

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЯНГИБАЕВА ДИЛФУЗА ТУЛКИНОВНА

**ҲОМИЛА ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ
КЛИНИК–ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

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)

Янгибаева Дилфуза Тулкиновна

Ҳомила туғма нуқсонлари ривожланишининг клиник–генетик

хусусиятлари 3

Янгибаева Дилфуза Тулкиновна

Клинико – генетические особенности формирования врожденных

пороков развития плода..... 25

Yangibayeva Dilfuza Tulkinovna

Clinical and genetic features of the formation of congenital malformations

of the fetus..... 46

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 50

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЯНГИБАЕВА ДИЛФУЗА ТУЛКИНОВНА

**ҲОМИЛА ТУГМА НУҚСОНЛАРИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ
КЛИНИК–ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

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 В2019.2. PhD/Tib825 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Юлдашева Дилчехра Юсупхановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиева Дилфуза Абдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01. рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+99871) 262-33-14.

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

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби,
тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги пайтларда перинатал касалланиш ва ўлимни камайтириш бўйича чора-тадбирларни излаш ва уларни акушерлик муассасалари амалиётига жорий этиш замонавий акушерликнинг долзарб муаммосидир. Бутун дунёда туғма ва ирсий патология ногиронлик, перинатал ва чақалоқлар ўлими таркибида етакчи ўринни эгаллайди. Дунёдаги сўнгги тадқиқотларга кўра, туғма нуқсонлар янги туғилган чақалоқларнинг 5 фоизида учрайди, йилига 303 000 га яқин бола ҳаётининг дастлабки 4 ҳафтасида нуқсонлардан вафот этади¹. Ирсий омиллар (хромосома аномалиялари ва мутант генлар) тахминан 15%, агрессив муҳит омиллари тахминан 10%, ирсий омилларнинг атроф-муҳит омиллари билан бирикмаси (кўп ирсият) 20-25% ҳомилалик туғма нуқсонларни келтириб чиқаради¹.

Жаҳонда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасида кўплаб кашфиётлар қилинган бўлиб, уларнинг асосий йўналишлари оналар ва неонатал касалликлар ва ўлим ҳолатларини камайтиришдир. Туғма нуқсонлар нафақат тиббий, балки ижтимоий муаммодир, айниқса, кўплаб нуқсонларни тузатиш имкониятлари чекланган ва ақлий заифлик билан юзага келадиган нуқсонлар учун улар умуман умидсиздир. Ҳомила нуқсонларининг оғирлиги ва прогнозини белгиладиган энг муҳим патогенетик механизмларни ўрганишда ген экспрессияси ва уларнинг фенотипик намоён бўлиши ўртасидаги муносабатларни ўрганиш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда ҳомиладор аёллар, туғруқдаги ва янги туғилган чақалоқларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш, далилларга асосланган тиббиётга асосланган илғор акушерлик технологиялари тажрибасини амалиётга жорий этиш, кўрсатмалар ижросини назорат қилиш ва бошқа чора-тадбирлар изчил амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда соғлиқни сақлашни ривожлантириш, тиббиёт муассасаларини замонавий тиббий асбоб-ускуналар билан жиҳозлаш, турли соматик касалликларнинг профилактикасини такомиллаштириш ва уларнинг асоратларини камайтириш тиббиётнинг долзарб муаммоларидан ҳисобланади. Шу муносабат билан 2022-2026-йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегиясининг етгита устувор йўналишига мувофиқ, тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш мақсадида "... бирламчи тиббий-санитария ёрдамида малакали ёрдам сифати..."² каби вазифалар қўйилган. Пренатал диагностика усулларини ривожлантиришнинг эришилган даражасига ва тиббий генетик хизматнинг ривожланишига, ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик босқичида туғма нуқсонлар шаклланишининг олдини олиш имкониятига қарамай, туғма нуқсонли ва хромосома аномалиялари бўлган болалар сони анча юқори даражада қолмоқда, шунингдек, уларни башорат қилиш усуллари мавжуд эмас.

¹ ЖССТ. Ҳомила нуқсонлари. 2022й. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сон. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора– тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламни янада кенгайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий-профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муаян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда прегравидар тайёргарликнинг асосий вазифаси ота-оналарнинг мавжуд соғлиғининг бузилишларини тўғирлашдан иборат бўлиб, эр-хотин ҳомиладорлик даврига энг яхши саломатлик ва тўлиқ психологик тайёргарликда киришади. Турли мамлакатларда ҳомила нуқсонларнинг популятсияда учраш частотаси оралиғи жуда кенг. Дунёда янги туғилган чақалоқлар ўлимининг 21% дан ортиғи туғма нуқсонлар мавжудлиги билан боғлиқ (Egbe AC., 2015). Қайси ҳомила нуқсони учрашидан қатъи назар, ушбу жиддий туғма касалликларнинг олдини олиш ва даволаш керак. 2010 йилда Жаҳон соғлиқни сақлаш ассамблеяси ривожланишида нуқсонлари бўлган болаларнинг бирламчи профилактикасини ва соғлиғини мустаҳкамлашни рағбатлантиришга чақирувчи резолюцияни қабул қилди: рўйхатга олиш ва назорат қилиш тизимини ривожлантириш ва мустаҳкамлаш; тажриба ошириш ва салоҳиятни ошириш; этиология, диагностика ва профилактика соҳасида илмий-тадқиқот ва илмий ишларни кучайтириш; халқаро ҳамкорликни мустаҳкамлаш (ЖССТ, 2022).

МДХ давлатлари аҳолисида ҳомила нуқсонларининг частотаси сезиларли бўлади. 10 йил давомида номаълум этиологиянинг туғма нуқсонлари сони 80 дан 35-40% гача камайди (Пикуза Т.В. ва ҳаммуаллифлар, 2021). Шу мақсадда Европада 20 дан ортиқ давлатни бирлаштирган халқаро EUROCAT маркази ташкил этилган бўлиб, у иштирокчи давлатлар ҳудудида туғма нуқсонларнинг барча ҳолатларини ҳисобга олади. Туғма патологияларни назорат қилиш ҳомила нуқсонлари даражаси юқори бўлган ҳудудларни аниқлаш, уларнинг частотасидаги ўзгаришларни аниқлаш имконини беради. Умумлаштирилган маълумотларга кўра, туғма нуқсонларнинг умумий частотаси 1000 та янги туғилган чақалоққа 10,3 дан 32,3 гача (Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., 2020).

Мамлакатимизда аёлларнинг репродуктив саломатлиги энг муҳим тиббий ва ижтимоий муаммолардан биридир. Онанинг саломатлиги миллат саломатлигини ифодалайди. Соғлом насл туғилиши учун, бола туғилишидан олдин тиббий генетик текширувдан ўтишга арзийди. Эктопик ҳомиладорлик, ятроген биотсеноз, эрта туғилишнинг пайдо бўлиши билан бир қаторда ҳозирги кунга қадар ҳал этилмаган муаммолардан бири бу ривожланмаётган ҳомиладорликнинг сабабларини аниқлашдир, уларнинг тез-тезлиги сўнгги ўн йилликда эрта босқичларда спонтан тушиш ҳолатлари орасида. йиллар 45-88,6% гача ўсди ва пасайиш тенденциясига эга эмас. Ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида энг кўп учрайдиган сабаблар генетик аномалиялар (6 ҳафтагача ривожланмаган ҳомиладорлик 70% гача, 10 ҳафтагача 50% ва ҳомиладорлик 12 ҳафтадан кейин 5%), ҳар учала сабаб (гормонал касалликлар, инфекциялар (30%)) бир вақтнинг ўзида мавжуд бўлиши мумкин (Аюпова Ф.М., Комарин А.С., Саиджалилова Д.Д., 2012, Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI., 2017).

Шундай қилиб, туғма нуқсонлар муаммоси атроф-муҳитнинг ёмонлашуви шароитида, айниқса мегаполисларда жуда долзарбдир, бу ерда нуқсонлар даражасида аниқ ўсиш тенденцияси мавжуд. Туғма нуқсонларнинг шаклланишига йўл қўймаслик учун уларнинг келиб чиқишига қандай омиллар сабаб бўлишини ҳомиладорликдан олдин тўғри аниқлаш лозим. Юқоридаги вазифаларни ҳал этиш туғма нуқсонлар келиб чиқиши мумкин бўлган аёлларни прегравидар даврда аниқлай олиш ва уларга индивидуал прегравидар тайёрганликни билан эришилиши мумкин, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг 012300281-сонли “Аёллар ва болаларнинг тиббий-ижтимоий саломатлиги муаммолари. Диагностика, прогноз, даволаш ва профилактика масалаларини ҳал этиш” илмий-тадқиқот режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади клиник-лаборатор ва молекуляр генетик анализлар асосида ўзбек этник гуруҳи аёлларида ҳомиланинг ривожланиши нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташини башорат қилиш мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

анамнезида ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларнинг соматик, тромботик, акушерлик ва гинекологик ҳолатининг хусусиятларини баҳолаш;

ўзбек этник гуруҳида ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи шаклланишида гомоцистеиннинг ролини баҳолаш;

гипергомоцистеинемияси бўлган аёлларда ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи ривожланишида фолат цикли ген полиморфизмларининг (MTHFR (A1222Val, Glu429Ala), MTR(Asp919Gly), MTRR(Le22Met)) турли генотипик вариантларини баҳолаш;

ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида анамнезида ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган 110 нафар аёлни проспектив равишда кузатилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий усуллар билан қон плазмасидаги гомоцистеин даражасини, периферик қонда молекуляр генетик текшируви фолат цикли генларидаги (MTHFR (A1222Val, Glu429Ala), MTR (Asp919Gly) , MTRR (Ile22Met)) мутациялар баҳоланган.

Тадқиқотнинг усуллари. Белгиланган вазифаларни ҳал қилишда клиник, биокимёвий, генетик, инструментал, статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

клиник ва анамнестик маълумотларни таҳлил қилиш асосида ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда ҳомиладорликни режалаштириш босқичида ҳам, антенатал даврда ҳам устувор тиббий-ижтимоий хавф омиллари исботланган;

ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда гомосистеин алмашинувида иштирок этадиган ферментларнинг генетик полиморфизмларини аниқлашнинг илмий прогностик аҳамияти исботланган;

ферментларнинг генетик полиморфизми ва ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи клиник кўринишлари ўртасидаги қиёсий корреляция таҳлили натижасида ўзаро боғлиқликлар исботланган;

ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда гомосистеин метаболизмида иштирок этадиган ферментларнинг генетик полиморфизмлари мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда прегравидар даврдан бошлаб профилактика ва ушбу аёлларни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган ва унинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

прегравидар тайёргарлик босқичида туғма нуқсони бўлган боланинг туғилиши учун хавф мезонлари ишлаб чиқилган бўлиб, бу профилактика чоралари тизими учун ҳомиланинг туғма нуқсонлари хавфининг кўламини баҳолаш ва ривожланиш энг муҳим хавф омилларини аниқлаш имконини беради. Юқори хавфли гуруҳларни шакллантириш ҳомиладорликни режалаштириш ва эрта ҳомиладорлик босқичида бирламчи тиббий ёрдам шифокорлари (умумий амалиёт шифокорлари, умумий амалиёт шифокорлари, оилавий шифокорлар, акушер-гинекологлар, педиатрлар) томонидан амалга оширилиши лозимлиги асосланган;

аёлларнинг клиник ва анамнестик маълумотларига кўра, биокимёвий ва молекуляр генетик маълумотларга кўра, ҳомилада туғма нуқсонларнинг пайдо бўлиш эҳтимоли ва антенатал даврда ҳомиланинг туғма нуқсонлари мавжудлигини ташхислаш мумкинлиги асосланган;

анамнези асоратланган аёлларда туғма нуқсонлар ва ривожланмаган ҳомиладорликнинг олдини олиш ва олдини олишда метилфолатдан фойдаланиш усулини қўллаш асосланган;

анамнезида туғма нуқсонлари ва ривожланмаган ҳомиладорлик бўлган ҳомиладор аёлларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, генетик, биокимёвий, инструментал ва статистик усулларни қўллаш, шунингдек, ҳомиладор аёлларда туғма нуқсонлар ва ривожланмаган ҳомиладорликнинг олдини олишда метилфолатни қўллаш билан текширилган этарли миқдордаги анамнези асоратланган аёллар билан тасдиқланган. Олинган маълумотлар хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланган. Хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти ҳомила нуқсонлари ва ҳомилани ривожланишидан тўхташига олиб келадиган фолий сикли генлари мутант аллеллар ва генотипларини (MTHFR (Al222Val, Glu429Ala), MTR (Asp919Gly), MTRR (Ile22Met)) аниқлаш, ҳомила нуқсонлари ривожланиши ва салбий перинатал оқибатлар билан туғилиш частотасининг камайиши ва ҳомила ҳолатига аниқ терапевтик таъсири тўғрисида лаборатория маълумотларини олиш бўлиб, бу такомиллаштирилган профилактика усулининг самарадорлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, клиник ва инструментал тадқиқотлар асосида анамнезида ҳомила нуқсонлари ва ҳомила ривожланишидан тўхташи бўлган аёлларни метилфолат препаратини қўллаган ҳолда профилактика учун алгоритм ишлаб чиқилган. Юқори клиник самарадорлик аниқланди ва уни ҳомила нуқсонлари ривожланиши ва ҳомила ривожланишини тўхташини олдини олишда қўллаш мақсадга мувофиқлиги исботланган. Таклиф этилаётган терапия биокимёвий жараёнларни нормаллаштириш, ҳомиладор аёлларда асоратларнинг олдини олишга олиб келадиган фолий кислотасининг сўрилишини яхшилаш, шунингдек, перинатал касалланиш ва ўлимни камайтириш бўйича кўрилаётган чоратадбирлар самарадорлигини ошириш орқали даволаш натижаларининг яхшиланиши изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи Эксперт кенгашининг 29.01.2024 йил №01/066-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси 22.01.2024 йил №09-12608 - сонли хати хати юборилган):

