолари яллиғланиш касалликлари	61	88,4***	0	0,0	1	1,4	1	3,7	1	3,3

Эслатма: *-гуруҳ кўрсаткичлари ва назорат гуруҳи кийматлари ўртасидаги фарк (*- $p<0,05$; **- $p<0,01$; ***- $p<0,001$).

Гинекологик касалликлар НПГБ ва ЭБ мавжуд гуруҳидаги аёллар анамнезида кўпроқ кузатилган. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, кичик тос аъзолари яллиғланиш касалликлари кўпинча НПГБ бўлган гуруҳда кузатилиб, 88,4% ни ташкил этган. ЭБ бўлган аёллар гуруҳида эса бачадон ортиқлари ўсмасимон ҳосилалари (51,3%), хайз циклининг бузилиши (46%) устунлик қилган. Бу яна бир бор гинекологик патологиянинг ЭКУ бўлган аёлларда бепуштликнинг ривожланишига таъсирини тасдиқлайди. Гинекологик касалликлар бўйича жарроҳлик аралашувлар асосий гуруҳидаги аёлларда кўпроқ учраган ($p<0,001$).

Асосий гуруҳидаги аёллар асоратланган акушерлик анамнезига эга. Асосий гуруҳидаги аёллар ўртасида ўз-ўзидан ҳомила тушиш 49 (19,9%) ҳолатда ва назорат гуруҳида 4 ҳолатда (13,3%) содир бўлган. Асосий гуруҳидаги 29 нафар аёл (11,8%) анамнезида 1 мартадан, 13 нафарида (5,3%) 2 мартадан, 7 нафарида (2,8%) эса 3 мартадан ҳомила тушиши кузатилган. Назорат гуруҳидаги 4 та аёлда (6,7%) фақат 1 мартадан ҳомила тушиши кузатилган. Ривожланмаган ҳомиладорлик ҳам асосий гуруҳидаги 21 та аёлда (8,5%) 1 ҳолатда, 8 та аёлда (3,3%) - 2 тадан, 4 та аёлда (1,6%) - 3 тадан ва битта аёлда (0,4%) 4 та ҳолатдан кузатилган.

Ушбу ҳомиладорликнинг кечиши ўрганилганда, касалхонада даволанишни талаб қиладиган ҳомиладорлар қусиши асосий гуруҳидаги 82 (33,3%) аёлда, назорат гуруҳидаги 3 (10%) аёлда кузатилди ($p=0,033$).

ЭКУдан кейин ҳомиладор аёлларда энг кўп асорат сифатида ҳомила тушиш хавфи кузатилди, бунда НПГБ мавжуд ҳомиладор аёлларда бу асорат 40 та аёлда (58%), эркак генезли бепуштлик мавжуд 13 та аёлларда (17,6%),

бепуштликнинг ноаниқ генези мавжуд 5 та аёлларда (18,5%), назорат гуруҳида эса 8 (26,7%) аёлда кузатилган ($\chi^2=52$; $p<0,001$). Эндокрин бепуштлиги мавжуд ҳомиладор аёлларда эрта ҳомила тушиш хавфи барча 76 аёлда қайд этилган (100%).

Кечки ҳомила тушиш хавфи тадқиқот гуруҳларида мос равишда 10 (14,5%), 35 (46,1%), 6 (8,1%), 2 (7,4%) аёлларда қайд этилган, назорат гуруҳига (6,7%) нисбатан гуруҳларга мос равишда 2,2; 6,9; 1,5 ва 1,2 марта кўп учради ($p=0,041$). Кечки ҳомила тушиш хавфининг рецидиви фақат НППБ билан касалланган 8 (11,6%) ва эндокрин бепуштлиги бўлган 31 (40,8%) аёлларда кузатилган.

Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида ЭКУ дан кейин 246 та аёлдан 219 (89%) аёл ҳомиладорлигича қолди, қолган 27 (11%) аёлларда ҳомиладорлик йўқолиши кузатилди. Шундай қилиб, НППБ мавжуд гуруҳда 5 (7,2%) аёлда, эндокрин бепуштлик мавжуд гуруҳда - 11 (14,5%) аёлда, эркақлар бепуштлиги мавжуд гуруҳда - 5 (6,8%) аёлларда, НГБ мавжуд гуруҳда - 6 (22,2%) аёлларда ҳомиладорлик йўқотишлари содир бўлди. Ҳомиладорликнинг I ва II триместрларида репродуктив йўқотишларнинг энг юқори даражаси НГБ мавжуд аёллар гуруҳида қайд этилган.

Юқоридагилардан хулоса шуки, ЭГБ мавжуд 26,1% аёлларнинг 14,5% ва НГБ мавжуд 14,3% аёлларнинг 4,8% ида муддатдан олдин туғруқ, унинг хавф белгиларисиз кузатилди (2-жадвал).

Кўриниб турибдики, ушбу тоифадаги аёллар муддатдан олдин туғруқ ривожланиши учун хавф гуруҳи сифатида кўрилиши керак ва ҳомиладорликнинг 20 ҳафтасидан кейин динамикада цервикометрияни ўтказиш керак.

22-27 ҳафтада муддатдан олдин туғруқ фақат эндокрин бепуштлик (7,7%) ва НППБ (1,6%) бўлган аёллар гуруҳида кузатилди. 28-33 ҳафтада муддатдан олдинги туғруқ эркақлар бепуштлиги бўлган гуруҳда кўпроқ (11,6%) кузатилди. НППБ бўлган гуруҳда муддатдан олдин туғруқ (6,3%) эндокрин бепуштлиги мавжуд гуруҳга қараганда 2,8 баравар кам учради.

Туғруқ усуллари таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЭКУдан кейин аёллар кесар кесиш билан туғдирилган ($n=208$), бу кўрсаткичлар 12 та ҳомиладор аёлда (5,8%) НЖЙБК, 19 (9,1%) ҳолатда ҳомила ҳолати ноаниқ ҳолати, она-йўлдош-ҳомила қон айланишининг бузилиши - 25 (12%), даволаш мумкин бўлмаган оғир преэклампсия 14 та (6,7%) аёлларда ва туғруқ индукцияси самарасизлиги - 18 (8,7%) та аёлда кузатилди. Бошқа ҳолларда, 120 нафар (57,7%) аёлнинг табиий туғруқ йўллари орқали туғишдан қатъиян рад этиши туфайли жарроҳлик йўли билан туғиш амалга оширилди, улар буни узоқ муддатли бепуштлик ва соғлом фарзанд кўриш истаги билан изоҳладилар. Табиий туғруқ йўллари орқали фақат 8 та (3,7%) аёлда антенатал ҳомила ўлими ва 3 та (1,4%) аёлда муддатдан олдинги туғруқ бошланганлиги сабабли амалга оширилди ($p<0,001$).

**ЭКУ дан кейин ҳомиладор аёлларда бепуштлиқ генезига қараб
ҳомиладорлик кечишининг хусусиятлари.**

Акушерлик асоратлар	I гуруҳ НПГБ мавжуд аёллар (n=69)		II гуруҳ ЭнГБ мавжуд аёллар (n=76)		III гуруҳ ЭрГБ мавжуд аёллар (n=74)		IV гуруҳ НГБ мавжуд аёллар (n=27)		НГ (n=30)	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Муддатдан олдин туғруқ хавфи	15	23,4**	29	44,6**	6	8,7 ^{▲▲}	1	4,8 ^{▲▲}	3	10 ^{▲▲}
Муддатдан олдин туғруқ (жами)	12	18,8 [▲]	24	36,9	18	26,1	3	14,3 [▲]	-	-
22-27 ҳафта	1	1,6	5	7,7	-	-	-	-	-	-
28-33 ҳафта	3	4,7 [▲]	6	9,2	8	11,6 [▲]	1	4,8 ^{▲▲}	-	-
34-37 ҳафта	8	12,5	13	20	10	14,5	2	9,5	-	-
Гипертензив бузилишлар	7	10,9 [▲]	18	27,7**	16	23,2 [▲]	3	14,3* [▲]	3	10 ^{▲▲}
Ҳомиланинг ноаниқ ҳолати	1	1,6	10	15,4	5	7,2	3	14,3	-	-
Она-ҳомила-йўлдош қон айланишининг бузилиши	6	9,4* [▲]	26	40**	14	20,3 [▲]	4	19**	2	6,7 ^{▲▲}
ХРОҚС	-	-	11	16,9	2	2,9	2	9,5	-	-
Қоғоноқ пардасинининг йиртилиши	17	26,6** ^{▲▲}	6	9,2	7	10,1	1	4,8* [▲]	7	23,3
НЖЙБК	1	1,6 ^{▲▲}	8	12,3	4	5,8 [▲]	3	14,3	1	3,3

Эслатма: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли фарқ (* - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$); [▲] - эндокрин бепуштлиқ бўлган гуруҳ кўрсаткичларидан сезиларли фарқ ([▲] - $p < 0,01$; ^{▲▲} - $p < 0,001$).

Биз бепуштлиқ генезига қараб, ЭКУдан кейин ҳомиладор аёлларда репродуктив йўқотишларнинг қиёсий таҳлилини ўтказдик (3-жадвал). Энг юқори репродуктив йўқотишлар эндокрин бепуштлиқ (22,4%) ва НГБ (25,9%) мавжуд ЭКУдан кейин ҳомиладор аёллар гуруҳларида, ҳомиладорликнинг I ва II триместрларида кўпроқ содир бўлганлиги аниқланди. Энг кам репродуктив йўқотишлар НПГБ (11,6%) ва эркаклар бепуштлиги (12,3%) бўлган гуруҳларда кузатилди ($\chi^2=12,2$; $p=0,016$).

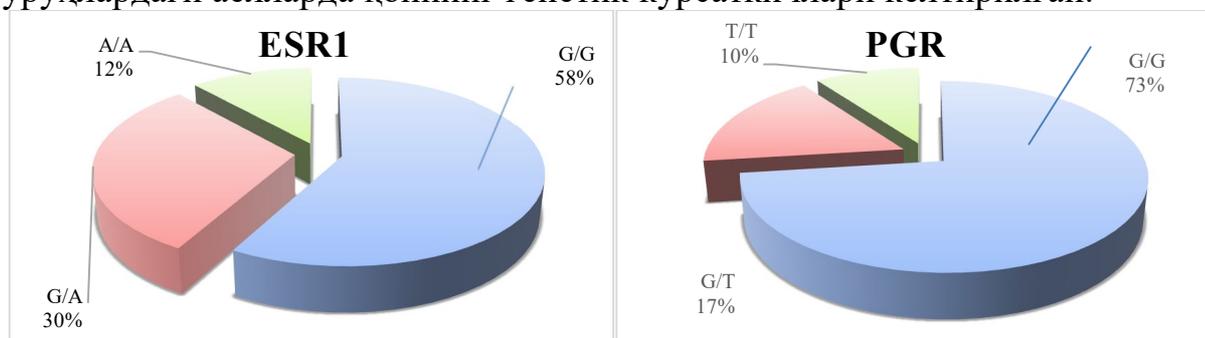
ЭКУдан сўнг аёллар томонидан жами 219 та бола туғилган, улардан 163 таси (74,4%) етилган, 56 таси (25,6%) етилмаган ҳолатда туғилган чақалоқлардир. Назорат гуруҳида барча болалар етилган ҳолатда туғилди. ЭКУдан сўнг 8 (3,7%) та ҳомиладор аёлларда 28 ҳафтагача иккита ҳомиланинг ва 28-37 ҳафтада 4 та ҳомиланинг антенатал ўлими кузатилди. Икки ҳомила тўлиқ муддатли ҳомиладорлик пайтида антенатал ўлими кузатилди (0,9%). Назорат гуруҳида бундай ҳолатлар кузатилмади ($p=0,003$). НПГБ, эркаклар бепуштлиги ва НГБ бўлган аёллар гуруҳларида янги туғилган чақалоқларнинг тана вазни ва бўйи узунлиги сезиларли даражада фарқ қилмади ($p=0,049$).

ЭКУ дан кейин ҳомиладор аёлларда бепуштлиқ генезига қараб репродуктив йўқотишлар тузилишининг хусусиятлари.