биринчи илмий янгилик: Клиник ва анамнестик маълумотларни таҳлил қилиш асосида ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда ҳомиладорликни режалаштириш босқичида ҳам, антенатал даврда ҳам устувор тиббий-ижтимоий хавф омиллари баҳоланди. Тавсия этилган прогноз ва предгравидар тайёргарлик усуллари такрорий ҳомила

туғма нуқсонлари (ХТН) ва ривожланмаган ҳомиладорлик (РХ) ҳолатларини камайтириши мумкин. Илмий инновация Тошкент шаҳар 8-туғруқ комплекси "16" июл 2023 йил №138 сонли ва Бўка тумани кўп тармоқли марказий шифохонаси "9" январ 2023 йил №01/18 сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: анамнезида ХТН ва РХ бўлган аёлларда ҳомила нуқсонлари ва ҳомила кўтара олмасликни олдиндан тахмин аниқлаш усули тадбиқ қилиниб, бу гинекологга ХТН ва РХни қайта ривожланиш ҳавфини осон аниқлаш ва предгравидар тайёргарлик ўтказиш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: предгравидар тайёргарлик ўтказишда ХТН ва РХ бўлган аёллада аборт ва ундан кейинги даволаниш харажатларини камайтириш, шунингдек, ҳомиладорликни қисқартириш ҳисобига анамнезида ХТН ва РХ бўлган 36 та аёлга 3 ой мобайнида метилфолат билан прегравидар тайёргарлик ўтказиш 16 200 000 сўмни ташкил этиб, ХТН ва РХ билан 36 беморни даволашнинг 1 курси нархи харажатлари 41 580 000 сўм, стандарт усулда эса 63 540 000 сўмни ташкил қилади. Ўтказилган прегравидар тайёргарлик натижасида 36 аёлда бюджет маблағларидан 25 380 000 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан 21 960 000 иқтисод қилинган. **Хулоса:** ХТН ва РХ анамнезига эга бўлган аёлларни хавф гуруҳини аниқлаган ҳолда предгравидар тайёргарлик ўтказиш натижасида 1та бемор учун бюджет маблағларини 705 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 610 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда гомоцистеин алмашинувида иштирок этадиган ферментларнинг генетик полиморфизмларини аниқлашнинг илмий прогностик аҳамияти асосланди. Бу анамнезида ХТН ва РХ бўлган аёлларда фолат цикли генларида мутация мавжудлигини аниқлаб, кейинги ҳомиладорликларда бўлиши мумкин бўлган асоратларни ва қайта ХТН ва РХ кузатилишини олдини олиш имконини беради. “Ҳомила нуқсонлари ривожланиш хавфининг генга боғлиқ бўлган текширувлари” мавзусидаги услубий тавсиянома Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2022 йил “29” июн 11- сонли буйруғи билан Тошкент шаҳар 4-туғруқ комплексининг 2023 йил “01” июн 49-Т-сонли буйруғи ва Бўка тумани марказий шифохонасининг 2023йил “9” январ 01/17 буйруғи билан амалиётга жорий қилинган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: аёлларда ҳомиладорликнинг ҳомила нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи билан асоратланиши, ҳомиладорликни тиббий кўрсатмаларга кўра тўхтатиш, перинатал ўлим кўрсаткичларининг 94% га каматиши кузатилди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: анамнезида ХТН ва РХ бўлган аёллада кейинги ҳомиладорликка тайёрлашда қонда гомоцистеин миқдори ва фолат цикли генларида мутацияларни аниқлаб, патогенетик жиҳатдан предгравидар тайёргарлик ўтказишда ХТН ва РХ бўлган аёллада аборт ва ундан кейинги даволаниш харажатларини камайтириш, шунингдек, ҳомиладорликни қисқартириш ҳисобига анамнезида ХТН ва РХ бўлган 36 та аёлга 3 ой

мобайнида метилфолат билан прегравидар тайёргарлик ўтказиш 16 200 000 сўмни ташкил этиб, ХТН ва РХ билан 36 беморни даволашнинг 1 курси нархи харажатлари 41 580 000 сўм, стандарт усулда эса 63 540 000 сўмни ташкил қилади. Ўтказилган прегравидар тайёргарлик натижасида 36 аёлда бюджет маблағларидан 25 380 000 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан 21 960 000 иқтисод қилинган. **Хулоса:** ХТН ва РХ анамнезига эга бўлган аёлларни хавф гуруҳини аниқлаган ҳолда предгравидар тайёргарлик ўтказиш натижасида 1та бемор учун бюджет маблағларини 705 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 610 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ҳомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда гомоцистеин метаболизмида иштирок этадиган ферментларнинг генетик полиморфизмлари мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда прегравидар даврдан бошлаб профилактика ишлаб чиқилди ва унинг самарадорлиги баҳоланди. Анамнезида ХТН ва РХ мавжуд аёлларда фолат цикли генларида аниқланган мутацияси бўлган аёлларда қонда гомоцистеин миқдори юқорилиги аниқланди. “Ҳомила нуқсонлари ривожланиш хавфининг генга боғлиқ бўлган текширувлари” мавзусидаги услубий тавсиянома Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2022 йил “29” июн 11- сонли буйруғи билан анамнезда ХТН ва РХ бўлган аёлларни ҳомиладорликдан олдин ҳомиладор бўлишга тайёрлаш усули жорий этилди. Амалиётга Тошкент шаҳар 4-туғруқ комплексининг 2023 йил “01” июн 49-Т-сонли буйруғи ва Бўка тумани марказий шифохонасининг 2023йил “9” январ 01/17 буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: ушбу контингент аёлларга предгравидар тайёрлаш босқичида метилфолат 800мкг суткасига тавсия қилиш билан кейинги ҳомиладорликда ушбу патологияни қайта ривожланишини патогенетик жиҳатдан бартараф қилиш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: анамнезида ХТН ва РХ бўлган аёллада кейинги ҳомиладорликка тайёрлашда қонда гомоцистеин миқдори ва фолт цикли генларида мутацияларни аниқлаб, патогенетик жиҳатдан предгравидар тайёргарлик ўтказишда ХТН ва РХ бўлган аёллада аборт ва ундан кейинги даволаниш харажатларини камайтириш, шунингдек, ҳомиладорликни қисқартириш ҳисобига анамнезида ХТН ва РХ бўлган 36 та аёлга 3 ой мобайнида метилфолат билан прегравидар тайёргарлик ўтказиш 16 200 000 сўмни ташкил этиб, ХТН ва РХ билан 36 беморни даволашнинг 1 курси нархи харажатлари 41 580 000 сўм, стандарт усулда эса 63 540 000 сўмни ташкил қилади. Ўтказилган прегравидар тайёргарлик натижасида 36 аёлда бюджет маблағларидан 25 380 000 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан 21 960 000 иқтисод қилинган. **Хулоса:** ХТН ва РХ анамнезига эга бўлган аёлларни хавф гуруҳини аниқлаган ҳолда предгравидар тайёргарлик ўтказиш натижасида 1та бемор учун бюджет маблағларини 705 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 610 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: аёлларда ҳомила туғма нуқсонлари (ХТН) ва ривожланмаган ҳомиладорлик (РХ) анамнезига эга бўлган аёлларни предгравидар тайёрлаш ва ҳомиладорликда олиб бориш алгоритми ишлаб

чиқилган бўлиб, у репродуктив хусусиятни тиклаб, ХТН ҳолатларини 40 баробарга, РХ кузатилишини 7 бараварга ва плацентар дисфункциясини 2,5 баробарга камайтиради. Тавсия етилган прогноз ва предгравидар тайёргарлик усуллари такрорий ХТН ва РХ ҳолатларини камайтириши мумкин. “Анамнезида ҳомила ривожланиш нуқсонлари бўлган аёлларни прегравидар тайёрлаш ва ҳомиладорликни олиб бориш” мавзусидаги услубий тавсиянома Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2022-йил “29” июн 11-сонли буйруғи билан соғлиқни сақлаш муассасаларида анамнезда ХТН ва РХ бўлган аёлларни ҳомиладорликдан олдин ҳомиладор бўлишга тайёрлаш ва ҳомиладорликда олиб бориш усули жорий этилди. Амалга ошириш Тошкент шаҳар 8-туғруқ комплекси "16" июл 2023 йил №138 сонли ва Бўка тумани кўп тармоқли марказий шифохонаси "9" январ 2023 йил №01/18 сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ХТН ва РХ тарихига эга бўлган аёллар учун дифференциаллашган предгравидар тайёргарликни амалга ошириш такрорий ХТН ҳолатларини 40 баробарга, РХ кузатилишини 7 бараварга ва плацентар дисфункциясини 2,5 баробарга камайтиришга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: дифференциаллашган предгравидар тайёргарликдан ўтган ХТН ва РХ бўлган 36 та аёлга 3 ой мобайнида метилфолат билан прегравидар тайёргарлик ўтказиш 16 200 000 сўмни ташкил этиб, ХТН ва РХ билан 36 беморни даволашнинг 1 курси нархи харажатлари 41 580 000 сўм, стандарт усулда эса 63 540 000 сўмни ташкил қилади. Ўтказилган прегравидар тайёргарлик натижасида 36 аёлда бюджет маблағларидан 25 380 000 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан 21 960 000 иқтисод қилинган. **Хулоса:** ХТН ва РХ анамнезига эга бўлган аёлларни хавф гуруҳини аниқлаган ҳолда предгравидар тайёргарлик ўтказиш натижасида 1 та бемор учун бюджет маблағларини 705 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 610 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та илмий–амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 1 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети

шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар тақдим этилган.

Диссертациясининг **“Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва эрта репродуктив йўқотишлар замонавий акушерлик муаммоси сифатида”** биринчи бобда ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича мавжуд адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган, ҳал этилмаган ва аниқлаштиришни талаб қиладиган ушбу муаммонинг жиҳатлари тизимлаштирилган, ҳомила нуқсонлари ва унинг олдини олишда гомоцистеин ва генетик маркерлар роли бўйича тадқиқотлар ўтказилган.

Иккинчи бобда **“Материаллар ва тадқиқот усуллари. Текширувдан ўтган ҳомиладор аёлларнинг клиник хусусиятлари”** материали ва тадқиқот усуллари батафсил тавсифланган. Тадқиқот мақсадига эришиш учун ишлаб чиқилган клиник-лаборатория меъзонлари асосида Тошкент тиббиёт академияси 2-клиникасининг туғруқ мажмуасида ҳомила нуқсонлари ва анамнезида ривожланмаган ҳомиладорлик бор 20 ёшдан 40 ёшгача бўлган жами 185 нафар аёл тиббий кўрикдан ўтказилган. Тадқиқотлар ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ривожланмаган ҳомиладорлик билан асоратланган олдинги ҳомиладорликдан 2 ой - 1 йил ўтгач ўтказилди. Асосий гуруҳ режалаштирилган ҳомиладорлик бошланишидан камида 3 ой олдин ва кейинги ҳомиладорликда туғилишдан олдин метилфолат ва витамин B12 билан профилактик терапия олган 110 аёлдан иборат бўлган. Назорат гуруҳи асоратланмаган анамнез ва соғлом болалари бўлган 75 аёлдан иборат эди.

Ташхис қуйидагилар асосида ўрнатилади: акушерлик тарихи, клиник кўринишлар, биокимёвий ва генетик кўрсаткичлар, ултратовуш текшируви.

Аёлларда молекуляр генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология ва қон қуйиш илмий-амалий тиббиёт маркази лабораториясида ўтказилди.

Полимераза занжири реакцияси (ПЗР) учун қон намуналари "VАС-SUETTE" (Австрия) ЭДТА пробиркаларида тўпланган. Периферик қон лимфоцитларидан геномик ДНКни экстракцияси баъзи мадификациялар билан стандарт фенол-хлороформ депротейнизацияси (Sambrook J., Fritsh E. F., Maniatis T., 1989), шунингдек ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ РНК-сорб ООО тўпламлари «ИнтерЛабСервис» ва «ДНК-экспресс қон» НПФ «Литех» (Москва) ёрдамида амалга оширилди. ДНК намуналарининг сифати NanoDrop 2000 "ThermoScientific" (АҚШ) спектрофотометри ёрдамида текширилди.

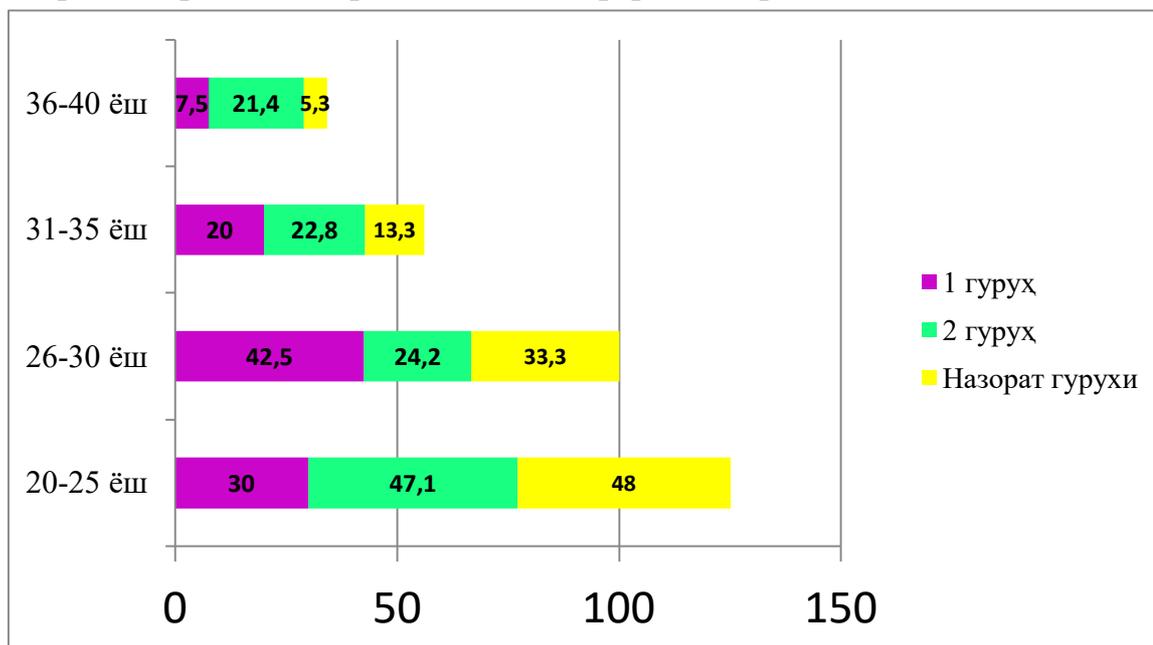
Ултратовуш текшируви Алока ССД-1700 қурилмаси (Япония) ёрдамида барча ҳомиладор аёллар учун трансабдоминал усул ёрдамида ҳомиладор аёлни олдиндан тайёрламасдан амалга оширилди. Плацентанинг тасвирини олгандан сўнг, унинг шакли, жойлашиши, контурлари, тузилиши ўрганилди

ва йўлдошнинг қалинлиги ўлчанди. Плацента қалинлиги киндик ичакчасидаги жойдан ўлчанди. Плацентани ўрганишда етуклик босқичлари бўйича П. Граннум ва бошқаларнинг таснифи ишлатилган(1979). Хорион пластинка, плацента паренхимаси, базал қатлам ва ҳомиладорлик даврининг эхографик хусусиятларига кўра, плацента етуклигининг 4 даражаси ажратилган.

Статистик усуллар. Рақамли материал шахсий компьютерда статистик қайта ишланди. Ўртача арифметик (M), стандарт оғиш (s), нисбий қийматлар (частота, фоизлар), хатолик эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Студент критерийси (t) ҳисоблаб чиқилган.

Статистик материаллар Jamovi 2.2.5.0 дастури ёрдамида қайта ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик характери баҳоловчи корреляция коэффициенти Spearman даражали корреляция усули ёрдамида ҳисоблаб чиқилган ва муносабатларнинг мустақамлиги Чедокка шкаласи ёрдамида баҳоланган.

Диссертациянинг **“Ҳомила ривожланишидаги нуқсонлари бўлган беморларни клиник ва лаборатория текшируви натижалари”** номли учинчи бобида 2 гуруҳга бўлинган 110 нафар аёлнинг проспектив таҳлили натижалари келтирилган. Биринчи гуруҳга хомилалик туғма нуқсони бўлган 40 нафар аёл, иккинчи гуруҳга эса ривожланмаган ҳомиладорлик тарихи бўлган 70 нафар аёл кирди. Назорат гуруҳига асоратланмаган акушерлик/перинатал тарихга эга 75 нафар аёл кирди.



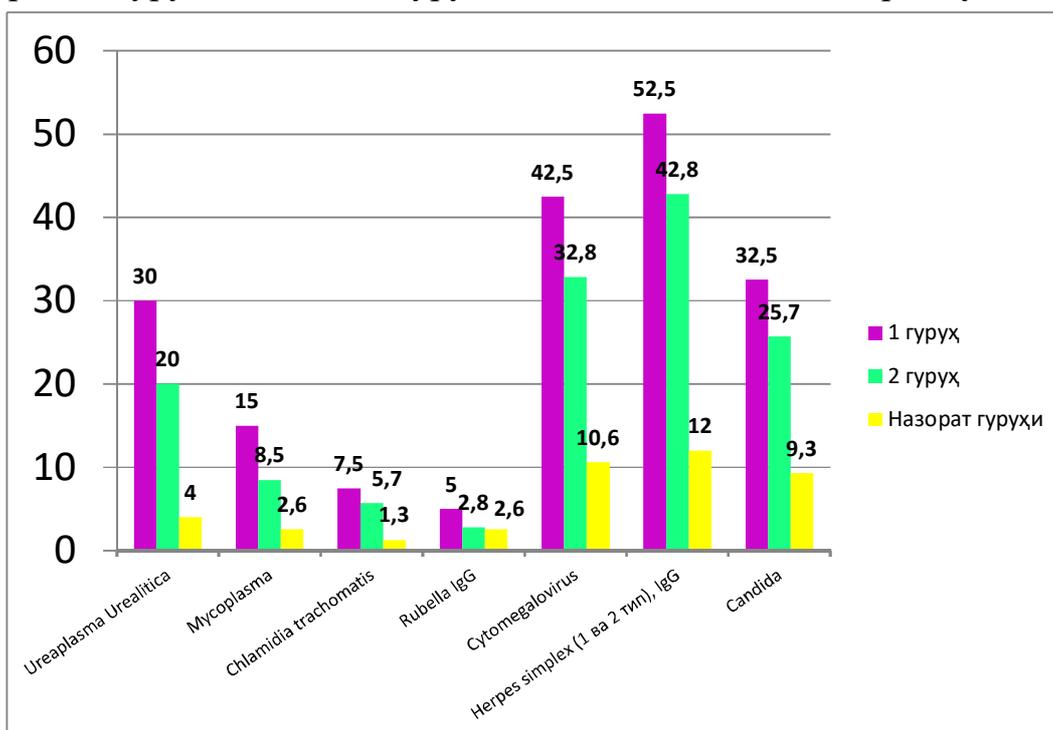
1-расм. Текширилган ҳомиладор аёлларнинг ёши, %

2-гуруҳ аёлларининг мурожаатини таҳлил қилганда, 20 ёшдан 25 ёшгача бўлган аёлларнинг мутлақ кўпчилигини 33 нафар (47,1%) ташкил этиши маълум бўлди, бу 1-гуруҳдагига нисбатан 1,6 баробар кўпдир. 26-30 ёшдан бошлаб эса 1-гуруҳга қараганда - 1,7 марта камроқ. Худди шу динамика иккинчи гуруҳдаги 31 ёшдан 40 ёшгача бўлганлар орасида ҳам қайд этилган (мос равишда 22,8 ва 21,4%). Бундан келиб чиқадики, ҳомиланинг туғма

нуқсони бўлган кўпроқ 26 ёшдан ошган аёлларда ҳомиладорлик кузатилган. Ривожланишдан тўхтаган ҳомиладорлик эса ҳар қандай ёшдаги аёлларда пайдо бўлиши мумкин.

Паритет таҳлили шуни кўрсатдики, 1-гурӯҳ аёлларида 4 тагача ҳомиладорлик сезиларли даражада тез-тез учрайди - 33 (82,5%), 4 дан 11 гача ҳомиладорлик 2-гурӯҳ аёлларида сезиларли даражада тез-тез учрайди.

Таҳлиллар 1-гурӯҳдаги аёлларда Cytomegalovirus, Herpes Simplex (1 ва 2 тип) кўпроқ тарқалганлиги аниқланди: Cytomegalovirus 42,5% аёлларда, иккинчи гурӯҳда эса 32,8% аёлларда аниқланган. Herpes Simplex эса биринчи гурӯҳда 1,2 марта кўп учраган (52,5%). Бактериал инфекцияни ўрганиш шуни кўрсатдики, Ureaplasma Urealitica, Mycoplasma, Chlamidia trachomatis биринчи гурӯҳда иккинчи гурӯҳга нисбатан 1,3 ва 1,7 марта кўп аниқланган.



2-расм. Текширилаётган гуруҳда инфекциянинг мавжудлиги, %

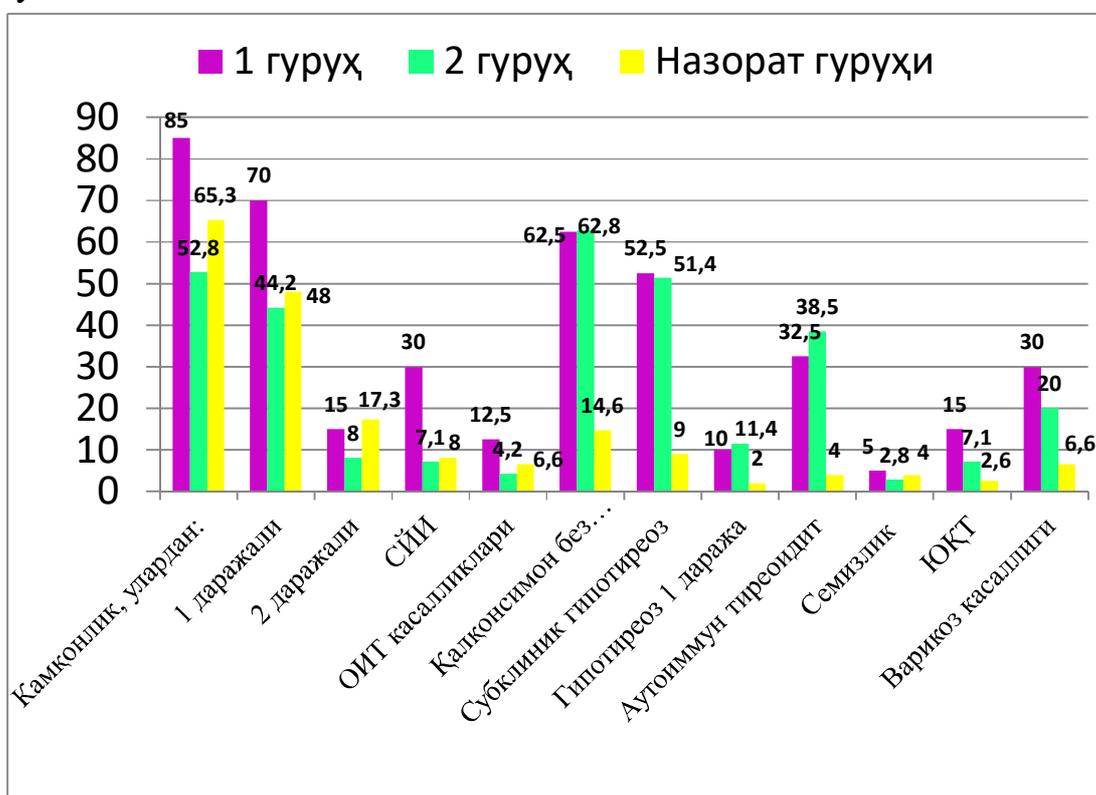
Яқин қариндошларнинг тромботик асоратлари назорат гуруҳи билан солиштириганда тромбитк асоратлар 1-гурӯҳда 3,5 марта, 2-гурӯҳда эса 3,2 марта кўп учраши аниқланди. Эҳтимол, бу кўрсаткичлар асоратларни ривожланишида генетик детерминантларнинг аҳамияти ва асослилигини кўрсатади.

Олдинги ҳомиладорликда фоллий кислотасини истеъмол қилиш таҳлил қилинганда, ҳомиладор аёлларнинг атиги 72,8 %и ҳомиладорлик даврида фоллий кислотасини қабул қилганлиги аниқланди. Назорат гуруҳида ва 1-гурӯҳда бу кўрсаткичлар деярли бир хил фоизда - 94,6 ва 92,5% ни ташкил этди. Гуруҳлар танланишини ҳисобга олган ҳолда, олдинги ҳомиладорликларда фоллий кислотасини қабул қилишни қайси ҳафтадан

бошлаганлиги таҳлил қилинди. Ҳомиладор аёлнинг танасида фолий кислотасининг этишмаслиги, албатта, бошқа асоратлар хавфининг ортиши сифатида намоён бўлади; прегравидар даврда фолий кислотасини истеъмол қилиш назорат гуруҳига (16,9%) нисбатан 1 ва 2 гуруҳларда бўлмаганлиги аниқланди. Препаратни қабул қилиш ҳар икки гуруҳда ҳам назорат гуруҳига нисбатан кеч бўлган: 43,2 ва 39,2% ҳомиладорликнинг 7-8 хафтасидан сўнг қабул қила бошлаган.