Репродуктив йўқотишлар	I гуруҳ НПГБ мавжуд аёллар (n=69)		II гуруҳ ЭнГБ мавжуд аёллар (n=76)		III гуруҳ ЭрГБ мавжуд аёллар (n=74)		IV гуруҳ НГБ мавжуд аёллар (n=27)		Жами (n=246)	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Ўз-ўзидан ҳомила тушиши	2	2,9	6	7,9	2	2,7	3	11,1	13	5,3
Ривожланмаган ҳомиладорлик	2	2,9	6	7,9	3	4,1	3	11,1	14	5,7
Бачадондан ташқари ҳомиладорлик	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	0,4
Антенатал ҳомила ўлими	2	2,9	3	3,9	3	4,1	-	-	8	3,3
Эрта неонатал ўлим	1	1,5	2	2,6	1	1,4	1	3,7	5	2,0
Жами	8	11,6	17	22,4	9	12,3	7	25,9	41	16,7

Ҳолбуки, эндокрин омил бепуштлиқ билан аёллар гуруҳида бошқа гуруҳлар ва назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан фарқ кузатилган ($p < 0,05$).

Диссертациянинг “ЭКУ дан сўнг ҳомиладорлик асоратлари ривожланишининг генетик жиҳатлари” тўртинчи бобида барча гуруҳлардаги аёлларда қоннинг генетик кўрсаткичлари келтирилган.



3-расм. Аёлларда ESR1 ва PGR генлари полиморфизмларининг учраши (n=112).

ЭКУ мавжуд 27 та (32,9%) аёлда ESR1 ген полиморфизмининг (G/A) гетерозигот вариантлари аниқланган. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич 7 нафар аёлда (23,3%) аниқланган. Бу кўрсаткичлар ҳам статистик аҳамиятга эга эди ($\chi^2=17,2$; $p=0,028$).

ESR1 генининг мутант A/A генотиби асосий гуруҳ аёлларида назорат гуруҳига қараганда анча кенг тарқалган. Бунда, асосий гуруҳдаги 11 (13,4%) та аёлда мутант аллел А гомозигот вариантда (A/A) учради ва назорат гуруҳи аёлларига нисбатан 2 баробар кўп бўлган натижани қайд этди ($p=0,002$). Эркақлар бепуштлиги бўлган аёллар гуруҳида мутант A/A генотипининг юқори миқдориде кузатилган (17,4%), бу назорат гуруҳига қараганда 2,6 баравар кўп натижани қайд этди ($p < 0,05$). Худди шундай A/A мутант генотипининг эндокрин бепуштлиги бўлган аёлларда (16,7%) аниқланди, бу

назорат кўрсаткичларидан 2,5 баравар юқори эди. Най-перитонеал бепуштлиги бўлган аёллар гуруҳида мутант А/А генотиби назорат гуруҳи билан деярли бир хил натижани қайд этди ($p < 0,01$).

Эндокрин бепуштлиги бўлган аёлларда PGR генининг Т/Т гомозигот генотипининг ушанини ўрганиш унинг энг юқори кўрсаткичларини кўрсатди, бу 4,2% ни ташкил этди. Най-перитонеал гуруҳида бу кўрсаткич 2 баравар паст эди (2,1%).

ESR1 генининг турли хил ген полиморфизми (G/G, G/A) бўлган ЭКУ мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг биринчи ярмида ҳомила тўхтатилиши хавфи ва репродуктив йўқотишлар частотасини таҳлил қилганда, статистик жиҳатдан муҳим фарқлар йўқ ($p = 0,854$), лекин G/G генотиби назорат гуруҳидаги аёлларга кўпроқ (3,2 марта) қайд этилди ($p = 0,02$).

Маълумотларни таҳлил қилиб, ESR1 ген полиморфизми ва ривожланмаган ҳомиладорлик ўртасидаги муҳим алоқани кўриш мумкин ($p < 0,001$). Ривожланмаган ҳомиладорликнинг ривожланиш хавфи асосий гуруҳ аёлларида организмда А/А гомозигот генотиби мавжудлиги билан 12 баравар ошди. Таққосланган хусусиятлар ўртасида нисбатан кучли боғлиқлик мавжуд ($V = 0,567$).

Тадқиқот кузатуви давомида аёлларда ESR1 ген гомозигот генотиби А/А мавжудлиги ва най-перитонеал бепуштлиги билан ЭКУдан кейин ривожланмаган ҳомиладорлик кузатилиши ўртасидаги статистик боғлиқликни кўриш мумкин ($\chi^2 = 10,5$; $p = 0,005$). Най-перитонеал бепуштлиги билан ЭКУдан кейин аёлларда ривожланмаган ҳомиладорлик хавфи 19 баравар юқорилиги (CI95%: 2,82-128,01) кузатилди.

Эркак бепуштлиги генези мавжуд ЭКУ дан кейин аёлларда ҳомиладорликнинг биринчи ярмида акушерлик асоратларининг частотаси, ESR1 генининг полиморфизмига қараб, мутант аллел А нинг мавжудлиги билан статистик жиҳатдан аҳамиятли алоқалар қуйидагиларда кузатилди: ривожланмаётган ҳомиладорлик ($\chi^2 = 16,4$; $p < 0,001$; RR=2,8; CI95%: 1,88-78,2) ва ҳомила тушиш хавфи ($\chi^2 = 7,5$; $p = 0,023$; OR=10,0; CI95%: 3,19-95,1).

Кейинги этапда текширилган аёлларда PGR аллеллари ва генотипларига қараб, ушбу ҳомиладорликнинг акушерлик асоратларининг тарқалиши таҳлили ўтказилди. Ҳомила тушиш хавфи ($\chi^2 = 19,6$; $p < 0,001$, RR=2,32; 95%CI: 1,73-3,12), бошланаётган ҳомила тушиши ($\chi^2 = 18,7$; $p < 0,001$; OR=14; RR=4,6; 95%CI: 1,5-14,4), шунингдек, ҳомила тушиши ($\chi^2 = 9,14$; $p = 0,01$; OR=12,7; RR =5,8; 95%CI: 1,4-14,8) ва ривожланмаган ҳомиладорлик ($\chi^2 = 6,5$; $p = 0,039$; OR=26,9; RR=2,9; 95%CI:0,9-9,8) кўрсаткичлари мутант Т/Т генотипининг мавжудлигида кузатилиб, бу генотипга эга бўлмаган аёллар билан солиштирилганда статистик фарқ аниқланди ($p < 0,05$).

PGR генининг мутант Т аллели гомозигот ва гетерозигот шакллар шаклида мавжудлигига қараб, эндокрин бепуштлиги мавжуд ЭКУ кейин аёлларда ўз-ўзидан ҳомила тушиши хавфи, бошланаётган ҳомила тушиши хавфи ва ҳомиладорликнинг тўхташи кўрсаткичлари билан статистик жиҳатдан аҳамият мавжудлиги аниқланди ($p < 0,05$).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз аёлларда ESR1 ва PGR аллеллари ва генотипларига қараб ушбу ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида акушерлик асоратлари частотасини таҳлил қилдик. Бунда, 31 та (54,4%) аёлда турли даражадаги она-йўлдош-ҳомила қон оқимининг бузилиши ($\chi^2=16,8$; $p<0,001$; OR=13), 12 (21,1%) та аёлларда ХРОҚС ($\chi^2=9,1$; $p=0,011$; OR=4), 13 (22,8%) та аёлларда гипертензив бузилишлар ($\chi^2=30,1$; $p<0,001$), 8 (14%) та аёлларда ҳомила ноаниқ ҳолати ($\chi^2=14,1$; $p=0,001$), 5 (8,7%) та аёлларда антенатал ҳомила ўлими ($\chi^2=12,9$; $p=0,002$) кузатилди. Бу асоратларнинг барчаси статистик аҳамиятга эга эди ($p<0,05$).

Ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида ЭКУдан сўнг аёлларда акушерлик асоратлари частотасини PGR генининг полиморфизмига қараб таҳлил қилганда, 16 (28,1%) та аёлда ҳомиладорлик тўхташи хавфи ($\chi^2=18,4$; $p<0,001$, OR=3,3; CI95%: 1,21-65,2), 9 (15,8%) та аёлда НЖЙБК ($\chi^2=12,7$; $p=0,002$, OR=9,5; CI95%: 3,4-92,2), 19 (33,3%) та аёлда муддатдан олдинги туғруқ ($\chi^2=11,1$; $p=0,004$, OR=2,9; CI95%: 1,68-56,9) кузатилди. Бу асоратларнинг барчаси статистик аҳамиятга эга эди ($p<0,05$).

Най-перитонеал генезли бепуштлик мавжуд ЭКУ дан кейин аёлларда ҳомиладорликнинг иккинчи ярмидаги акушерлик асоратларини таҳлил қилиш ҳомиладорликнинг 29-32 хафталигида 3 (16,7%) та аёлда муддатдан олдинги туғруқ кузатилганлигини аниқлади ($\chi^2=13,2$; $p=0,001$). Най-перитонеал генезли бепуштлик мавжуд ЭКУ дан кейин аёлларда ҳомиладорлик тўхташи хавфи ривожланиш эҳтимоли 13 барабар юқори (95% CI: 0,98-172,9), фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эди ($p=0,025$). Таққосланган хусусиятлар ўртасида нисбатан кучли боғлиқлик мавжуд эди ($V=0,491$).

Диссертациянинг **“ЭКУ дан кейин ҳомиладорликни кўтара олмасликни башоратлаш ва профилактика усулини ишлаб чиқиш”** бешинчи бобда аниқланган хавф омиллари асосида ЭКУдан кейин ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни кўтара олмаслик башорат қилиш усулини ишлаб чиқиш келтирилган. Бинар логистик регрессия усулидан фойдаланиб, прогностик модел (1) ишлаб чиқилди, унинг тенгламаси қуйида келтирилган:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 0,87 * X_{ESR1} + 2,47 * X_{PGR} + 0,05 * X_{БД} + 0,71 * X_{СЭКУ} + 0,08 * X_{Е} + 0,71 * X_{ААА} - 0,58 * X_{РХМ} + 6,14 * X_{АСА} + 2,16 * X_{АГА} + 2,22 * X_{БС} - 14,986 \quad (1)$$

бунда P – ЭКУ дан кейин аёлларда репродуктив йўқотишлар кузатилиш эҳтимоли (бирликда), X_{ESR1} - ESR1 генининг мутаген А/А генотиби (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд), X_{PGR} - PGR генининг мутаген Т/Т генотиби (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд), $X_{БД}$ – бепуштлик давомийлиги, тўлиқ йил, $X_{СЭКУ}$ – анамнезида самарасиз ЭКУ мавжудлиги (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд), $X_{Е}$ – аёл ёши, тўлиқ йил, $X_{ААА}$ – асоратланган акушерлик анамнези (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд), $X_{РХМ}$ – анамнезида ривожланмаган ҳомиладорликнинг мавжудлиги (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд); $X_{АСА}$ – асоратланган соматик анамнези (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд), $X_{АГА}$ – асоратланган гинекологик анамнези (0 – мавжуд эмас, 1 – мавжуд), $X_{БС}$ – бепуштлик сабаби (НПГБ -1, ЭндБ -2, ЭркБ-1, НГБ-2).

Регрессия коэффициентларининг олинган қийматларига асосланиб, ESR1 генининг мутаген генотиби А/А мавжудлиги, PGR генининг мутаген генотиби Т/Т мавжудлиги, бепуштликнинг давомийлиги, анамнезда муваффақиятсиз ЭКУ мавжудлиги, беморларнинг ёши, асоратланган акушерлик анамнезининг мавжудлиги, асоратланган соматик анамнезининг мавжудлиги, асоратланган гинекологик анамнезининг мавжудлиги, бепуштлик сабаблари (НПГБ, ЭндБ, ЭркБ, НГБ) каби омиллар билан бевосита боғлиқлик қайд этилди.