Ҳомила нуқсонлари тузилишини таҳлил қилганда, асаб найлари аномалиялари етакчи ўринни эгаллади (55%).

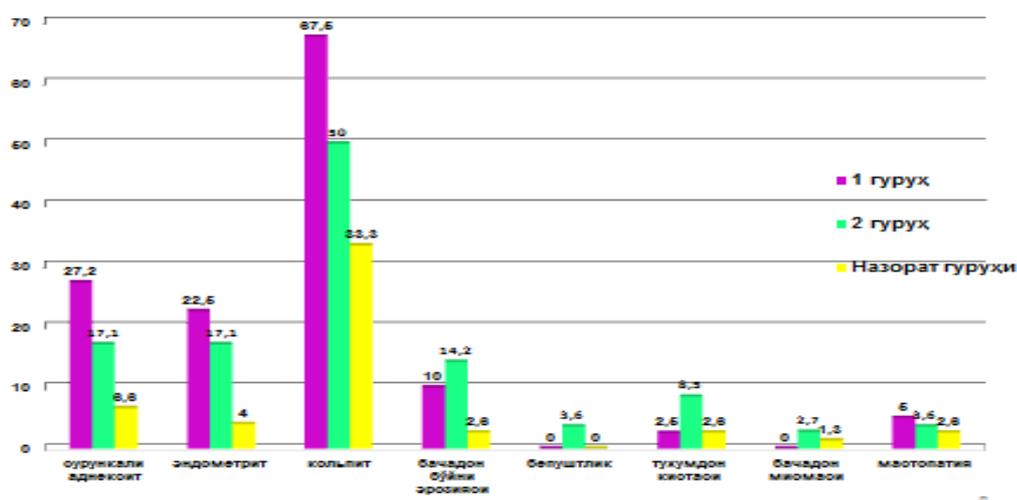
Гипергомосистеинемия ривожланишига олиб келувчи омиллардан бири соматик патологиянинг мавжудлиги ҳисобланади. Текширувдан ўтганлар орасида энг кўп учрайдиган ташхислар гипотиреоз ва аутоиммун тиреоидит (ҳар 2-аёлда), анемия (ҳар 2-аёлда), юрак-қон томир касалликлари (ҳар 3-аёлда), ошқозон-ичак тракти касалликлари эса сезиларли даражада камроқ бўлган.



3-расм. Текширилаётган беморларда соматик касалликлар, %.

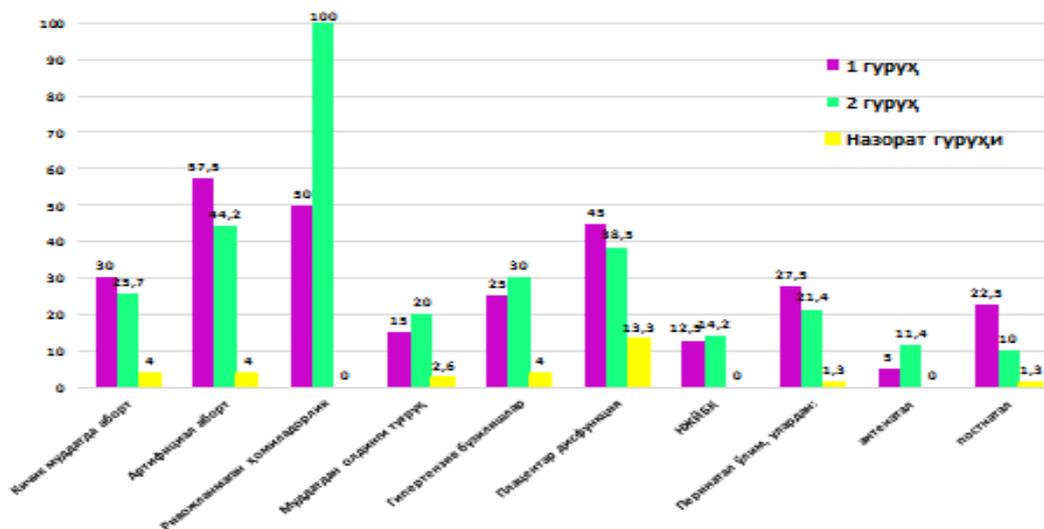
Деярли ҳар 2-аёлда турли даражадаги камқонлик бор эди, уларнинг мавжудлиги ҳомиладорлик пайтида баъзи асоратларни келтириб чиқаган бўлиши мумкин. Пастки веналарнинг варикоз касаллиги - биринчи гуруҳда 30% (12 ҳолатда), иккинчи гуруҳда эса 20% (14 ҳолатда) учради. Текширувдан ўтган ҳар иккинчи аёлда қалқонсимон без касалликлари бўлган, улар орасида гипотиреоз ва аутоиммун тиреоидит энг кўп учради.

Шундай қилиб, камқонлик ва гипотиреоз 1 ва 2-гурӯҳлардаги аёлларда энг кўп учради, эҳтимол бу касалликларнинг мавжудлиги ҳомиладорликнинг кейинги асоратларини келтириб чиқарган бўлиши мумкин.



4-расм. Текширилаётган ҳомиладор аёлларнинг гинекологик тарихи, (%)

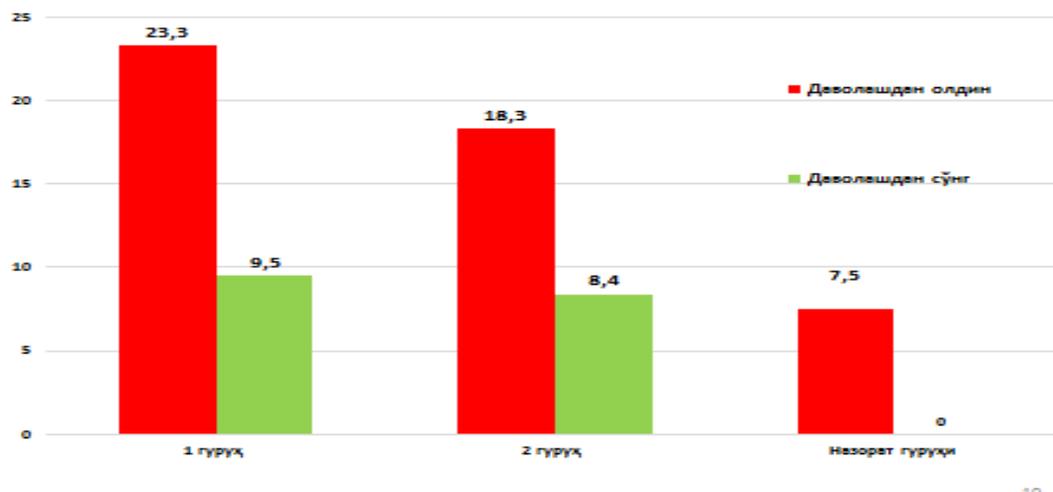
Гинекологик тарихни ўрганиш шуни кўрсатдики, бачадон бўйли эрозияси кўпроқ 2-гурӯҳ аёлларида - 10 (14,2%), 1-гурӯҳда - 4 (10%) ҳолларда кузатилган (4-расм). Колпит 1-гурӯҳдаги аёлларда ҳам тез-тез кузатилган - 27 (67,5%), бу 2-гурӯҳга қараганда кўпроқ. Эндометрит ҳам 1-гурӯҳда 2-гурӯҳга нисбатан кўп учрайди. 2-гурӯҳ аёлларида тухумдон кисталари биринчи гуруҳга қараганда 3 марта кўп кузатилган. Бепуштлиқ ва бачадон миомаси фақат 2-гурӯҳ аёлларида ташхис қўйилган бўлса, биринчи гуруҳда бу кўрсаткич аниқланмаган. Бу текширилган беморларнинг гормонал ҳолатининг аҳамиятини кўрсатади. Шундай экан, шикоятлар ва клиник текширувлар шифокорни аёлларни янада чуқурроқ текшириш учун ундаши керак.



5-расм. Текширилаётган аёлларнинг акушерлик тарихи, %

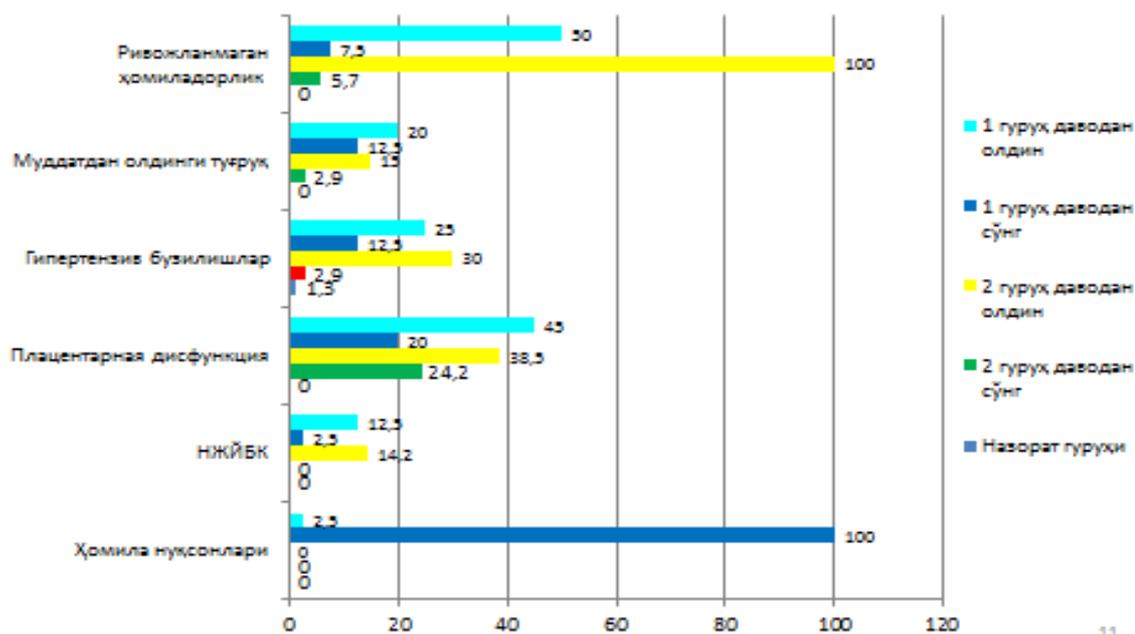
Акушерлик анамнезини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши ва тиббий сабабларга кўра абортлар иккала гуруҳда ҳам кўп учрайди – 30,25%, шунингдек, 57,5%; мос равишда 44,2% (5-расм). 2-гуруҳда текширилганларнинг барчасида ҳомила ўсишдан тўхташи аниқланган - 70 (100%) ҳолатда, биринчи гуруҳда бу кўрсаткич 2 баравар кам. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, ҳомиладорлик пайтида юзага келиши мумкин бўлган асоратларни ўз вақтида олдини олиш учун анамнезни тўлиқ ўрганиш керак.

В1, В6 ва В12 витаминлари, шунингдек, фолий кислотаси метионин алмашинуви учун жавобгардир. Агар ушбу компонентлардан камида биттаси этишмовчилиги бўлса, гипергомоцистеинемия ривожланиши мумкин. Қондаги метионин миқдори ортиши фонида юзага келадиган гипергомоцистеинемия ҳомила нуқсонлари келтириб чиқаради. Бизнинг тадқиқотимизда беморларнинг биринчи гуруҳида гомоцистеин даражаси назорат гуруҳига нисбатан 3,1 баравар юқори эканлигини аниқланди. Эҳтимол, бу кўрсаткич ҳам бола учун жиддий муаммоларни келтириб чиқарадиган ҳомила нуқсонларининг ривожланишига туртки бўлган. Иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич назоратга нисбатан 2,5 баравар юқори (6-расм). Шунинг учун ташхис қўйилган гипергомоцистеинемия қон томирларида тромб ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин. Бу ҳомиладорлик даврида қон томирларининг умумий патологиясига, ҳомила ривожланишдан тўхташига ва гипертоник касалликларга олиб келган бўлиши мумкин.



6-расм. Текширилаётган аёллардаги гомоцистеин миқдори, %

Даволанишдан сўнг ҳомиладорлик натижаларини таҳлил қилиб, биз ҳомиланинг туғма нуқсонлари фақат биринчи гуруҳдаги 2 (5%) беморда аниқланганлигини, қолган гуруҳларда эса бу кўрсаткич аниқланмаганлигини аниқладик. Ушбу маълумотлар ҳомиланинг туғма нуқсонлари ривожланишининг олдини олиш учун бошқарув тактикаси ва танланган метилфолат дозасининг тўғрилигини тасдиқлайди. Ривожланишдан тўхтаган ҳомиладорлик биринчи гуруҳда 7,5% ҳолларда ва иккинчи гуруҳда 5,71% ҳолларда содир бўлган, эҳтимол бу бошқа соматик патологияларнинг комбинацияси билан боғлиқ. Биринчи ва иккинчи гуруҳдаги текширувдан ўтганларнинг мос равишда 85% ва 92,8% да ҳомиладорлик муддатида туғилиш билан яқунланган. Ҳомиладорликнинг асоратларини таҳлил қилганда, 1-гуруҳда муддатдан олдинги туғруқ ва гипертензив касалликлар 2-гуруҳга қараганда 6 марта кўп кузатилган. Пласентар дисфункцияси иккинчи гуруҳда (24,2%) кўпроқ кузатилган, биринчи гуруҳда бу кўрсаткич 20% ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу ташхис қўйилмаган. НЖЙБК фақат биринчи гуруҳнинг 1 та ҳолатида ташхис қўйилган (7-расм).