Р функциясининг чегара қиймати 0,5 га тенг эди. Шунга кўра, Р қийматлари 0,5 дан юқори бўлса, ЭКУдан кейин аёлларда репродуктив йўқотишларни ривожланиш эҳтимоли юқори деб ҳисобланади ва 0,5 дан кам бўлган қийматлар билан ЭКУдан кейин аёлларда репродуктив йўқотишларни ривожланиш эҳтимоли паст деб ҳисобланади. Танланган чегара қийматида прогностик усулнинг сезгирлиги 89,1%, махсуслиги 80,6% га эга бўлди. Ташхисот самарадорлиги 85,4% ни ташкил этди.

Кузатиладиган ҳомиладорлик асоратлари ва унинг салбий оқибатларини бартараф этиш учун ESR ҳамда PGR генларининг экспрессиясига тасир қилувчи юқорида келтириб ўтилган омилларни ҳисобга олган ҳолда хавф гуруҳларини аниқлаш ва профилактика чорағтадбирларини амалга ошириш зарур. ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорликнинг салбий оқибатларини олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бўйича бир қатор тадқиқотларга қарамай, уларнинг частотаси пасайиш тенденциясига эга бўлмаётганлиги кузатилмоқда. Тадқиқот натижаларидан келиб чиққан ҳолда, ЭКУдан сўнг аёлларда юзага келиши мумкин бўлган акушерлик ва перинатал асоратларни профилактикаси учун босқичли ҳомиладорларни олиб бориш алгоритмини яратдик.

ЭКУ билан ҳомиладор аёлларни олиб бориш алгоритми бир неча босқичлардан иборат бўлди (4-расм). Биринчи босқичда бепуштликнинг сабаблари ва ЭКУ мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг салбий оқибатларини келтириб чиқарадиган хавф омиллари аниқланди. Иккинчи босқичи ESR ҳамда PGR генларнинг мутаген генотиплари ташувчанлигини аниқлашдан иборат молекуляр-генетик тадқиқотни ўз ичига олди.

Қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, ҳомиладор аёлларни ЭКУдан кейин олиб бориш учун тавсия этилган алгоритмдан фойдаланиш акушерлик асоратларини 2,4 баробарга ва перинатал асоратларни 3,1 баробарга ишончли даражада камайишига имкон берди.

Ушбу усул перинатал асоратлар ва ҳомилани йўқотишни олдини олишга, йўлдошнинг самарали фаолиятига олиб келди, шунингдек, муддатдан олдинги туғруқ (3 баробарга), ҳомила тушиши (2,8 баробарга), йўлдош етишмовчилиги (1,7 баробарга), презеклампсия (3 баробарга) каби акушерлик асоратларининг ва ҳомила асфиксияси (23,6%га), ҳомила гипотрофияси (21,4%га) каби перинатал асоратларининг камайишига олиб келди.

ЭКУ мавжуд аёлларни олиб бориш алгоритми



4-расм. ЭКУ мавжуд аёлларни олиб бориш алгоритми.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ЭКУ амалиётига тайёрлашдан олдин ESR ҳамда PGR генларининг мутаген генотипларини аниқлаш, ҳомиладорликнинг асоратли ривожланишига таъсир қиладиган хавф омилларини эрта бартараф этиш, ҳомиладорликдан олдин ва кейин соматик патологияларнинг ремиссиясини янада кучайтириш ҳомиладорликнинг ижобий кечиши ва оқибатларига сабаб бўлади.

ХУЛОСАЛАР

1. ЭКУ мавжуд 16,7% аёлларда ($\chi^2=20,75$; $p<0,001$) репродуктив йўқотишлар кузатилган: най-перитонеал бепуштлиги бўлган аёлларда 3,3% ($\chi^2=12,2$; $p=0,016$), эндокрин бепуштлигида - 6,9% ($\chi^2=9,89$; $p=0,002$), эркак бепуштлигида - 3,7% ($\chi^2=4,6$; $p=0,032$) ва ноаник бепуштликда - 2,8% ($\chi^2=7,4$; $p=0,006$) ни ташкил этди. ЭКУдан кейин аёлларда ҳомиладорликнинг салбий оқибатларига олиб келадиган хавф омиллари қуйидагилардир: аёл ёши ($OR=2,03$), бепуштлик сабаби ($OR=9,2$); анамнезида бепуштлик давомийлиги 5 йилдан ортиқ ($OR=1,1$), анамнезида асоратланган акшерлик, гинекологик ва соматик анамнезининг мавжудлиги ($OR=6,5$) ва ривожланмаган ҳомиладорлик ($OR=1,1$).

2. ЭКУ мавжуд ўзбек популяцияли аёлларида ESR1 генининг мутант A/A генотипининг учраши 2 баравар юқорилиги аникланди ($\chi^2=106,9$; $p<0,001$). Бепуштликнинг эндокрин генезида – 2,5 баробарга ($\chi^2=7,203$; $p=0,032$), эркаklar бепуштлик генезида 2,6 баробарга ($\chi^2=5,826$; $p=0,062$), бепуштликнинг ноаниқ генезида 2,3 баробарга кўп ($\chi^2=5,583$; $p=0,047$) учради;

PGR генининг T/T мутант генотиби ЭКУ мавжуд аёлларда 1,8 баробар кўп учради ($p<0,05$). PGR генининг T/T генотиби энг юқори кўрсаткичи эндокрин бепуштлигида кузатилди ва назорат гуруҳига нисбатан 2,5 баравар юқори ($p<0,01$).

3. ЭКУ мавжуд аёлларда ESR1 генининг A/A генотипининг мавжудлиги ривожланмаган ҳомиладорликнинг ($\chi^2=16,3$; $p<0,001$; OR=44; RR=12), гипертензив бузилишларни ($\chi^2=30,1$; $p<0,001$; RR=1,8), она йулдош хоилага кон аланишини бузилишининг ($\chi^2=16,8$; $p<0,001$; RR=13), хоилага ноаниқ ҳолатининг ($\chi^2=14,1$; $p<0,001$; RR=3,7) эҳтимоли ва хавфини оширади;

ЭКУ мавжуд аёлларда PGR генининг T/T генотипининг мавжудлиги хоилага тушишини ($\chi^2=9,14$; $p=0,01$; OR=12,7), ривожланмаган ҳомиладорлик ($\chi^2=6,5$; $p=0,039$; OR=26,9), НЖЙБК ($\chi^2=12,7$; $p=0,002$; OR=9,5), муддатдан олдинги туғруқнинг ($\chi^2=11,1$; $p=0,004$; OR=2,9) ривожланиш эҳтимоли ва хавфини оширади.

4. ЭКУдан кейинги ҳомиладорликнинг салбий оқибатларини башорат қилувчи ва ҳомиладорлик даврида репродуктив йўқотишларга олиб келадиган омилар ESR1 генининг A/A генотиби мавжудлиги, PGR генининг T/T генотиби мавжудлиги, бепуштликнинг давомийлиги, анамнезида муваффақиятсиз ЭКУ амалиёти, аёллар ёши, асоратланган акушерлик, гинекологик ва соматик анамнези мавжудлиги, бепуштлик сабаблари бўлиб, бу кўрсаткичлар ҳомиладорлик кечишини ва натижаларини башорат қилиш шкаласига киритилган ($p<0,05$). Прогностик моделнинг сезгирлиги 89,1%, махсуслиги - 80,6%, диагностик самарадорлиги - 85,4%.

5. ЭКУ мавжуд ҳомиладор аёлларни комплекс предгравидар тайёргарлик ва патогенетик профилактика билан динамикада кузатув олиб бориш ҳомиладорлик ва туғруқ асоратларини камайишига ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$), муддатдан олдин туғруқнинг 3 баробарга ($\chi^2=8,52$; $p<0,02$) ва перинатал йўқотишларнинг 3,3 баробарга камайишига олиб келди ($\chi^2=12,69$; $p<0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МИРЗАЕВА ДИЛФУЗА БОТИРЖОНОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОФИЛАКТИКИ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ
ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ– 2024 год

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №V2018.2.PhD/Tib614.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.akusherstvo.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу www.ziyonet.uz.

Научный руководитель:	Саиджалилова Дилноза Джавдатовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Зуфарова Шахноза Алимджановна доктор медицинских наук, профессор Гафурова Феруза Ахраровна доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка (Адрес: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбека, дом 132а. Тел./факс: (371) 263-47-50, (371)263-84-83, e-mail: info@uzaig.uz, веб-сайт: www.akusherstvo.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована за №__). (Адрес: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбека, дом 132а. Тел./факс: (371) 263-47-50, (371)263-84-83, e-mail: info@uzaig.uz и www.akusherstvo.uz).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2024 года).

Н.С. Надирханова
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук

М.М. Файзырахманова
Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней,
кандидат биологических наук

М.М. Асатова
Председатель Научного семинара при
Научном совете по присуждению
учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Бесплодие женщин в мире является актуальной проблемой во всех странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек в мире, что свидетельствует о настоятельной необходимости расширения доступа всех нуждающихся к высококачественным методам лечения бесплодия...»¹. Использование метода экстракорпорального оплодотворения предоставляет возможность реализовать функцию деторождения при таких формах женского бесплодия, которые раньше считались абсолютно бесперспективными для лечения, например, при отсутствии или полной непроходимости маточных труб на фоне их анатомических изменений. Повышение результативности существующих методов лечения бесплодия, в том числе методов ВРТ, и разработка новых методов не возможны без изучения механизмов симбиотических взаимоотношений эмбриона и материнского организма. Наличие отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза у пациенток поставил перед нами задачу поиска новых методов подхода к диагностике причин невынашивания после ЭКО и выбору эффективного метода подготовки органов репродуктивной системы к очередной программе ЭКО, и данное направление является одной из актуальных проблем современной медицины.

В мире проводится ряд научных исследований по оптимизации диагностических особенностей рецептивности органов репродуктивной системы, которые приводит к ограничению положительного успеха беременности в результате ЭКО. В связи с этим изучение результатов беременности и родов после экстракорпорального оплодотворения, течение и ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения, молекулярно-диагностических методов позволяет выявить не только гены наследственных заболеваний, но и гены предрасположенности к тому или иному сочетанному (мультифакториальному) заболеванию. Изучение аллельного полиморфизма генов, отвечающие за благоприятное течение беременности является перспективным направлением для выявления генотипов предрасположенности к невынашиванию.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе создание благоприятных условий для эффективной медицинской помощи беременным, ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений. В связи с этим, в соответствии с приоритетными направлениями развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в повышении уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, решаются такие задачи, как «...совершенствование системы высокотехнической медицинской помощи

¹ WHO. Global report. Overview. Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021. / 3 April 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>

женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, детям...»². Исходя из этих задач, целесообразным является исследование по оптимизации диагностических и лечебных возможностей с целью снижения акушерских и перинатальных осложнений при беременности после ЭКО.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, поставленных в Указами Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системе здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 годах», ПК-3071 от 20 июня 2017 года «Дальнейшее развитие о мерах специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», ПК-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям» и другие нормативно-правовые документы связанные с этой деятельностью.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование проведено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Шведские исследователи установили, что более низкие уровни РЭ α и РЭ β (наряду с рецепторами прогестерона) в плаценте являются факторами, способствующими развитию осложнений беременности в виде задержки внутриутробного роста и развития плода (Rod A., 2020). По некоторым данным в плацентах, полученных при преждевременных родах, обусловленных гестационной артериальной гипертензией, экспрессия РЭ α была выше по сравнению с плацентами от женщин, родивших в срок при физиологическом течении беременности (Fuji S, 2023). В плацентах, полученных от беременных с преэклампсией, также отмечено значительное повышение экспрессии РЭ α /РЭ β (Курбанов Б.Б., 2021) по сравнению с плацентами от женщин с нормальной беременностью. Российские исследователи выявили повышение экспрессии РЭ в железах эндометрия и децидуальной ткани при замершей беременности ранних сроков (Айзикович И.В., 2021). Получены результаты, свидетельствующие о связи снижения экспрессии белков РЭ β в клетках трофобласта, плаценты при синдроме задержки внутриутробного развития плода (Лысенко Е.А., 2020). Имеются лишь единичные публикации, посвященные содержанию РЭ и развитию инфекционного процесса. Так, например, обнаружены свидетельства того, что реактивация вируса простого герпеса, стимулируемая 17- β эстрадиолом, зависит от РЭ (Понамаренко К.Ю., 2017).