7-расм. Даволанишдан кейин текширилган аёлларда хомиладорлик натижалари, (%)

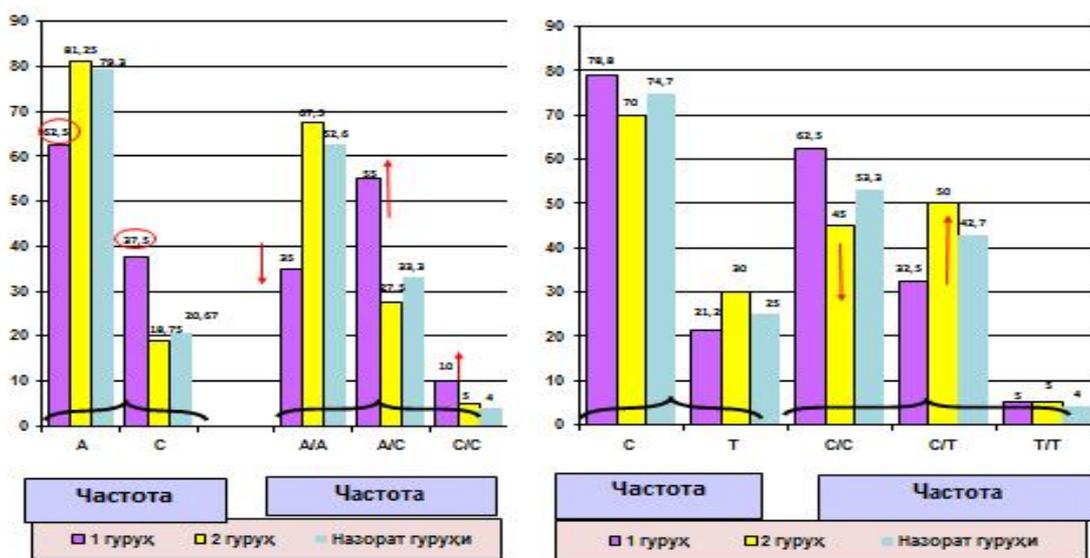
Шундай қилиб, гипергомосистеинемия микроциркуляцияга боғлиқ бўлган хомиладорлик асоратларининг ривожланишида муҳим аҳамиятга эга, бу хомиладорликнинг биринчи триместридаги спонтан абортдан бошлаб ва гипертензив касалликлар, нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши ва антенатал хомила ўлими билан якунланади. Ҳомиланинг туғма нуқсонлари турли даражадаги фолат сиклини бузилиши натижаси бўлиши мумкин. Такдим этилган маълумотлар генетик мойиллик ва бошқа таркибий қисмларни ҳисобга олган ҳолда фолат метаболизми устида кейинги тадқиқотлар зарурлиги тўғрисида оқилона хулосадир.

Диссертациянинг "**Ҳомила туғма нуқсонлари ва хомила ўсишдан тўхташи бўлган аёлларда фолат цикли генларини (MTHFR, MTR, MTRR) молекуляр-генетик текширувлари**" деб номланган тўртинчи бобида фолат кислотасининг конверсияси учун масъул бўлган ферментларнинг синтезини аниқлайдиган MTHFR, MTR, MTRR - генларнинг аллел полиморфизмлари тақсимланишининг хусусиятларини ўрганиш бўйича маълумотлар келтирилган, ривожланмаган хомиладорлик ва хомиланинг туғма нуқсонлари бўлган аёлларда метилентетрагидрофолат редуктаза ферменти (MTHFR) гени Glu429Ala аллел полиморфизмининг тарқалишини таҳлил қилиш натижаларини такдим этади. Тадқиқотда Ўзбекистон аҳолисининг анамнезида хомила туғма нуқсонлари ва ривожланмаган хомиладорлик (асосий гуруҳ) бўлган 155 нафар аёл ихтиёрий равишда ТМА акушерлик ва гинекология комплексда кузатилган. Текширувдан ўтган беморларнинг ёши 20 ёшдан 40 ёшгача (ўртача - 29,0 ёш).

Энг кенг тарқалган генотип назорат гуруҳидаги аёллар учун ёввойи аллел А, анамнезда ривожланмаган хомиладорлиги бўлган аёлларда гомозигот А/А генотипидир, мос равишда 62,67% ва 67,5%. Анамнезда ривожланмаган

ҳомиладорлиги бўлган ва назорат гуруҳидаги аёлларда гомозиготли мутант С/С генотиби нисбатан паст частота билан, биринчи гуруҳда 10%, иккинчи гуруҳда 5,0% ва назорат гуруҳида 4,0% ни ташкил этди. Шу билан бирга, ҳомила туғма нуқсони бўлган аёллар гуруҳида мутант гомозигот генотиби назорат гуруҳига қараганда 2,5 баравар (4,0% га нисбатан 10,0%) ва ривожланмаган ҳомиладорлиги бўлган аёллар гуруҳида 1,25 марта кўп учради. А/С гетерозигот генотипининг энг юқори частотаси ҳомиланинг туғма нуқсони бўлган аёллар гуруҳида (55,0%) аниқланди. Соғлом аёллар гуруҳида нормал А/А генотипининг тарқалиши ушбу генотипнинг химоя функциясини тасдиқлайди.

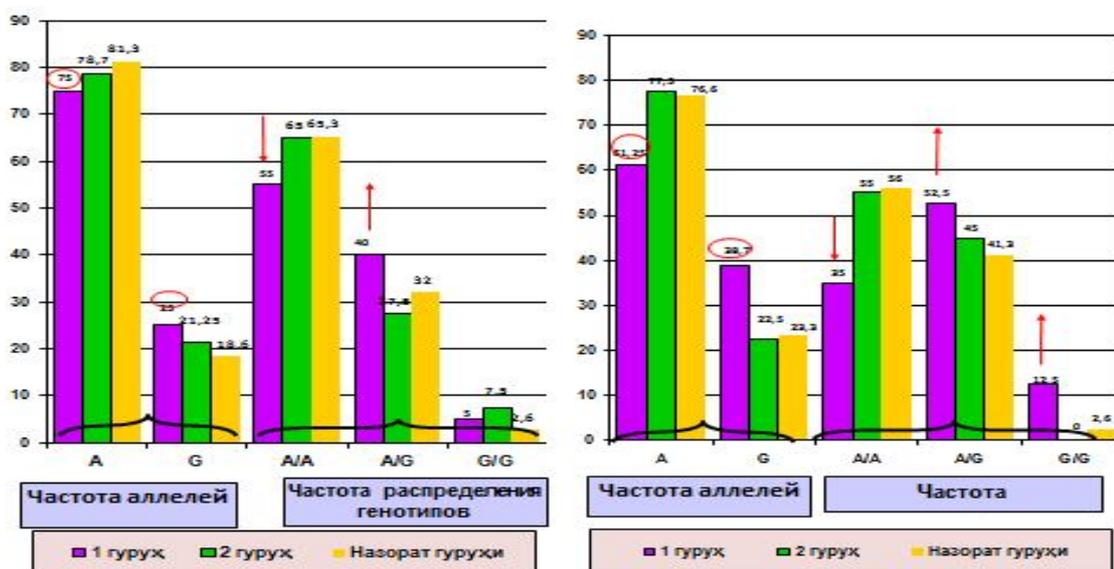
Бу гетерозигот ва айниқса, гомозигот генотипларнинг ҳомила туғма нусонлари ривожланиши билан етарлича аниқ статистик, ассоциатив алоқа ва аҳамиятга эга эканлигини кўрсатиши мумкин. Ушбу маълумотлар МТНFR генидаги Glu429Ala полиморфизмининг ўзбек популяциясида ҳомиланинг туғма нуқсони хавфига мустақил таъсирини кўрсатиши мумкинлигини исботлайди. Анамнезида ҳомила нуқсонлари бўлган гуруҳидаги аёллар учун мустақил маркер сифатида МТНFR генидаги Glu429Ala полиморфизмининг прогностик қиймати юқоридир.



8-расм. МТНFR генида Glu429Ala ва Ala222Val полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси, (%)

МТНFR генидаги Ala222Val полиморфизмини ўрганиш натижаларининг таҳлили шуни кўрсатадики, назорат гуруҳидаги ёввойи аллел С нинг энг кенг тарқалган генотиби анамнезида туғма нуқсонлари ва ривожланмаган ҳомиладорлиги бўлган аёлларда гомозигот генотиби С/С ҳисобланиб, мос равишда 53,8%, 62,5% ва 45,0%ни ташкил этди. Барча гуруҳлардаги гомозигот мутант Т/Т генотиби нисбатан паст частотада, назорат гуруҳидаги 4,0% дан қолганларида 5,0% гача учради. С/Т гетерозигот генотипининг энг юқори частотаси анамнезида ҳомиладорлиги ривожланмаган аёллар гуруҳида (50,0%) аниқланган. Соғлом аёллар гуруҳида нормал С/С генотипининг тарқалиши ушбу генотипнинг химоя функциясини тасдиқлайди (8-расм).

Гетерозиготли ва айниқса, гомозигот мутант генотиплари ушбу патологияларнинг ривожланиши билан етарлича аниқ статистик аҳамиятга эга эмас. Бу маълумотлар MTHFR генидаги Ala222Val полиморфизмининг ўзбек популяциясида ҳомиланинг туғма нуқсони ривожланиши ва ривожланмаган ҳомиладорлик хавфига мустақил таъсири йўқлигини кўрсатиши мумкин.



9-расм. MTRR генида Ile22Met полиморфизми ва MTR генида Asp919Gly аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси, (%)

MTR генида Asp919Gly полиморфизмининг прогностик самарадорлигини ўрганишда биз AUC индексининг сезиларли ўсишни аниқладик ($P < 0,05$). AUC қийматлари бўйича биринчи гуруҳдаги MTR генидаги Asp919Gly полиморфизмининг прогностик самарадорлиги мос равишда 0,57 ($P > 0,05$) ни ташкил этди, бу туғма нуқсонларнинг ривожланиши/ҳомила ўсишдан тўхташни башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида юқори прогностик қийматни кўрсатади.

MTR генидаги (A/G) Asp919Gly полиморфизми учун гетерозиготлар назорат гуруҳига (OR 1.45) нисбатан биринчи гуруҳда патология ривожланиш хавфи паст эди. Шунингдек, иккинчи гуруҳда MTR генида (G/G) Asp919Gly полиморфизмининг мутант варианты учун гомозиготлар хавфи назорат гуруҳига (OR 1,5) нисбатан сезиларли даражада ошди. Гомозигота хавфини баҳолашда кенг ишонч чегаралари мавжуд. Биз MTR генидаги Asp919Gly полиморфизми ва аёлларда ҳомила ўсишдан тўхташи хавфининг ортиши ўртасида муҳим боғлиқлик топилди.

MTRR генидаги (A/G) Ile22Met полиморфизми учун гетерозиготлар назорат гуруҳига (OR 1.17) нисбатан биринчи гуруҳда патология ривожланиш хавфи паст эди. Шу билан бирга, MTRR генида (G/G) Ile22Met полиморфизмининг мутант варианты учун гомозиготлар хавфи назорат (OR 2.5) билан солиштирганда сезиларли даражада ошди. Гомозигота хавфини баҳолашда кенг ишонч чегаралари мавжуд. Биз MTRR генидаги Ile22Met

полиморфизми ва ҳомила туғма нуқсонларини ривожланиш хавфи ўртасида муҳим боғлиқлик топилди.

Олинган маълумотларга асосланиб, тадқиқот шуни кўрсатдики, анъанавий даволаш усули асоратланган анамнезга эга бўлган аёлларда туғма нуқсонлар ва ҳомила ўсишдан тўхташини камайтиришда етарли натижа бермайди. Ҳомиладорликни режалаштиришдан то охиригача 800 мкг дозада метилфолатни буюришда вақт ўтиши билан гомосистеин даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши патогенетик жиҳатдан тасдиқланган усулдир.

Тадқиқотда ҳомиладор аёлларга метилфолатни қўллаш кўрсаткичларни сифат ва миқдорий жиҳатдан нормаллаштириши, шунингдек, ҳомила нуқсонлари, ривожланмаган ҳомиладорлик ва ҳомиладорликнинг асоратлари ривожланиш хавфини сезиларли даражада камайтириши мумкинлигини кўрсатади.

Асоратланган анамнезга эга бўлган аёлларда асоратларнинг олдини олишга янгича ёндашувнинг амалиётга жорий этилиши перинатал касалланиш, ногиронлик ва ўлимни камайтириш бўйича кўрилаётган чоратадбирлар самарадорлигини ошишига олиб келади.