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

Следует отметить, что в ряде исследований установлено увеличение уровня экспрессии рецепторов прогестерона (при сниженной экспрессии ESR1 и повышенной экспрессии ESR2) в преэкламптических плацентах (Mou J., 2022). В ранее проведенных исследованиях выявлена ассоциация гена PGR, с развитием преэклампсии (аллель Т повышает риск развития преэклампсии), с идиопатическим невынашиванием беременности (аллель Т является рисковым), развитием рака эндометрия (Paramitsou T., 2021). В то же время имеются исследования, свидетельствующие о связи аллеля Т гена PGR с поздним менархе и более коротким менструальным циклом, и работы, в которых не выявлены ассоциации с развитием эндометриоза, рака молочной железы (Zhao L., 2018).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по оценке исходов беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), факторов риска акушерских и перинатальных осложнений у беременных после экстракорпорального оплодотворения (Ф.М. Аюпова, 2018; Д.Д. Саиджалилова, 2018; А.А. Караманян 2018), однако для снижения акушерских и перинатальных осложнений при беременности после ЭКО возможности диагностики и лечения не оптимизированы.

Вышеизложенное требует необходимости проведения исследований, направленных на определение роли полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона в механизме развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных после ЭКО и разработки метода прогнозирования исходов беременности.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Работа выполнена в рамках прикладного гранта ПЗ-20170923142 «Разработка метода дифференцированной терапии и профилактики осложнений беременности при вспомогательных репродуктивных технологиях, в зависимости от генеза бесплодия» Республики Узбекистан (2018-2022 гг.).

Целью исследования является определение роли полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона в механизме развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин после ЭКО, для разработки метода прогнозирования исходов беременности.

Для достижения цели работы поставлены следующие **задачи исследования:**

оценить в сравнительном аспекте частоту репродуктивных потерь у женщин после экстракорпорального оплодотворения, в зависимости от генеза бесплодия и выявить факторы риска неблагоприятного течения беременности;

провести анализ структуры полиморфизма генов ESR1 и PGR и оценить частоту генотипов у женщин с ЭКО, в зависимости от генеза бесплодия;

оценить в сравнительном аспекте клинико-прогностическую значимость генотипов полиморфизма генов ESR1 и PGR у женщин с ЭКО в развитии акушерских и перинатальных осложнений;

разработать метод прогнозирования невынашивания у женщин с ЭКО в зависимости от генеза бесплодия;

разработать метод ведения беременных после экстракорпорального оплодотворения для профилактики невынашивания.

Объектом исследования явились 246 женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО, а также 30 пациенток контрольной группы и новорожденные от матерей этих групп.

Предметом исследования явились образцы сыворотки крови женщин, ДНК крови, гены ESR1 и PGR.

Методы исследования. В исследовании для определения роли полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона в механизме развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных после ЭКО были использованы клинико-anamnestические данные, функциональные, генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

доказана взаимосвязь частоты и характера репродуктивных потерь и перинатальных исходов у женщин после ЭКО от этиологических факторов бесплодия;

обоснована частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов рецепторов эстрогена (ESR1) и прогестерона (PGR) в периферической крови у женщин при бесплодии и определена их прогностическое значение в успешном исходе ЭКО;

доказана взаимосвязь неблагоприятных исходов беременности у женщин после ЭКО с наличием мутантных генотипов А/А гена рецептора эстрогена (ESR1) и Т/Т гена рецептора прогестерона (PGR);

разработан метод прогнозирования и профилактики невынашивания у женщин после ЭКО исходя из значений факторов риска акушерских и перинатальных осложнений и предиктивной значимости полиморфизмов генов рецептора эстрогена (ESR1) и прогестерона (PGR).

Практические результаты исследования:

определены факторы риска отрицательных исходов беременности после ЭКО, в зависимости от генеза бесплодия;

разработан алгоритм ведения беременных женщин после ЭКО, а также разработаны прогностические критерии благоприятного и неблагоприятного исхода беременности и родов;

предложен и апробирован метод прогнозирования течения и исхода беременности женщин после ЭКО.

Достоверность полученных результатов основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенных исследований, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, объективности клинических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, дополняющих каждый из них при определении роли полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона в механизме развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных после ЭКО, сравнение с

международным и отечественным опытом, выводами, подтверждении полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что существует статистическая корреляция с полиморфизмами исследованных генов рецепторов эстрогена (ESR1) и прогестерона (PGR) в развитии акушерских и перинатальных осложнений у женщин, наступивших в результате беременности после экстракорпорального оплодотворения.

Практическая значимость работы заключается в том, что выявление генетических маркеров (ESR1 и PGR) до реализации программы ЭКО, прогнозирующих исход беременности после ЭКО, оказало положительное влияние на прогноз акушерских и перинатальных осложнений после ЭКО, индивидуального ведения беременности и состояния женщин, родивших здоровых детей.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению экспертной комиссии, Ташкентской Медицинской Академией № 01/064 от 17 января 2024 года (письмо Ташкентской медицинской академии от 16 августа 2021 года № 02-2424 о внедрении научных положений в другие учреждения здравоохранения было передано в Министерство здравоохранения):

первая научная новизна: характеристика взаимосвязи частоты и характера репродуктивных потерь и перинатальных исходов у женщин после ЭКО от этиологических факторов бесплодия, внедрена в практику в 9 акушерский комплекс г.Ташкента (по приказу №98 от 30.11.2023г.) и Республиканский перинатальный центр (по приказу №172а от 01.12.2023г.) *Социальная эффективность научной инновации состоит из следующих:* персонифицированный подход к ведению женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО (изначально имеет повышенный риск развития акушерских и перинатальных осложнений) привело к минимализации таких осложнений, как самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, неонатальная смертность. *Экономическая эффективность:* персонифицированный подход к ведению женщин с ЭКО, в зависимости от генеза бесплодия, при устранении модифицируемых факторов, приводит к снижению акушерских осложнений, а именно невынашивания, терапия которого составляет на одного больного в среднем 2000000 сум. *Заключение:* Женщин с беременностью, наступившей в результате применения программы ЭКО, необходимо относить к группе риска развития невынашивания беременности с обеспечением персонализированного подхода. Учитывая генез бесплодия, возраст женщины, ее соматический и акушерско-гинекологический анамнез, длительность бесплодия привели к снижению риска развития невынашивания беременности и позволили сэкономить 2000000 сум бюджетных средств за счет 1 пациентки;

вторая научная новизна: обоснованность частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов рецепторов эстрогена (ESR1) и прогестерона (PGR) в периферической крови у женщин при бесплодии и определение их прогностическое значение в успешном исходе ЭКО внедрены в практику

Республиканский перинатальный центр (по приказу №172 от 01.12.2023г.) и 9 акушерский комплекс г.Ташкента (по приказу №98 от 30.11.2023г.). *Социальная эффективность научной инновации состоит из следующих:* Предгравидарное определение полиморфизма генов рецепторов ESR1 и PGR у женщин с бесплодием определяет тактику ведения этих женщин. При наличии мутации генов ESR1 и PGR не рекомендуется проведение ЭКО, так как отмечается высокий процент отрицательного исхода ЭКО. *Экономическая эффективность:* на основании полученных данных об исходе беременности при полиморфизме генов рецептора эстрогена и прогестерона у женщин с ЭКО, в результате раннего их выявления и высокого риска развития отрицательного исхода экономия составляет 30000000 сум (стоимость одной процедуры ЭКО). *Заключение:* раннее выявление основных генетических факторов риска развития осложнений во время беременности привели к профилактике неблагоприятного исхода ЭКО и позволила сэкономить 30000000 сум бюджетных средств за счет 1 пациентки;

третья научная новизна: результаты взаимосвязи неблагоприятных исходов беременности у женщин после ЭКО с наличием мутантных генотипов A/A гена рецептора эстрогена (ESR1) и T/T гена рецептора прогестерона (PGR) внедрены в Республиканский перинатальный центр (по приказу №172 от 01.12.2023г.) и 9 акушерский комплекс г.Ташкента (по приказу №98 от 30.11.2023г.). *Социальная эффективность научной инновации состоит из следующих:* наличие мутантных аллелей A гена ESR1 и аллеля T гена PGR, а также полиморфных их вариантов позволило доказать высокую прогностическую значимость и эффективность их определения в развитии акушерских и перинатальных осложнений беременности при ЭКО. *Экономическая эффективность:* Результаты исследований мутаций генов ESR и PGR и персонифицированное ведение беременности позволило сократить количество осложнений, сроки лечения и пребывания больного в стационаре. Это позволило сэкономить 2500000 сумов на каждого пациента. То есть в случае осложнений при таких патологиях дополнительные расходы на ее коррекцию составляют 5000000 сум. В результате внедрения предложенного нового подхода такие затраты составили в среднем 2500000 сумов. В результате: Сэкономлено 2500000 сум благодаря снижению возможных осложнений за счет выявленного подхода на 1 больного с данной патологией (согласно преискуртанту 9-родильного комплекса). *Заключение:* определение наличие мутантного генотипа A/A гена ESR и T/T гена PGR у женщин с ЭКО, которые повышает риск невынашивания беременности позволила сэкономить 2500000 сум бюджетных средств за счет 1 пациентки;

четвертая научная новизна: результаты разработки метода прогнозирования исхода беременности у женщин после ЭКО исходя из значений факторов риска акушерских и перинатальных осложнений и предиктивной значимости полиморфизмов генов рецептора эстрогена (ESR1) и прогестерона (PGR) внедрены в Республиканский перинатальный центр (по приказу №172 от 01.12.2023г.) и 9 акушерский комплекс г.Ташкента (по приказу №98 от 30.11.2023г.) *Социальная эффективность научной инновации состоит*

из следующих: Предложенный метод прогнозирования позволил выявить невынашивания еще на доклинической стадии, что дает возможность персонализированного подхода к ведению женщин, поступающим для проведения ЭКО, с профилактикой невынашивания. *Экономическая эффективность:* Внедрение метода прогнозирования исхода ЭКО позволило сэкономить 30000000 сум (стоимость одной процедуры ЭКО), при прогнозировании неблагоприятного исхода беременности у женщин после ЭКО. *Заключение:* проведенный нами анализ женщин с ЭКО и результатов генетических исследований выявил высокий риск развития невынашивания у женщин с полиморфизмом генов ESR и PGR. Разработанная прогностическая модель позволила предиктовать возможные исходы акушерских и перинатальных осложнений и репродуктивных потерь при беременности у женщин после ЭКО и позволила сэкономить 30000000 сум бюджетных средств за счет 1 пациентки.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в том числе на 6 международных и 3 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации получен 1 патент на изобретение и опубликовано 30 научных работ: из которых 17 научных статей, в том числе 3х зарубежных журналах и 14х республиканских журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении раскрыта актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, дается обзор международных научных исследований по теме диссертации, освещена степень изученности проблемы, показана связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Так же системно изложены цели и задачи исследования, объект, предмет и методы исследования. В этой части раскрыта научная новизна и научно-практическая значимость, достоверность полученных результатов, представлены данные о внедрении результатов исследования, об опубликованности результатов исследования, а также о структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации **“Современное состояние проблемы повышения эффективности лечения бесплодия с помощью метода экстракорпорального оплодотворения”** приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы эффективность ЭКО в разных странах мира, указаны основные факторы риска развития осложнений во время

беременности после ЭКО. Освещены патогенетические механизмы развития осложнений во время беременности после ЭКО.