ХУЛОСА

1. Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва ривожланмаган ҳомиладорлиги бўлган аёллар орасида энг кўп учрайдиган патология: қалқонсимон без касалликлари (қалқонсимон без касалликлари 4,2 марта (62,7 vs 14,6%, $P < 0,05$), аутоиммун тиреоидит - 8,8 (36,3 ва 4%), $P < 0,001$), варикоз касаллиги - назорат гуруҳига қараганда 3,7 марта (23,6 vs 6,6%, $P < 0,001$) кўп; шунингдек, етакчи ўринларда 2 дан 7,5 баравар кўп бўлган инфекцион омил CMV (42,5; 32,8 ва 10,6%), HSV (52,5; 42,8 га қарши 12%), U. Urealyticum (гуруҳлар бўйича 30; 20 ва 4%) каби инфекциялар, сийдик йўллариининг инфекцияси - бошқа гуруҳларга нисбатан биринчи гуруҳда (30%) 3,75 марта, инфекция ва ошқозон-ичак касалликлари (12,5%) 2 марта кўп кузатилган.

2. Анамнезида ҳомила туғма нуқсони ва ривожланмаган ҳомиладорлик бўлган аёлларда қон зардобиди гомосистеин даражаси назорат гуруҳидагига қараганда 2,5-3 баравар юқори эканлиги аниқланди ($23,3 \pm 0,48$; $18,3 \pm 0,44$ ва $7,5 \pm 0,28$ мкмол/л), бу фолат сиклининг критик бузилишлари мавжудлигини ва ҳомила нуқсонлари ва ҳомиладорлик асоратлари (ривожланмаган ҳомиладорлик, муддатдан олдинги туғруқ, гипертония касалликлари, плацентар дисфункция) хавфини оширади. Кунига 800 мкг метилфолат ва Б гуруҳ витаминларини қўллаш динамикасида гомосистеиннинг 3 дан 2,5 бараваргача сезиларли даражада пасайишини аниқлади, бу деярли нормал кийматларга етди. Бу ривожланмаган ҳомиладорликни 1-гуруҳда 6,6 марта ва иккинчи гуруҳда 20 марта, муддатдан олдинги туғруқ 1,6 ва 5 марта камайиши билан бирга келди; Гипертензив касалликлар - 2 ва 10 баравар камроқ, плацентар дисфункция – профилактикани қўллагунча бўлган

кўрсаткич 2,3 ва 1,5 баравар кам ва НЖЙБК хомилалик туғма нуқсонли фақат 1 (2,5%) беморда ривожланган.

3. Аёлларнинг текширилган популяциясида ўрганилаётган генларнинг полиморфизми ва хомила туғма нуқсонларини ривожланиш хавфи ўртасида тўғридан-тўғри, кучли боғлиқлик аниқланди: MTHFR гендаги Glu429Ala полиморфизмининг гомозигот мутант генотиби С/С назоратга қараганда 2,5 марта кўп ($\chi^2 = 1,6$; $P=0,2$; $RR=2,5$; $OR=2,7$) ва ривожланмаган хомиладор аёллар гуруҳига нисбатан 2 марта кўп ($\chi^2=0,7$; $P=0,4$; $RR=2,0$; $OR=2,1$) (мос равишда 10,0 ва 4,0 ва 5%), шунингдек, гетерозигот А/С генотипининг юқори частотаси (55,0%) ($\chi^2=5,1$; $P= 0,025$; RR) =1,7; $OR=2,4$).

4. MTRR генида Ile22Met полиморфизмининг гомозигот мутант G/G вариантыга эга бўлган аёлларда хомила туғма нуқсони ривожланишида назорат гуруҳи билан солиштирганда катта боғлиқлик аниқланди ($\chi^2=4,4$; $P=0,05$; $RR=4,7$; $OR=5,2$), бу аёлларда хомиланинг туғма нуқсони ривожланиш эҳтимолини 2,5 марта оширади. Гомозиготали А/А генотиби хомила туғма нуқсони ривожланишида MTRR генининг Ile22Met полиморфизми учун мумкин бўлган ҳимоя роли аниқланди ($\chi^2=4,6$; $P=0,05$; $RR=0,6$; $OR=0,4$).

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЯНГИБАЕВА ДИЛФУЗА ТУЛКИНОВНА

**«КЛИНИКО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА»**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.PhD/Tib825

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Юлдашева Дилчехра Юсупхановна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Алиева Дилфуза Абдуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских
работников**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 года
(реестр протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2024 года)

А.В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Набиев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребанность темы диссертации. Во всем мире в последнее время поиск мероприятий по снижению перинатальной заболеваемости и смертности и внедрение их в практику родовспомогательных учреждений является актуальной проблемой современного акушерства. Врожденная и наследственная патология во всем мире занимает ведущее место в структуре инвалидности, перинатальной и младенческой смертности. По данным последних исследований в мире врожденные пороки развития встречаются у 5% новорожденных, по оценкам, от пороков развития в течение первых 4 недель жизни умирают 303 000 детей в год. Генетические факторы (хромосомные аномалии и мутантные гены) обуславливают около 15%, агрессивные факторы внешней среды вызывают около 10%, а комбинации генетических факторов с факторами внешней среды (мультинаследственность) — 20-25% врожденных пороков развития плода².

В мире в настоящее время в области охраны материнства и детства, получено множество открытий, основными направлениями которых являются, снижение числа материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Врожденные пороки развития являются не только медицинской, но и социальной проблемой, тем более что возможности коррекции многих пороков ограничены, а для пороков, протекающих с умственной отсталостью, вообще малоперспективны. Изучение взаимосвязей между экспрессией генов и фенотипическими проявлениями их для установления важнейших патогенетических механизмов, определяющих тяжесть и прогноз развития пороков у плода, является актуальным.

В нашей стране последовательно проводится осуществление организационных мероприятий по улучшению качества оказываемой медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным, внедрению в практику опыта работы передовых акушерских технологий, основанных на доказательной медицине, контроль за выполнением директивных и других документов. Развитие здравоохранения в нашей стране, оснащение лечебно-профилактических учреждений современным медицинским оборудованием, совершенствование профилактики различных соматических заболеваний и сокращение количества их осложнений являются актуальными проблемами медицины. В связи с этим, в соответствии с приоритетными семи направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы для повышения уровня медицинских услуг на новый уровень обозначены следующие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной помощи ...»³. Несмотря на достигнутый уровень развития методов пренатальной диагностики и развитие медико-

² ВОЗ. Пороки развития плода. 2022г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>.

³ Указ Президента Республики Узбекистан, УП-60 от 28.01.2022. О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы

генетической службы, на возможность предупреждения формирования врожденных пороков развития на этапе прегравидарной подготовки, число детей с врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями остается на достаточно высоких цифрах и отсутствуют методы их прогнозирования.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мероприятиях по оптимизации здравоохранения Республики Узбекистан» и Приказе Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», Приказе Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по улучшению здоровья населения путём повышения эффекта медико-профилактических работ», Приказе Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-216 «О повышение охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» и в других нормативно-правовых актах, касающихся данной сферы.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии в Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мире, на сегодняшний день главной задачей прегравидарной подготовки является корригирование имеющиеся нарушения здоровья родителей с тем, чтобы пара вступила в гестационный период в наилучшем состоянии здоровья и полной психологической готовности. В мире более 21% от уровня смертности новорожденных детей связано с наличием врожденных уродств (Egbe AC., 2015). Независимо от того, какое используется определение, существует необходимость профилактики и лечения этих серьезных врожденных нарушений. В 2010 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую содействовать первичной профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития при помощи: развития и укрепления систем регистрации и эпиднадзора; накопления опыта и создания потенциала; укрепления научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики; укрепления международного сотрудничества (WHO, 2022).

В странах СНГ частота пороков развития в российской популяции становится более значительной по мере совершенствования биологических, биохимических, иммунологических, цитохимических и других методов исследования. Число врожденных пороков неизвестной этиологии за 10 лет снизилось с 80 до 35—40% (Пикуза Т.В. и соавторы, 2021). Для этих целей в Европе создан международный центр EUROCAT, объединяющий более 20 стран, который ведет учет всех случаев ВПР на территории стран участников. Контроль врожденных патологий позволяет выявить регионы с

повышенным уровнем пороков развития, обнаружить изменения их частоты. По обобщенным данным суммарная частота ВПР варьирует от 10,3 до 32,3 на 1000 новорожденных (Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., 2020).

В нашей стране репродуктивное здоровье женщины является одной из важнейших медицинских и социальных проблем. Здоровье матери олицетворяет здоровье нации. Для рождения здорового потомства о медико-генетическом обследовании стоит позаботиться еще до зачатия ребенка и до его рождения. Одной из нерешённых на сегодняшний день проблем, наряду с возникновением внематочной беременности, ятрогенных биоценозов, преждевременных родов, является выявление причин неразвивающейся беременности, частота которой среди случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках в последние десять лет возросла до 45- 88,6 % и не имеет тенденции к снижению. Наиболее частой причиной замершей беременности на ранних сроках являются генетические аномалии (до 70 % неразвивающихся беременностей до 6 недели, 50% — до 10 недели и 5% после 12 недели беременности), все три причины (гормональные нарушения, инфекции (30%) могут присутствовать одновременно (Аюпова Ф.М., Комарин А.С., Саиджалилова Д.Д., 2012, Volkov A.N., Rytenkova O.I., 2017).

Таким образом, проблема врожденных пороков развития чрезвычайно актуальна в условиях ухудшения экологической обстановки, особенно в мегаполисах, где отмечается четкая тенденция роста уровня пороков. Чтобы предотвратить формирование врожденных пороков, необходимо еще до беременности правильно определить факторы, вызывающие их возникновение. Решение вышеизложенных задач может быть достигнуто путем выявления женщин с предрасполагающими факторами к развитию ВПР плода в прегравидарном периоде и индивидуальной прегравидарной подготовки, что обосновывает актуальность и важность выбранной темы диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ № 012300281 Ташкентской медицинской академии "Проблемы медицинского и социального здоровья женщин и детей. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики".

Целью исследования разработка критериев прогноза формирования пороков развития плода и неразвивающейся беременности у женщин узбекской этнической группы на основании клинико-лабораторного и молекулярно генетического анализа.

Задачи исследования:

оценить особенности соматического, тромботического, акушерского и гинекологического статуса женщин с врожденными пороками развития плода и замершей беременностью в анамнезе;

оценить роль гомоцистеина в формировании неразвивающейся беременности и врожденных пороков развития плода в узбекской этнической группе;

оценить ролей различных генотипических вариантов полиморфизмов генов фолатного цикла (MTHFR (A1222Val, Glu429Ala), MTR(Asp919Gly), MTRR(Ile22Met)) у женщин с гипергомоцистеинемией в развитии неразвивающейся беременности и врожденных пороков плода;

разработать алгоритма ведения женщин с неразвивающейся беременностью и врожденными пороками развития плода в анамнезе.

Объектом исследования явились 110 женщин с врожденными пороками развития плода и с неразвивающейся беременностью в анамнезе проспективно наблюдавшихся.

Предметом исследования явились показатели гомоцистеина в плазме крови биохимическими методами, молекулярно генетическое исследование периферической крови на гены фолатного цикла (MTHFR (A1222Val, Glu429Ala), MTR(Asp919Gly), MTRR(Ile22Met)).

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы клинические, биохимические, генетические, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны медико-социальные факторы риска формирования врожденных пороков развития плода и замершей беременности, выявляемых как на этапе планирования беременности, так и в антенатальном периоде на основании анализа клинико-анамнестических данных;

доказано прогностическое значение выявления генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, у женщин с неразвивающейся беременностью и пороками плода;

доказана взаимосвязь между генетическим полиморфизмом ферментов и клиническими проявлениями неразвивающейся беременностью и внутриутробными пороками плода при сравнительном корреляционном анализе;

доказана эффективность разработанного алгоритма и профилактики, начинаемая с предгравидарного периода, и оценена ее эффективность, с учетом наличия генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина у пациенток с неразвивающейся беременностью и внутриутробными пороками плода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы критерии риска рождения ребенка с врожденным пороком развития на этапе прегравидарной подготовки, что дает возможность оценить величину популяционного риска врожденных пороков плода и выделить наиболее значимые факторы риска для разработки системы профилактических мероприятий. Формирование групп повышенного риска осуществляется врачами первичного звена здравоохранения на этапе планирования беременности и ранних сроков гестации (терапевты, врачи общей практики, семейные врачи, акушер-гинекологи, педиатры);

обоснована возможность рассчитать вероятность формирования врожденных пороков развития у плода и наличия врожденных пороков развития плода в антенатальном периоде с целью ранней диагностики данного состояния по клинико-анамнестическим данным женщин, по биохимическим и молекулярно-генетическим данным;

обоснована эффективность предложенной методики применения метилфолата в профилактике и профилактики ВПР и неразвивающейся беременности у женщин с отягощенным анамнезом;

разработан алгоритм ведения беременных с ВПР и неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Достоверность полученных результатов подтверждается с использованием современных, взаимодополняющих клинических, генетических, биохимических, инструментальных и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных беременных, с применением препарата метилфолата в профилактике ВПР и неразвивающейся беременности у женщин с отягощенным анамнезом. Полученные данные не противоречат данным зарубежных и отечественных исследований. Заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в выявлении мутантных аллелей и генотипов генов фолатного цикла (MTHFR (A1222Val, Glu429Ala), MTR(Asp919Gly), MTRR(Ile22Met)) ведущих к развитию ВПР плода и неразвивающейся беременности, в получении лабораторных данных об уменьшении частоты рождения детей с пороками развития плода и неблагоприятных перинатальных исходов и выраженном терапевтическом эффекте на состояние плода, что свидетельствует об эффективности усовершенствованного нами метода профилактики.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основе проведенных клинических и инструментальных исследований разработан алгоритм ведения женщин с ВПР плода и неразвивающейся беременностью в анамнезе с включением препарата с расщепленной формой фолиевой кислоты - метилфолат. Установлена высокая клиническая эффективность и доказана целесообразность применения в профилактике ВПР плода и замершей беременности. Предложенная терапия улучшает результаты лечения за счет нормализации биохимических процессов, улучшения всасываемости фолиевой кислоты, что приводит к профилактике осложнений у беременных, а также к повышению эффективности мер, проводимых с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Координационного экспертного совета Ташкентской медицинской академии № 01/066 от 29.01.2024 года (письмо Ташкентской медицинской академии № 09-12608 от 22.01.2024 года № 09-12608 направлено в Министерство здравоохранения в части внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения):

первая научная новизна: на основе анализа клинико-анамнестических данных оценены приоритетные медицинские и социальные факторы риска у женщин с врожденными пороками развития и задержкой роста плода как на этапе планирования беременности, так и в антенатальном периоде. Рекомендуемый прогноз и методы прегравидарной подготовки позволяют снизить частоту повторных врожденных пороков развития плода (ВПР) и неразвивающихся беременностей (НБ). Научная инновация внедрена в практику приказом №138 8-го родильного комплекса города Ташкента от 16 июля 2023 года и приказом многопрофильной центральной больницы Букинского района №01/18 от 9 января 2023 года. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: применен метод прогнозирования пороков развития плода и неразвивающейся беременности у женщин, перенесших ВПР и НР в анамнезе, который позволяет врачу-гинекологу легко определить риск повторного развития ВПР и НР и провести прегравидарную терапию. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: в результате прегравидарной подготовки снижаются затраты на аборт и последующее лечение, а также сокращается потери беременности у женщин с ВПР и НБ в анамнезе. Прегравидарная подготовка метилфолатом в течение 3 месяцев для 1 курса для 36 женщин с ВПР и НБ в анамнезе составляет 16 200 000 сум, при ВПР плода и НБ курс лечения одного пациента стоит 41 580 000 сум, а стандартным способом – 63 540 000 сум. В результате применения предгравидарной подготовки 36 женщин было сэкономлено 25 380 000 сум бюджетных и 21 960 000 сум внебюджетных средств. **Заключение:** за счет выявления группы риска женщин с ВПР и НБ в анамнезе в результате прегравидарной подготовки удалось сэкономить 705 000 сум бюджетных средств и 610 000 сум внебюджетных средств на 1 пациентку.

вторая научная новизна: обосновано научное прогностическое значение выявления генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, у женщин с врожденными пороками развития и неразвивающейся беременностью. Это может обнаруживать мутации в генах фолатного цикла у женщин с ВПР плода и НБ в анамнезе, а также предотвращать возможные осложнения при последующих беременностях и рецидивы ВПР плода и НБ. Методическая рекомендация по теме «Генозависимые исследования риска развития пороков развития плода» внедрены в практику по приказу №11 Ученого совета Ташкентской медицинской академии от 29 июня 2022 года 4-го родильного комплекса города Ташкента №49- Т от 01 июня 2023 года и Центральной больницы Букинского района от 17 января 2023 года. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: отмечена снижение перинатальной смертности на 94% у женщин с осложнениями беременности пороками развития плода и неразвивающейся беременностью, прерыванием беременности по медицинским показаниям. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при подготовке к следующей беременности у женщины с ВПР плода и НБ в анамнезе

выявление мутаций в генах фолатного цикла и в измерении уровня гомоцистеина в крови, в проведение патогенетической прегравидарной подготовки, снижает затраты на прерывание беременности и последующее лечение у женщины с ВПР плода и НБ в анамнезе за счет сокращения срока беременности. Прегравидарная подготовка метилфолатом в течение 3 месяцев для 1 курса для 36 женщин с ВПР и НБ в анамнезе составляет 16 200 000 сум, при ВПР плода и НБ курс лечения одного пациента стоит 41 580 000 сум, а стандартным способом – 63 540 000 сум. В результате применения прегравидарной подготовки 36 женщин было сэкономлено 25 380 000 сум бюджетных и 21 960 000 сум внебюджетных средств. **Заключение:** за счет выявления группы риска женщин с ВПР и НБ в анамнезе в результате прегравидарной подготовки удалось сэкономить 705 000 сум бюджетных средств и 610 000 сум внебюджетных средств на 1 пациентку.

третья научная новизна: учитывая наличие генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина у женщин с врожденными пороками развития и неразвивающейся беременностью, была разработана профилактика с прегравидарного периода и оценена ее эффективность. Установлено, что у женщин с ВПР плода и НБ в анамнезе повышен уровень гомоцистеина в крови и выявлены мутации в генах фолатного цикла. Методическая рекомендация по теме «Генозависимые исследования риска развития пороков развития плода» внедрены в практику по приказу №11 Ученого совета Ташкентской медицинской академии от 29 июня 2022 года 4-го родильного комплекса города Ташкента №49-Т от 01 июня 2023 года и Центральной больницы Букинского района от 17 января 2023 года. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: рекомендация метилфолата в дозе 800 мкг в сутки в прегравидарном периоде данному контингенту женщин позволяет патогенетически исключить рецидив данной патологии при следующей беременности. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при подготовке к следующей беременности у женщины с ВПР плода и НБ в анамнезе выявление мутаций в генах фолатного цикла и в измерении уровня гомоцистеина в крови, в проведение патогенетической прегравидарной подготовки, снижает затраты на прерывание беременности и последующее лечение у женщины с ВПР плода и НБ в анамнезе за счет сокращения срока беременности. Прегравидарная подготовка метилфолатом в течение 3 месяцев для 1 курса для 36 женщин с ВПР и НБ в анамнезе составляет 16 200 000 сум, при ВПР плода и НБ курс лечения одного пациента стоит 41 580 000 сум, а стандартным способом – 63 540 000 сум. В результате применения прегравидарной подготовки 36 женщин было сэкономлено 25 380 000 сум бюджетных и 21 960 000 сум внебюджетных средств. **Заключение:** за счет выявления группы риска женщин с ВПР и НБ в анамнезе в результате прегравидарной подготовки удалось сэкономить 705 000 сум бюджетных средств и 610 000 сум внебюджетных средств на 1 пациентку.

четвертая научная новизна: разработан алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности женщин с врожденными пороками

развития плода (ВПП) и неразвивающейся беременностью (НБ), который восстанавливает репродуктивные функции, снижает ВПП плода в 40 раз, частоту возникновения НБ в 7 раз, плацентарную дисфункцию в 2,5 раза. Рекоменгуемый прогноз и методы прегравидарной подготовки могут снизить частоту рецидивов ВПП плода и НБ. Методические рекомендации по теме «Прегравидарная подготовка женщин с пороками развития плода и неразвивающейся беременностью в анамнезе» внедрены в практику по приказу Ученого совета Ташкентской медицинской академии от 11 июня 2022 года «29» от 11 июня 2022 года приказом 8-го родильного комплекса города Ташкента №138 от 16 июля 2023 года и многопрофильной центральной больницы Букинского района №01/18 от 9 января 2023 года. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: проведение дифференцированной прегравидарной подготовки женщин с ВПП плода и НБ в анамнезе позволяет снизить частоту рецидивирующей ВПП плода в 40 раз, наблюдение НБ в 7 раз, а также плацентарной дисфункции в 2,5 раза. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: при подготовке к следующей беременности у женщины с ВПП плода и НБ в анамнезе выявление мутаций в генах фолатного цикла и в измерении уровня гомоцистеина в крови, в проведение патогенетической прегравидарной подготовки, снижает затраты на прерывание беременности и последующее лечение у женщины с ВПП плода и НБ в анамнезе за счет сокращения срока беременности. Прегравидарная подготовка метилфолатом в течение 3 месяцев для 1 курса для 36 женщин с ВПП и НБ в анамнезе составляет 16 200 000 сум, при ВПП плода и НБ курс лечения одного пациента стоит 41 580 000 сум, а стандартным способом – 63 540 000 сум. В результате применения предгравидарной подготовки 36 женщин было сэкономлено 25 380 000 сум бюджетных и 21 960 000 сум внебюджетных средств. **Заключение:** за счет выявления группы риска женщин с ВПП и НБ в анамнезе в результате прегравидарной подготовки удалось сэкономить 705 000 сум бюджетных средств и 610 000 сум внебюджетных средств на 1 пациентку.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 республиканской и 1 международной научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 115 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Врожденные пороки развития плода и ранние репродуктивные потери как проблема современного акушерства»** проанализированы существующие литературные данные по теоретическим аспектам данной медицинской проблемы и систематизированы исследования, посвященные роли гомоцистеина и генетических маркеров в формировании ВПР плода и принципам его профилактики, определены нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования. Клиническая характеристика обследованных беременных»** детально описываются материал и методы исследований. Для осуществления цели исследования на основании разработанных клиничко-лабораторных критериев было обследовано в общей сложности 185 женщины в возрасте от 20 до 40 лет с пороками плода и неразвивающейся беременностью в анамнезе в родильном комплексе 2 клиники Ташкентской медицинской академии. Исследования проводились спустя 2 месяца - 1 год после предыдущей беременности которая осложнялась врожденными пороками развития плода и неразвивающейся беременностью. Основную группу составили 110 женщин, получавших превентивную терапию метилфолатом и витамином В12 в течение минимум 3-х месяцев до наступления планированной беременности и до родов в последующей беременности. Контрольную группу составили 75 женщины с благополучным перинатальным/акушерским анамнезом и со здоровыми детьми.

Диагноз устанавливался на основании: акушерского анамнеза, клинических проявлений, биохимических и генетических показателей, данных УЗИ, КТГ и доплерометрии.

Молекулярно-генетические исследования женщин проведено в лаборатории Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии и переливания крови.

Образцы крови для полимеразной цепной реакции (ПЦР) отбирали в пробирки с ЭДТА «VAC-SUETTE» (Австрия). Экстракцию геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили методом стандартной фенольно-хлороформной депротеинизации с некоторыми модификациями (Sambrook J., Fritsh E. F., Maniatis T., 1989), а также с использованием наборов РНК-сорб ООО «ИнтерЛабСервис» и «ДНК-экспресс кровь» НПФ

«Литех» (Москва) согласно инструкции производителей. Качество образцов ДНК проверено на спектрофотометре NanoDrop 2000 «ThermoScientific» (USA).

УЗИ проводилось на аппарате аппарата «Алока SSD-1700» (Япония) всем беременным без предварительной подготовки беременной трансабдоминальным методом. После получения изображения плаценты изучали ее форму, локализацию, контуры, структуру, измеряли толщину плаценты. Толщину плаценты измеряли в области прикрепления пуповины. При исследовании плаценты применяли классификацию P. Grannum и соавт. (1979) по стадиям созревания. На основании эхографической характеристики хориальной пластины, паренхимы плаценты, базального слоя и срока беременности различали 4 степени зрелости плаценты.

Статистические методы. Цифровой материал статистически обрабатывали на персональном компьютере. Вычисляли среднее арифметические (M), среднеквадратичное отклонение (σ), относительные величины (частота, проценты), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Статистические материалы обрабатывали по программе Jamovi 2.2.5.0. Коэффициент корреляции, оценивающий характер связи между изученными показателями, вычисляли по методу ранговой корреляции Спирмана, силу связи оценивали по шкале Чедокка.

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-лабораторного обследования пациенток с пороками развития плода»** представлены результаты проспективного анализа 110 женщин, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 40 женщин с ВПР плода в анамнезе, во вторую группу были включены 70 женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. В контрольную группу вошли 75 женщин с благополучным акушерским/перинатальным анамнезом.

Анализируя обращаемость женщин 2-й группы, выявлено, что женщин в возрасте от 20 до 25 лет было подавляющее большинство - 33 (47,1%), что в 1,6 раза достоверно чаще, чем в 1-й группе, а в возрасте от 26-30 лет – в 1,7 раза реже, чем в 1-й группе. Такая же динамика была отмечена у обследованных во второй группе от 31 до 40 лет (22,8 и 21,4% соответственно). Из этого следует, что у женщин чаще с ВПР плода в анамнезе беременность возникает в возрасте старше 26 лет. Тогда как у женщин с неразвивающейся беременностью может возникать в любом возрасте.