Во второй главе диссертации **“Материалы и методы исследования для оценки акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ЭКО”** описаны материалы и методы исследования применяемые в данной работе. Для решения поставленных в работе задач, исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе проведен анализ течения беременности и родов 276 женщин, из них 246 пациенток после процедуры ЭКО, 30 женщин со спонтанной наступившей беременностью. В зависимости от генеза бесплодия женщины основной группы подразделены на следующие группы: I группа - женщины (n=69) с бесплодием трубно-перитонеального генеза (N97.1); II группа - женщины (n=76) с эндокринным бесплодием (N97.0); III группа - женщины (n=74) с бесплодием мужского генеза (N97.4), IV группа - женщины (n=27) с неясным генезом бесплодия (N97.9). Выполненное исследование предусматривало сопоставление данных об исходном состоянии пациенток, течении беременности и родов, а также о состоянии новорожденных.

Критериями включения пациенток в исследование являлись:

- женское бесплодие трубно-перитонеального генеза, эндокринного генеза, мужского фактора бесплодия (при отсутствии выраженной патозооспермии), а также неясного генеза бесплодия;
- одноплодная беременность.

В исследование не включались пациентки с:

- многоплодная беременность
- пороками развития половых органов;
- женщины с онкологическими заболеваниями яичников;
- эндометриоз-ассоциированное бесплодие
- сочетанного/комбинированного генеза бесплодия.

На втором этапе проведен молекулярно-генетическое исследование крови у 112 женщин с определением полиморфизм генов ESR1 и PGR, а также сопоставление данных с анализом течения беременности и перинатальных исходов. Из них основную группу составили 82 женщин, обратившихся для проведения программы ЭКО, прошедших обследование, соответствующих критериям включения/исключения, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В зависимости от генеза бесплодия женщины подразделены на следующие группы: I группа - женщины (n=22) с бесплодием трубно-перитонеального генеза; II группа - женщины (n=24) с эндокринным бесплодием; III группа - женщины (n=23) с бесплодием мужского генеза; IV группа - женщины (n=13) с неясным генезом бесплодия. Контрольную группу в этом исследовании составили 30 беременных с физиологическим течением беременности.

ДНК (дезоксирибонуклеиновую кислоту) для генотипирования выделяли из образцов периферической крови. Пациенткам проводилось генотипирование по указанным локусам: ESR1 –351 A>G [XBaI] (rs2228480), PGR G>T [Val660Leu] (rs1042838).

В следующем этапе исследования разработан метод прогнозирования невынашивания беременности после ЭКО с помощью построение прогностического модели с ROC анализом и оценка его эффективности.

В третьей главе диссертации «**Особенности течение беременности у женщин, беременность которых наступили в результате ЭКО**» проведено сравнительный анализ особенности течения беременности и родов у женщин после ЭКО в сравнительном аспекте.

Средний возраст составил $31,50 \pm 0,35$ лет в основной группе и $26,57 \pm 0,96$ года в контрольной группе. При анализе выяснилось, что возраст пациенток первой и четвертой группах были старше, по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=188,6$; $p<0,001$). Наиболее часто встречались женщины после ЭКО в возрасте от 30 до 34 лет, на долю которых пришлось 34,1%, наименьше всего – женщины до 24 лет и выше 40 лет, что составило по 20 случаев (8,5% и 8,1%, соответственно) ($\chi^2=52,03$; $p<0,001$).

Среди обследованных женщин, частота соматических заболеваний в анамнезе была высокой у пациенток, страдающих бесплодием эндокринного и трубно-перитонеального генеза. Наиболее высокие показатели (79,7%) заболеваний дыхательных органов наблюдались у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием по сравнению с другими подгруппами ($p=0,04$). Тогда как наиболее чаще ССЗ наблюдались у женщин с эндокринным бесплодием (64,5%), чем у женщин других подгрупп ($p=0,04$) и контрольной групп ($p<0,001$). Заболевания мочевыделительной системы встречались в 2,2 раза больше у женщин с трубно-перитонеальным генезом бесплодия (66,7%), чем у женщин с эндокринным генезом бесплодия (30,3%) ($p<0,01$).

Проведен анализ данных менструальной функции в исследуемых группах (рис. 1).

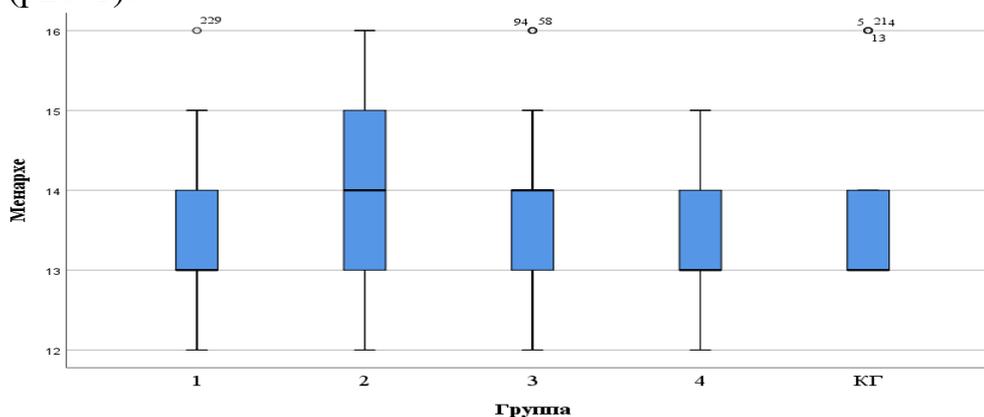


Рисунок 1. Средние показатели (M±SD) время наступления менархе у пациенток обследуемых групп (p<0,05).

Чаще всего менархе было отмечено в возрасте 13-14 лет у женщин основной группы, что составило 203 случаев (82,5%), реже – после 15 лет, что было отмечено в 37 случаев (15%) (рис.1). В основном позднее наступления менархе наблюдалось у женщин с эндокринным бесплодием (18, 7,3%) ($p=0,422$).

Средний возраст начала половой жизни женщин составил $21,51 \pm 0,23$ лет в основной группе, $20,2 \pm 0,34$ лет в контрольной группе и статистически достоверных отличий между группами не наблюдались ($p > 0,05$).

Первичным бесплодием страдало 133 пациенток (54%), вторичным – 113 (46%) пациенток. Длительность бесплодия у женщин основной группы составила $7,89 \pm 0,27$ лет, где минимальное значение было 2 года, а наиболее длительный период бесплодия составил 17 лет среди супружеских пар (рис. 2).

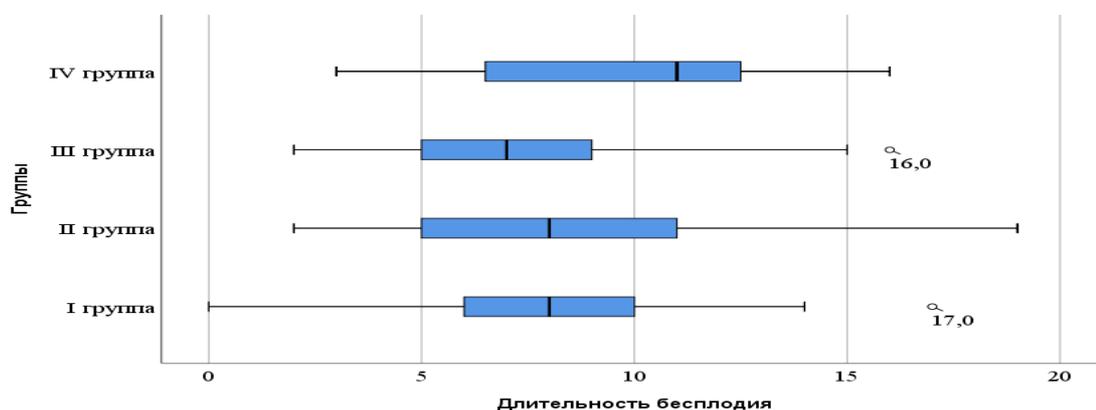


Рисунок 2. Средние показатели ($M \pm SD$) длительности бесплодия у женщин с ЭКО ($p < 0,05$).

Анализируя данные рис. 2, можно сделать вывод, что наиболее раннее обращение к процедуре ЭКО были у пациентов с эндокринным и мужским генезом бесплодия. По количеству ранее произведенных неэффективных ЭКО у 6 женщин было – по 1 цикла, у 1 – 2 цикла и у 1 – 3 цикла.

Структура гинекологической патологии среди у женщин с ЭКО указана в таблице 1.

Таблица 1.

Структура гинекологических заболеваний в анамнезе у женщин в группах сравнения

Особенности гинекологического анамнеза	I группа Женщины с ТПБ (n=69)		II группа Женщины с ЭБ (n=76)		III группа Женщины с МБ (n=74)		IV группа Женщины БНГ (n=27)		КГ (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нарушение менструального цикла	22	31,9**	35	46,0**	5	6,8	2	7,4	2	6,7
Опухолевидные образования придатков матки	23	33,3***	39	51,3***	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Миома матки	2	2,9*	8	10,5**	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Полип эндометрия и эндоцервикса	0	0,0	3	3,9*	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ИППП в анамнезе	49	71,0***	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0
ВЗОМТ	61	88,4***	0	0,0	1	1,4	1	3,7	1	3,3

Примечание: * - отличие показателей групп от значений группы контроля (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$).

Большее количество гинекологических заболеваний в анамнезе наблюдались в группе женщин с ТПБ и эндокринным бесплодием. Следует также отметить, что ВЗОМТ наиболее чаще наблюдались в группе с ТПБ и составили 88,4%. Тогда как в группе женщин с эндокринным генезом преобладали опухолевидные образования придатков матки (51,3%), нарушение менструального цикла (46%). Это еще раз подтверждает влияние гинекологической патологии на развитие бесплодия у женщин с ЭКО. Анализ оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний показал, что у женщин в основной группе чаще встречались частота проведения гинекологических операций ($p < 0,001$).

Пациентки основной группы имели отягощенный акушерский анамнез. Среди женщин основной группы в 49 (19,9%) случаях произошли самопроизвольные выкидыши и в 4 случаях (13,3%) в контрольной группе. У 29 женщин (11,8%) основной группы было по 1 выкидышу в анамнезе, у 13 (5,3%) – по 2 и у 7 (2,8%) по 3 выкидыша в анамнезе. У 4 женщин (6,7%) контрольной группы наблюдались по 1 выкидышу в анамнезе. Неразвивающаяся беременность также отмечалась у 21 женщины основной группы (8,5%) по 1 случаю, у 8 (3,3%) – по 2 случая, у 4 (1,6%) – по 3 случая и у одного пациента (0,4%) 4 случая.

При изучении течения данной беременности показало, что рвота беременных, требующая стационарного лечения, встречалась в основной группе у 82 (33,3%) женщины, в контрольной группе у 3 (10%), $p = 0,033$.

Наиболее частыми симптомами у беременных после ЭКО была угроза самопроизвольного выкидыша. У беременных с ТПБ данное осложнение отмечено у 40 женщин (58%), с мужским фактором – у 13 (17,6%), с неясным генезом бесплодия – у 5 (18,5%), тогда как в контрольной группе угроза раннего выкидыша наблюдалась у 8 (26,7%) женщин ($\chi^2 = 52$; $p < 0,001$). У беременных с эндокринным генезом бесплодия угроза раннего самопроизвольного выкидыша отмечена у всех 76 женщины (100%).

Угроза позднего самопроизвольного выкидыша отмечалась у 10 (14,5%), 35 (46,1%), 6 (8,1%), 2 (7,4%) женщин, соответственно группам исследования, что в 2,2; 6,9; 1,5 и в 1,2 раза чаще, чем в группе контроля (6,7%), соответственно ($p = 0,041$). Рецидив угрозы позднего самопроизвольного выкидыша наблюдался только у 8 (11,6%) женщины с ТПБ и у 31 (40,8%) женщины с бесплодием эндокринного генеза.

На третьем триместре гестации из 246 женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО, остались 219 (89%) женщин, у остальных 27 (11%) женщин произошло прерывание беременности. Так, в группе с ТПБ потери произошли у 5 (7,2%) женщин, в группе с эндокринным бесплодием – у 11 (14,5%) женщин, в группе с мужским бесплодием – у 5 (6,8%) женщин и в группе с БНГ – у 6 (22,2%) женщин. Наиболее высокие показатели репродуктивных потерь в I и во II триместре беременности были отмечены в группе беременных с БНГ.

Вышеизложенное позволяет нам заключить, что при беременности у 14,5% из 26,1% женщин с мужским генезом бесплодия и у 4,8% из 14,3%

женщин с БНГ, преждевременные роды наступали без клинических признаков угрозы прерывания (табл. 2).

Таблица 2.

Особенности течения гестации у беременных с ЭКО, в зависимости от генеза бесплодия

Акушерские осложнения	I группа женщины с ТПБ (n=64)		II группа женщины с ЭБ (n=65)		III группа женщины с МБ (n=69)		IV группа женщины с БНГ (n=21)		Контроль (n=30)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс	%
Угроза преждевременных родов	15	23,4**	29	44,6**	6	8,7 ^{▲▲}	1	4,8 ^{▲▲}	3	10 ^{▲▲}
Преждевременные роды (всего)	12	18,8 [▲]	24	36,9	18	26,1	3	14,3 [▲]	-	-
22-27 недели	1	1,6	5	7,7	-	-	-	-	-	-
28-33 недели	3	4,7 [▲]	6	9,2	8	11,6 [▲]	1	4,8 ^{▲▲}	-	-
34-37 недели	8	12,5	13	20	10	14,5	2	9,5	-	-
Гипертензивные нарушения	7	10,9 [▲]	18	27,7**	16	23,2 [▲]	3	14,3* [▲]	3	10 ^{▲▲}
Неубедительное состояние плода	1	1,6	10	15,4	5	7,2	3	14,3	-	-
НМППК	6	9,4* [▲]	26	40**	14	20,3 [▲]	4	19**	2	6,7 ^{▲▲}
СОРП	-	-	11	16,9	2	2,9	2	9,5	-	-
ДРПО	17	26,6** ^{▲▲}	6	9,2	7	10,1	1	4,8* [▲]	7	23,3
ПОНРП	1	1,6 ^{▲▲}	8	12,3	4	5,8 [▲]	3	14,3	1	3,3

- достоверное отличие от показателей группы контроля (- $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$); [▲] - достоверное отличие от показателей группы с эндокринным бесплодием ([▲] - $p < 0,01$; ^{▲▲} - $p < 0,001$).

Видимо эту категорию женщин необходимо выделить в группу риска развития преждевременных родов и после 20 недели гестации необходимо проводить цервикометрию в динамике.

Преждевременные роды в сроке 22-27 недель наблюдались только в группе женщин с эндокринным бесплодием (7,7%) и в группе с ТПБ (1,6%). Больше количество преждевременных родов в сроке 28-33 недели отмечены в группе с МБ (11,6%). В группе с ТПБ ранние преждевременные роды (6,3%) были в 2,8 раза реже, чем в группе с ЭБ.

Анализ методов родоразрешения показал, что женщины после ЭКО были родоразрешены путем операции кесарево сечение (n=208), показаниями к которому явились ПОНРП у 12 (5,8%) беременных, неубедительное состояние плода - у 19 (9,1%), критический кровоток в маточно-плацентарном-плодовом комплексе – у 25 (12%), тяжелая преэклампсия, не поддающаяся терапии у 14 (6,7%) женщин и отсутствие эффекта от индукции родов – у 18 (8,7%). В остальных случаях оперативное родоразрешение произведено из-за категорического отказа 120 (57,7%) женщин от родов через естественные родовые пути, которое они объясняли длительным бесплодием и желанием иметь здорового ребенка. Родоразрешены через естественные родовые пути

были только 8 (3,7%) женщин с антенатальной гибелью плода и 3 (1,4%) женщин со спонтанными начавшими преждевременными родами ($p < 0,001$).

Мы провели сравнительный анализ репродуктивных потерь у беременных после ЭКО, в зависимости от генеза бесплодия (табл. 3).

Таблица 3.

Особенности структуры репродуктивных потерь у женщин после ЭКО, в зависимости от генеза бесплодия.

Репродуктивные потери	I группа (n=69)		II группа (n=76)		III группа (n=74)		IV группа (n=27)		Всего (n=246)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Самопроизвольный выкидыш	2	2,9	6	7,9	2	2,7	3	11,1	13	5,3
Неразвивающаяся беременность	2	2,9	6	7,9	3	4,1	3	11,1	14	5,7
Внематочная беременность	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	0,4
Антенатальная гибель плода	2	2,9	3	3,9	3	4,1	-	-	8	3,3
Ранняя неонатальная смертность	1	1,5	2	2,6	1	1,4	1	3,7	5	2,0
Всего	8	11,6	17	22,4	9	12,3	7	25,9	41	16,7

По нашим данным выявлено, что наиболее высокие репродуктивные потери наблюдались в группах беременных после ЭКО с эндокринным генезом бесплодия (22,4%) и с БНГ (25,9%), при этом потери чаще возникали на I и II триместрах гестации. Наименьшие репродуктивные потери наблюдались в группе с ТПБ и составили 11,6%, что чуть выше – в группе с мужским генезом бесплодия – 12,3% ($\chi^2=12,2$; $p=0,016$).

Всего родилось 219 детей у женщин после ЭКО, из них доношенных – 163 (74,4%), недоношенных детей – 56 (25,6%). В контрольной группе все дети родились в доношенными. У 8 (3,7%) беременных после ЭКО наблюдалась антенатальная гибель двух плодов в сроке до 28 недели и 4 плода – в сроках 28-37 недели. Два плода погибли антенатально в доношенном сроке беременности (0,9%). Подобных случаев не было в контрольной группе ($p=0,003$). Масса тела и рост новорожденных в группах женщин с ТПБ, с бесплодием мужского генеза и БНГ значимо не отличался ($p=0,049$). Тогда как, в группе женщин с эндокринным фактором бесплодия отмечались статистически значимые различия относительно других групп и контроля ($p < 0,05$).

В четвертой главе «Генетические аспекты развития осложнений беременности при ЭКО» диссертации приводятся лабораторно-генетические показатели крови у женщин всех групп.

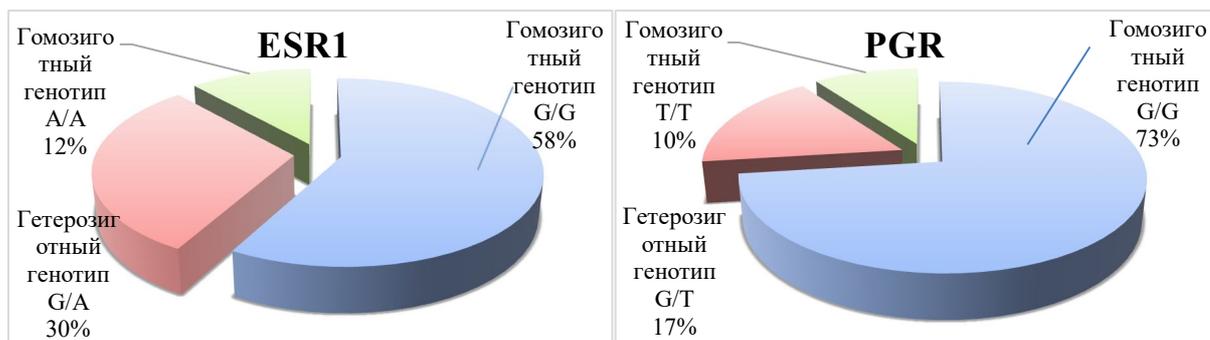


Рис. 3. Структура маркеров полиморфизма гена ESR1 и PGR у обследуемых женщин (n=112).

Гетерозиготные варианты полиморфизма гена ESR1 (G/A) были выявлены у 27 (32,9%) женщин с ЭКО. В контрольной группе этот показатель был выявлен у 7 женщин (23,3%). Учитывая встречаемость гетерозиготного варианта (G/A) гена ESR1 показатели обеих были статистически достоверными ($\chi^2=17,2$; $p=0,028$).

Мутантный генотип A/A рецептора ESR1 значительно чаще встречался у женщин с ЭКО, чем в контрольной группе. Так, 11 (13,4%) женщин с основной группы имели мутантный аллель A в виде гомозиготного варианта (A/A) гена ESR1 по сравнению с 2 (6,7%) женщины группы контроля, что статистически значимо ($p=0,002$) и выше в 2 раза.

Вышеизложенное может объяснить также высокое содержание мутантного генотипа A/A (17,4%) в группе женщин с мужским бесплодием, что 2,6 раза чаще чем в группе контроля ($p<0,05$). Равное значение мутантного генотипа A/A выявлено у женщин с эндокринным бесплодием (16,7%), что выше значений контроля в 2,5 раза. В группе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием мутантный генотип A/A оказался почти таким же, как показатель контрольной группы ($p<0,01$).

Изучение встречаемости гомозиготного генотипа T/T гена PGR у женщин с бесплодием показало наиболее высокие значения его в группе с эндокринным бесплодием, который составил 4,2%. Тогда как, в группе с трубно-перитонеальным этот показатель был ниже в 2 раза (2,1%).

При анализе частоты угрозы прерывания беременности и репродуктивных потерь в первой половине беременности у женщин с ЭКО с разными видами полиморфизма гена (G/G, G/A) рецептора ESR1 статистических значимых различий не было ($p=0,854$), однако зафиксирована чаще (3,2 раза), чем у женщин контрольной группы ($p=0,02$).

Анализируя данные, можно увидеть значительную связь полиморфизма гена ESR1 с неразвивающейся беременностью ($p<0,001$). Риски развития неразвивающейся беременности увеличивались у женщин основной группы с наличием в организме мутантного аллеля A в виде гомозиготного генотипа A/A в 12 раза. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,567$).

При наблюдении можно увидеть статистически зависимый связь между наличием гомозиготного генотипа A/A с наблюдением неразвивающейся беременности у женщин после ЭКО с трубно-перитонеальным генезом

бесплодия ($\chi^2=10,5$; $p=0,005$). Риск развития неразвивающейся беременности у женщин после ЭКО с трубно-перитонеальным генезом бесплодия превышает 19 раз (ДИ95%: 2,82-128,01).

Частота акушерских осложнений в первой половине беременности у женщин после ЭКО с генезом мужского бесплодия в зависимости от полиморфизма гена рецептора ESR1 наблюдается статистически значимые связи между наличием мутантного аллеля А с наблюдением неразвивающейся беременности ($\chi^2=16,4$; $p<0,001$; RR=2,8; ДИ95%: 1,88-78,2) и угрозой невынашивания ($\chi^2=7,5$; $p=0,023$; OR=10,0; ДИ95%: 3,19-95,1) у женщин после ЭКО.

Далее был проведен анализ частоты возникновения акушерских осложнений в первой половине данной беременности в зависимости от аллелей и генотипов PGR у обследуемых пациенток. Угроза невынашивания ($\chi^2=19,6$; $p<0,001$, RR=2,32; 95%ДИ: 1,73-3,12), начавшийся самопроизвольный выкидыш ($\chi^2=18,7$; $p<0,001$; OR=14; RR=4,6; 95%ДИ: 1,5-14,4), а также прерывание беременности ($\chi^2=9,14$; $p=0,01$; OR=12,7; RR=5,8; 95%ДИ: 1,4-14,8) и неразвивающаяся беременность ($\chi^2=6,5$; $p=0,039$; OR=26,9; RR=2,9; 95%ДИ: 0,9-9,8) были статистически связаны с наличием в организме мутантного генотипа Т/Т, по сравнению с женщинами, которых данного генотипа не имели ($p<0,05$).

В соответствии с полученными данными, было установлено статистически значимое наличие угрозы самопроизвольного выкидыша, начавшийся самопроизвольный выкидыш, ретрохориальной гематомы без наружного кровотечения и прерывание беременности у женщин после ЭКО с эндокринным бесплодием в зависимости от наличия мутантного аллеля Т гена рецептора прогестерона в виде гомозиготной и гетерозиготной формы ($p<0,05$).

На следующем этапе нашего исследования был проведен анализ частоты возникновения акушерских осложнений во второй половине данной беременности в зависимости от аллелей и генотипов ESR1 и PGR у обследуемых пациенток. При этом у 31 (54,4%) женщин наблюдались нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока разной степени ($\chi^2=16,8$; $p<0,001$; OR=13), у 12 (21,1%) женщин СОРП ($\chi^2=9,1$; $p=0,011$; OR=4), у 13 (22,8%) женщин гипертензивные нарушения ($\chi^2=30,1$; $p<0,001$), у 8 (14%) женщин неубедительные состояние плода ($\chi^2=14,1$; $p=0,001$), у 5 (8,7%) женщин антенатальная гибель плода ($\chi^2=12,9$; $p=0,002$). Все эти осложнения были статистически значимы ($p<0,05$).

При анализе частоты акушерских осложнений у женщин после ЭКО во второй половине беременности в зависимости от полиморфизма гена рецептора PGR, у 16 (28,1%) женщин наблюдались угроза прерывания ($\chi^2=18,4$; $p<0,001$, OR=3,3; ДИ95%: 1,21-65,2), у 9 (15,8%) женщин ПОНРП ($\chi^2=12,7$; $p=0,002$, OR=9,5; ДИ95%: 3,4-92,2), у 19 (33,3%) женщин преждевременные роды ($\chi^2=11,1$; $p=0,004$, OR=2,9; ДИ95%: 1,68-56,9). Все эти осложнения были статистически значимы ($p<0,05$).

Анализ акушерских осложнений во второй половине беременности у женщин с ЭКО с трубно-перитонеальным генезом выявил у 3 (16,7%) женщин наблюдения преждевременного рода в сроке 29-32 недель беременности ($\chi^2=13,2$; $p=0,001$). Шансы развития угрозы прерывания у с ЭКО с трубно-перитонеальным генезом были в 13 раз выше (95% ДИ: 0,98-172,9), различия были статистически значимыми ($p=0,025$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,491$).

В пятой главе «Разработка метода прогнозирования исхода беременности при ЭКО» диссертации приводится разработка способа прогнозирования невынашивания у беременных после ЭКО на основании выявленных факторов риска.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель (1), уравнение которой представлено ниже: $P = 1 / (1 + e^{-z})$

$$z = 0,87 * X_{ESR1} + 2,47 * X_{PGR} + 0,05 * X_{ДБ} + 0,71 * X_{НЭКО} + 0,08 * X_{ВОЗ} + 0,71 * X_{ОАА} - 0,58 * X_{ННБ} + 6,14 * X_{ОСА} + 2,16 * X_{ОГА} + 2,22 * X_{ПБ} - 14,986 \quad (1)$$

где P – вероятность выявления репродуктивных потерь у женщин после ЭКО (в долях единицы), X_{ESR1} – наличие мутагенного генотипа А/А гена рецептора ESR1 (0 – отсутствие, 1 – наличие), X_{PGR} – наличие мутагенного генотипа Т/Т гена рецептора PGR (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{ДБ}$ – длительность бесплодия, полных лет, $X_{НЭКО}$ – наличие неудачных ЭКО в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{ВОЗ}$ – возраст, полных лет, $X_{ОАА}$ – наличие отягощенного акушерского анамнеза (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{ННБ}$ – наличие неразвивающейся беременности в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ОСА}$ – наличие отягощенного соматического анамнеза (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{ОГА}$ – наличие отягощенного гинекологического анамнеза (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{ПБ}$ – причины бесплодия (ТПБ, ЭБ, МБ, БНГ).

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии отмечалась прямая связь таких факторов как наличие мутагенного генотипа А/А гена рецептора ESR1, наличие мутагенного генотипа Т/Т гена рецептора PGR, длительность бесплодия, наличие неудачных ЭКО в анамнезе, возраст пациентов, наличие отягощенного акушерского анамнеза, наличие отягощенного соматического анамнеза, наличие отягощенного гинекологического анамнеза, причины бесплодия (ТПБ, ЭБ, МБ, БНГ).

Пороговое значение функции P составляло 0,5. Соответственно, при значениях P выше 0,5 вероятность развития репродуктивных потерь у женщин после ЭКО считалась высокой, а при значениях меньше 0,5 вероятность развития репродуктивных потерь у женщин после ЭКО считалась низкой.

При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 89,1%, специфичность – 80,6%. Диагностическая эффективность составила 85,4%.

Избежать осложнения беременности и неблагоприятные ее исходы возможно при своевременном определении группы риска с учетом вышеперечисленных факторов и осуществления мер превентивной

профилактики устранения вышеперечисленных факторов, влияющих на экспрессии генов ESR и PGR. Несмотря на ряд исследований по разработке и внедрению методов профилактики неблагоприятных исходов беременности у женщин после ЭКО, частота их не имеет тенденции к снижению. Исходя из результатов нашего исследования нами разработан поэтапный алгоритм ведения беременных с ЭКО с целью профилактики возможных акушерских и перинатальных осложнений.

Алгоритм ведения беременных с ЭКО состоял из нескольких этапов (рисунок 4). На первом этапе алгоритма определяли причины бесплодия и факторы риска развития неблагоприятных исходов беременности у женщин с ЭКО. Второй этап алгоритма включал проведение молекулярно-генетического исследования на носительство мутаций генов ESR и PGR.



Рисунок 4. Алгоритм ведения женщин с ЭКО.

Сравнительный анализ показал, что применение предложенного алгоритма ведения беременных после ЭКО позволило достоверно снизить частоту акушерских осложнений в 2,4 раза и перинатальных – в 3,1 раза.

Такой подход позволил осуществить профилактику потерь плода и перинатальных осложнений, обеспечить более адекватную функцию

плаценты, что в свою очередь снизилась частота акушерских осложнений, таких как преждевременные роды в 3 раза, потерь плода – более чем в 2,8 раза, плацентарная недостаточность – в 1,7 раза, преэклампсия – в 3 раза, и перинатальных осложнений, таких как асфиксия плода – на 23,6%, гипотрофия плода – на 21,4%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что выявление мутагенных генотипов ESR и PGR в предгравидарной подготовке к ЭКО, ранняя элиминация модифицируемых факторов риска развития осложнений беременности, ремиссия соматических патологий до и после беременности способствует более благоприятному течению и исходу беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Репродуктивные потери наблюдались у 41 (16,7%) женщин с ЭКО ($\chi^2=20,75$; $p<0,001$) по сравнению с женщинами группы контроля, при этом у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием - 3,3% ($\chi^2=12,2$; $p=0,016$), эндокринным генезом бесплодия - у 6,9% ($\chi^2=9,89$; $p=0,002$), с мужским генезом бесплодия - у 3,7% ($\chi^2=4,6$; $p=0,032$) и неясным генезом - у 2,8% ($\chi^2=7,4$; $p=0,006$). Факторами риска, приводящими к неблагоприятным исходам беременности у женщин после ЭКО, являются: возраст женщины (OR=2,03), причина бесплодия (OR=9,2); длительность бесплодия (OR=1,1), наличие отягощенного соматических, гинекологических и акушерских заболеваний в анамнезе (OR=6,5) и неудачные исходы беременности после ЭКО в анамнезе (OR=1,1).

2. У женщин узбекской популяции с ЭКО встречаемость мутантного генотипа A/A гена ESR1 была в 2 раза выше по сравнению с женщинами контрольной группы ($\chi^2=106,9$; $p<0,001$). У женщин с эндокринным генезом бесплодия - в 2,5 раза ($\chi^2=7,203$; $p=0,032$), с мужским генезом бесплодия в 2,6 раза ($\chi^2=5,826$; $p=0,062$), с неясным генезом бесплодия – в 2,3 раза больше, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,583$; $p=0,047$).

Мутантный генотип T/T гена PGR встречался в 1,8 раза больше у женщин с ЭКО, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,05$). Наиболее высокие показатели встречаемости генотип T/T гена PGR наблюдались у женщин с эндокринным бесплодием и составило в 2,5 раза больше, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,01$).

3. Наличие у женщин гомозиготного генотипа A/A гена ESR1 повышает шанс и риск развития неразвивающейся беременности в 2,2 раза ($\chi^2=16,3$; $p<0,001$; OR=44; RR=12), гипертензивных нарушений в 1,8 раза ($\chi^2=30,1$; $p<0,001$; RR=1,8), НМППК в 13 раз ($\chi^2=16,8$; $p<0,001$; RR=13), неубедительного состояния плода в 3,7 раза ($\chi^2=14,1$; $p<0,001$; RR=3,7) по сравнению с женщинами без данного генотипа при ЭКО.

Наличие генотипа T/T гена PGR повышает шанс и риск развития самопроизвольного выкидыша ($\chi^2=9,14$; $p=0,01$; OR=12,7), неразвивающейся беременности ($\chi^2=6,5$; $p=0,039$; OR=26,9), ПОНРП ($\chi^2=12,7$; $p=0,002$; OR=9,5), преждевременных родов ($\chi^2=11,1$; $p=0,004$; OR=2,9) по сравнению с женщинами без данного генотипа при ЭКО.

4. Факторами, прогнозирующими неблагоприятный исход беременности и приводящими к репродуктивным потерям при беременности у женщин после ЭКО, являлись наличие мутагенного генотипа А/А гена рецептора ESR1, наличие мутагенного генотипа Т/Т гена рецептора PGR, длительность бесплодия, наличие неудачных ЭКО в анамнезе, возраст пациентов, наличие отягощенного акушерского анамнеза, наличие отягощенного соматического анамнеза, наличие отягощенного гинекологического анамнеза, причины бесплодия (ТПБ, ЭБ, МБ, БНГ), которые включены в шкалу прогнозирования исхода беременности при ЭКО ($p < 0,05$). Чувствительность прогностической модели составила 89,1%, специфичность – 80,6%, диагностическая эффективность - 85,4%.

5. Комплексная предгравидарная подготовка и динамическое наблюдение с патогенетической профилактикой у беременных с ЭКО снизил частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $p < 0,05$), частоту преждевременных родов в 3 раза ($\chi^2=8,52$; $p < 0,02$) и перинатальных потерь плода более, чем в 3,3 раза ($\chi^2=12,69$; $p < 0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 FOR
AWARDING ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

MIRZAEVA DILFUZA BOTIRJONOVNA

**«PATHOGENETIC ASPECTS OF DIAGNOSIS AND PREVENTION OF
OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS DURING IN VITRO
FERTILIZATION»**

14.00.01- Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2024

The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences was registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for №.V2018.2.PHD/TIB614.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific adviser:	Saidjalilova Dilnoza Djavdatovna doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Zufarova Shaxnoza Alimdjanovna doctor of medical sciences, professor Gafurova Feruza Axrarovna doctor of medical sciences, dosent
Leading organization:	Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina

The dissertation will be defended on «__» _____ 2024 at ____ at «__» hours at a meeting of the Scientific Council for awarding DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for maternal and child health (Adress: 100124, Tashkent, Mirzo Ulugbek st. 123 a, Tel./fax: (371) 263-84-83. (371) 263-47-50, E-mail: info@uzaig.uz)

The dissertation can be found in the information resource center of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for maternal and child health (registered under No _____), (Adress: 100124, Tashkent, Mirzo Ulugbek st. 123 a, Tel./fax: (371) 263-84-83. (371) 263-47-50).

Abstract of the dissertation sent out on «__» _____ 2024 y.
(Registry report № _____ dated «_____» _____ 2024 year)

N.S.Nadirhanova
Chairman of the Scientific Council for the
Awarding of Academic Degrees,
Doctor of medical sciences, professor

MM. Fayzrakhmanova
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the Awarding of Scientific Degrees,
Candidate of Biological Sciences

M.M. Asatova
Chairman of the Scientific Seminar at the
Scientific Council for the Awarding of
Academic Degrees,
Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is determination of the role of polymorphism of estrogen and progesterone receptor genes in the mechanism of development of obstetric and perinatal complications in pregnant women after IVF, to develop a method for predicting pregnancy outcomes.

To achieve the goal of the work, the following research tasks were set:

To evaluate in a comparative aspect the frequency of reproductive losses in women after in vitro fertilization, depending on the genesis of infertility and to identify risk factors for unfavorable pregnancy;

To analyze the structure of polymorphism of the ESR1 and PGR genes and estimate the frequency of genotypes in women with IVF, depending on the genesis of infertility;

To evaluate in a comparative aspect the clinical and prognostic significance of the genotypes of the ESR1 and PGR gene polymorphism in women with IVF in the development of obstetric and perinatal complications;

To develop a method for predicting miscarriage in women with IVF depending on the genesis of infertility;

To develop a method of managing pregnant women after in vitro fertilization to prevent miscarriage.

The object of the research were 246 women whose pregnancy resulted from IVF, as well as 30 patients in the control group and newborns from mothers of these groups.

The subject of the study was women's blood serum, blood DNA, ESR1 and PGR receptor genes.

Research methods. In the study, clinical and anamnestic data, functional, genetic and statistical research methods were used to determine the role of polymorphism of estrogen and progesterone receptor genes in the mechanism of development of obstetric and perinatal complications in pregnant women after IVF.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

the relationship between the frequency and nature of reproductive losses and perinatal outcomes in women after IVF from etiological factors of infertility has been proven;

the frequency of alleles and genotypes of polymorphisms of the estrogen receptor (ESR1) and progesterone receptor (PGR) genes in the peripheral blood of infertile women was substantiated and their prognostic value in the successful outcome of IVF was determined;

the relationship between adverse pregnancy outcomes in women after IVF and the presence of mutant genotypes A/A of the estrogen receptor gene (ESR1) and T/T of the progesterone receptor gene (PGR) has been proven;

A method has been developed for predicting and preventing miscarriage in women after IVF based on the values of risk factors for obstetric and perinatal complications and the predictive significance of polymorphisms of the estrogen receptor (ESR1) and progesterone receptor (PGR) genes.

Implementation of research results. According to the conclusion of the expert commission, the Tashkent Medical Academy N.01/064 dated January 17, 2024 (letter of the Tashkent Medical Academy dated August 16, 2021 N.02-2424 on the implementation of scientific provisions in other health care institutions was transferred to the Ministry of Health).

Approbation of research results. The results of the study were reported and discussed at 9 scientific and practical conferences, including 6 international and 3 national ones.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 1 patent for an invention was received and 30 scientific works were published: of which 17 scientific articles, including 3 foreign journals and 14 republican journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of the dissertation..

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Mirzayeva Dilfuza Botirjonovna, Saidjalilova Dilnoza Djavdatovna. Способ прогнозирования невынашивания у беременных с экстракорпоральным оплодотворением. 15.02.2022. IAP 06752
2. Аюпова Ф.М., Саиджалилова Д.Д., Мирзаева Д.Б. Особенности беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Журнал Вестник ТМА. - Ташкент, 2018. - №4. С.117-118 (14.00.00; №13)
3. Д.Д. Саиджалилова, Д.Б. Мирзаева. Изучение факторов риска, влияющие на течение беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Медицинский журнал Узбекистана, №6, 2018–Ташкент– С.50-53. (14.00.00; №8)
4. Саиджалилова Д.Д., Мирзаева Д.Б. Изучение роли генетического исследования системы гемостаза в эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Медицинские новости. – Беларусь, Минск, 2019. - №7. - С.60-62. (14.00.00; №82)
5. Мирзаева Д.Б. Экстракорпорал уруғлантиришдан (ЭКУ) сўнг ҳомиладорликнинг юзага келиши мумкин бўлган асоратлари // «Назарий ва клиник тиббиёт журнали». Илмий-амалий журнал. №4. Тошкент, 2020. 130-131б. (14.00.00; №3)
6. Саиджалилова Дилноза Джавдатовна, Мирзаева Дилфуза Ботиржоновна. Экстракорпорал уруғлантиришдан (ЭКУ) сўнг ҳомиладорларда акушерлик асоратларнинг хавф омилларини баҳолаш // «Журнал проблемы биологии и медицины». Научно-практический журнал. №5(122). Ташкент, 2020. стр. 127-130. (14.00.00; №19)
7. Саиджалилова Д.Д., Мирзаева Д.Б. Тухумдонларда жарроҳлик амалиётини ўтказган аёлларда фертиликни тиклашда экстракорпорал уруғлантиришнинг (ЭКУ) роли // «Тиббиётда янги кун». Илмий журнал. №3(31). Тошкент, 2020. 469-471 б. (14.00.00; №22)
8. К.Т. Бобоев, Д.Д. Саиджалилова, Д.Н. Ходжаева, Д.Б. Мирзаева. Рол полиморфизма тромбофилических генов гемостаза в невынашивании беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). // «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья». Центральноазиатский научно-практический журнал. Ташкент. 1-2.2020 (89-90), стр. 61-64 (14.00.00; №14).
9. Д.Д. Саиджалилова, З.А. Муминова, Д.Н. Ходжаева, Д.Б. Мирзаева. Особенности течения беременности и родов у женщин с ЭКО на фоне различных форм тромбофилии // «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья». Центральноазиатский научно-практический журнал. Ташкент. 1-2.2020 (89-90), стр. 67-69 (14.00.00; №14).
10. Mirzayeva Dilfuza, Sadjalilova Dilnoza. Role of genetic studies of the haemostatic system in the effectiveness of in vitro fertilization // JOURNAL OF CRITICAL REVIEWS. Vol 7, Issue 09, 2020. R2627-2629 (Scopus)
11. Mukhayo Mansurovna Maksudova, Dilbar Kamaritdinovna Najmutdinova, Nargiza Makhamovna Magzumova, Dinara Khamidillaevna Irnazarova,

Dilfuza Botirjonovna Mirzayeva. ART efficiency in aged women after surgery // JOURNAL OF CRITICAL REVIEWS. Vol 7, Issue 17, 2020. R2275-2282. (Scopus)

12. Мирзаева Д.Б., Саиджалилова Д.Д., Уразова Ш.Б. Анализ генетического полиморфизма генов у женщин с невынашиванием беременности при экстракорпоральном оплодотворении // «Журнал теоритической и клинической медицины». Научно-практический журнал. Том 1. №6. Тошкент, 2021. Стр. 104-106. (14.00.00; №3)

13. Уразова Ш. Б., Саиджалилова Д. Д., Мирзаева Д.Б. ЭКУ бўлган аёлларда кечки муддатидаги ҳомила ташлашда тромбофилиянинг роли // «Тиббиётда янги кун». Илмий журнал. №6(38-1). Бухоро, 2021. 273-276 б. (14.00.00; №22)

14. Мирзаева Д.Б. Молекуляр-генетик маркерлар орқали экстракорпорал уруғлантириш усули оқибатини прогнозлаш // «Тиббиётда янги кун». Илмий журнал. №6(38-1). Бухоро, 2021. 711-714 б. (14.00.00; №22)

15. D.D. Saidjalilova, D.B. Mirzayeva, H.A. Eshtimirova. Ekstrakorporal urug‘lantirishi (EKU) mavjud homilador ayollarda homilani ko‘tara olmaslik va trofoblastik β -glikoprotein darajasi o‘rtasidagi aloqa // “Dermatovenerologiya va reproduktiv salomatlik yangiliklari”. Markaziy Osiyo ilmiy-amaliy jurnali. №3-4.2022 (99-100). 88-90 bb. (14.00.00; №14)

16. D.B. Mirzayeva, Kh.A. Eshtimirova, D.D. Saidjalilova. Ekstrakorporal urug‘lantirishdan (EKU) dan keyin ayollarda homiladorlik va tug‘ruqning kechishi xususiyatlari. “Dermatovenerologiya va reproduktiv salomatlik yangiliklari”// Markaziy Osiyo ilmiy-amaliy jurnali. №3-4.2022 (99-100). 91-93 bb. (14.00.00; №14)

17. Мирзаева Дилфуза Ботиржоновна, Саиджалилова Дилноза Джавдатовна. Особенности распределения частоты аллелей и генотипов гена прогестеронового рецептора (PGR) у женщин с эко узбекской популяции // Tibbiyotda yangi kun. Ilmiy jurnal, 4/2023. Buxoro. 483-485 betlar. (14.00.00; №22)

18. Saidjalilova D.D., Mirzayeva D.B. EКУ mavjud o‘zbek ayollarida progesteron reseptor genining (PGR) allel va genotiplari uchrash darajalarini xususiyatlari // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. Ilmiy jurnal. Toshkent 3/2023, 110-112 betlar. (14.00.00; №3)

II Бўлим (II часть; II part)

19. Саиджалилова Д.Д., Мирзаева Д.Б. Молекуляр-генетик маркерларни қўллаган ҳолда экстракорпорал уруғлантиришда ҳомиладорлик асоратларини прогнозлаш усули // Услужий тавсиянома. Тошкент. 2020й.

20. Мирзаева Д.Б., Рузиева С. Изучение течение беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Сборник материалов учебно-методической конференции «Инновации в медицине: взгляд молодых ученых». – Ташкент.-2018.- 195-196 стр.

21. Мирзаева Д.Б., Ибодуллаева М. Оптимизация методов родоразрешений после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Сборник материалов учебно-методической конференции «Инновации в медицине: взгляд молодых ученых». – Ташкент.- 2018. - 196 стр.

22. Саиджалилова Д.Д., Мирзаева Д.Б., Караманян А.А. Факторы риска акушерских и перинатальных осложнений у беременных после

экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Сборник статей Международной научно-практической конференции. – РФ. -2018. С.18-20.

23. Саиджалилова Д.Д., Мирзаева Д.Б. Определение факторов риска осложнений беременности у беременных с ЭКО // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. 21-24 января 2019г.- Москва, Россия.- 293-294 стр.

24. Мирзаева Д.Б., Алимова С.Е. Экстракорпорал уруғлантиришдан (ЭКУ) сўнг ҳомилдорликнинг кечиши // Журнал Вестник ТМА. - Ташкент, 2019. – Специальный выпуск, посвященный дню молодых ученых. – С.71-72.

25. Муқимова Д.И., Мирзаева Д.Б. Экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) муолажасини ўтказишда тухумдонлар поликистозини мавжуд аёлларда фолликуляр резервини баҳолаш / Журнал Вестник ТМА. - Ташкент, 2019. – Специальный выпуск, посвященный дню молодых ученых. – С.91.

26. F. Ayupova, D. Mirzayeva, D. Saidjalilova. The effectiveness of the procedure of IVF in patients with uterine myoma. // The 21st European Congress on Gynaecological Oncology, 2019 in Athens, Greece. R385

27. F. Ayupova, D. Mirzayeva, D. Saidjalilova. Hyperplastic processes in hormone-dependent organs in women after IVF. // The 21st European Congress on Gynaecological Oncology, 2019 in Athens, Greece. R559.

28. Мирзаева Д.Б. Прогнозирование развития акушерских и перинатальных осложнений при ЭКО // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. - Россия, Москва, 19-21 января 2021г. 91-92 стр.

29. Мирзаева Дилфуза Ботиржоновна, Саиджалилова Дилноза Джавдатовна. Частота и структура акушерских осложнений, и перинатальные исходы при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // Сборник статей LXV Международной научно-практической конференции «WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS», 30 май 2022г., г. Пенза, Россия.

30. D.B. Mirzayeva. Features of the Course of Pregnancy and Childbirth After in Vitro Fertilization (IVF), Considering the Factor of Infertility // Journal of educational and scientific medicine. Volume 1 | Issue 1 | P12-17. Tashkent, 2023.

31. D.B. Mirzayeva, D.D. Saidjalilova. Ekstrakorporal urug‘lantirishdan keyin ayollarda homiladorlik va tug‘ruqning o‘ziga hos kechish xususiyatlari // Ginekologiyaning dolzarb muammolari. Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya to‘plami. Farg‘ona 2023. 253-257 betlar

32. Мирзаева Дилфуза Ботиржоновна, Саиджалилова Дилноза Джавдатовна. Роль полиморфизма гена прогестеронового рецептора (PGR) у женщин с ЭКО в развитии невынашивания // Сборник конференции “Будущее акушерства-гинекологии, репродуктологии и перинатальной медицины”, посвященная памяти профессора Аюповой Ф.М. Бухара, 2023г. 60-61 стр.