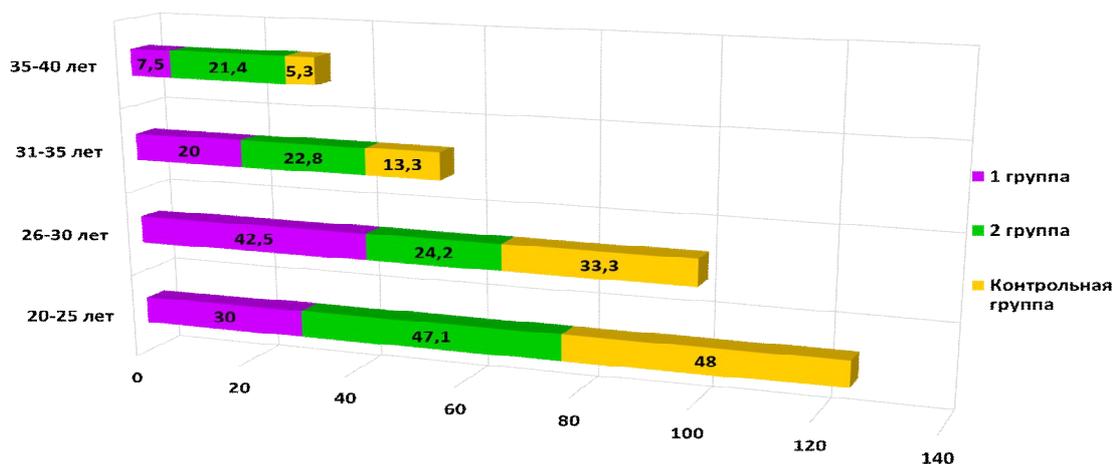


Рис. 1. Возраст обследованных беременных, %

Анализ паритета показал, что до 4 беременностей достоверно чаще встречалось у женщин 1-й группы – 33 (82,5%), от 4 до 11 беременностей достоверно чаще встречалось у женщин 2-й группы.

При проведении анализа было выявлено, что Cytomegalovirus, Herpes Simplex (1и 2 типы), чаще встречались у женщин 1-й группы: Cytomegalovirus был выявлен у 42,5%, тогда как во второй группе был обнаружен у 32,8% женщин, а Herpes Simplex в 1,2 раза чаще встречался в первой группе (52,5%). Исследование на бактериальную инфекцию показало, что Ureaplasma Urealitica, Mycoplasma, Chlamidia trachomatis встречались в 1,3 и 1,7 раза чаще в первой группе по сравнению со второй группой.

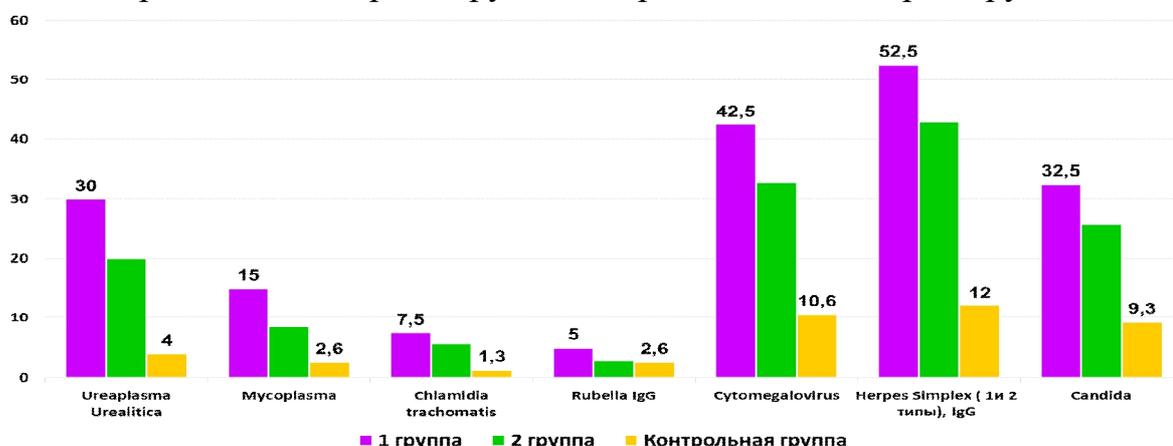


Рис. 2. Наличие инфекции в группе обследованных, %

Выявлено, что наиболее чаще тромботические осложнения близких родственников было как в 1 группе в 3,5 раза, так и во 2 группе в 3,2 раза по сравнению с контролем. Возможно, эти показатели имеют значимость и обоснованность генетических детерминант в развитии осложнений.

Проанализирован прием фолиевой кислоты в предыдущих беременностях, выявлено, что только 72,8% беременных принимали фолиевую кислоту во время беременности. В группе контроля и в 1 группе эти показатели встречались почти в одинаковом проценте - 94,6 и 92,5%.

Учитывая выборку групп проанализирован начало приема фолиевой кислоты в предыдущих беременностях. Дефицит фолатов в организме беременной, непременно проявит себя повышением риска других осложнений выявлено, что в предгравидарном периоде приема фолиевой кислоты не было, как в 1 -й так и во 2-й группе, по сравнению с контролем (16,9%). Выявлено, что начало приема препарата было поздним в обеих группах по сравнению с контролем 43,2 и 39,2% начинали прием после 7-8 недель беременности, тогда как 19,7% беременных контрольной группой.

При анализе структуры пороков развития плода аномалии нервной трубки занимали лидирующие позиции 55%. Предрасполагающими факторами развития гипергомоцистеинемии является наличие соматической патологии. Наиболее часто у обследованных диагностировали гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит (у каждой 2-й женщины), анемию (у каждой 2-й женщины), сердечно-сосудистые заболевания (у каждой 3-й женщины), заболевания желудочно-кишечного тракта встречались значительно в меньшей степени.

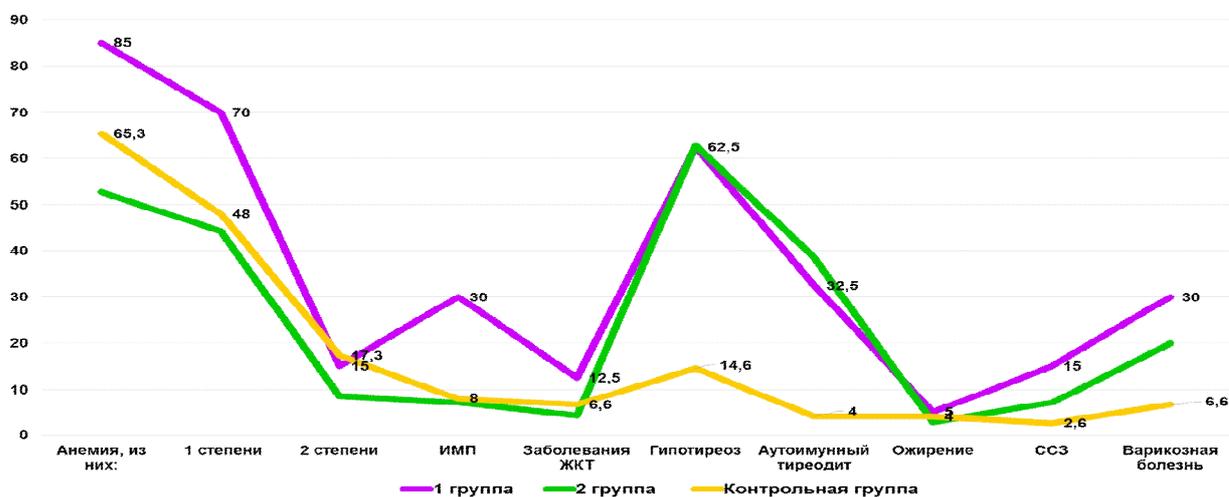


Рис. 3. Соматические заболевания у обследуемых больных, %.

Практически каждая 2-я женщина, имела различную степень анемии, наличие которых возможно определяло некоторые осложнения в течение беременности. Варикозная болезнь вен нижних конечностей – в первой группе у 30% (12 случаев), а во второй группе у 20% (14 случаев). Каждая 2-я обследованная женщина имела заболевания щитовидной железы, из которых наиболее часто отмечались гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит.

Таким образом, анемия и гипотиреоз наиболее часто встречались у женщин 1, 2 –й группы, возможно наличие именно этих заболеваний спровоцировало в последующем осложнения беременности.

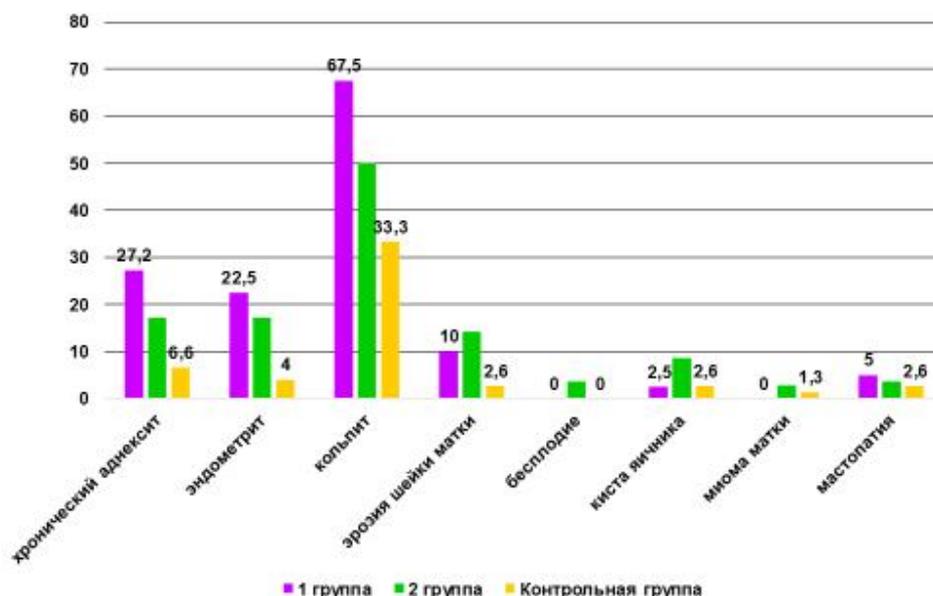


Рис.4. Гинекологический анамнез у обследуемых беременных, (%)

Изучение гинекологического анамнеза показал, что эрозия шейки матки чаще отмечалась у женщин 2-й группы – у 10 (14,2%), в 1-й группе – у 4 (10%) случаях (рис.4). Кольпит также чаще отмечались у женщин 1 группы – у 27 (67,5%), что практически чаще, чем во 2-й группе. Эндометрит также встречался чаще в 1-й группе по сравнению со 2-й. Киста яичника в анамнезе у женщин 2-й группы наблюдалась в 3 раза чаще, чем в первой группе. Бесплодие и миома матки были диагностированы только во 2-й группе, тогда как в первой группе этот показатель не был выявлен.

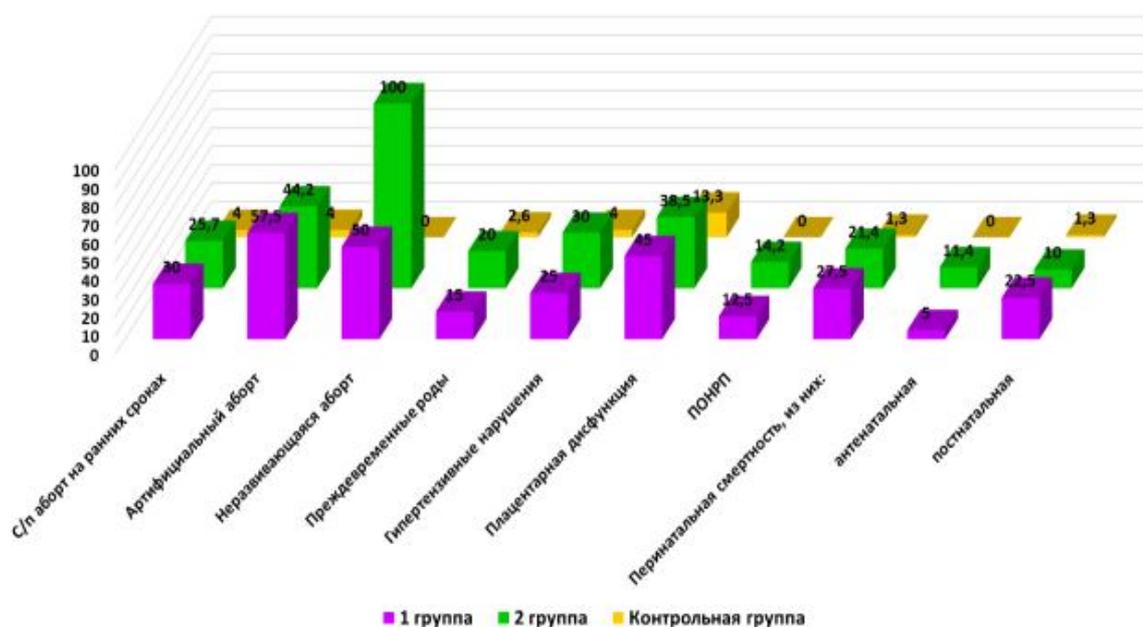


Рис.5. Акушерский анамнез у обследуемых женщин, %

Это свидетельствует о роли гормонального статуса обследованных пациенток. Вероятно, жалобы и клинический осмотр должны насторожить врача для проведения более глубокого обследования женщин.

Анализ акушерского анамнеза показал, что самопроизвольные выкидыши и аборт по медицинским показаниям встречались часто в обеих группах - 30;25%, а также 57,5%; 44,2%, соответственно (рис.5.). У всех обследованных 2-й группы была диагностирована неразвивающаяся беременность в анамнезе – в 70 (100%) случаях, тогда как в первой группе этот показатель был выявлен в 2 раза меньше. В связи с выше изложенным необходим тщательный сбор анамнеза для своевременной профилактики возможных осложнений во время беременности.

За метаболизм метионина отвечают витамины В1, В6 и В12, а также фолиевая кислота. Если есть дефицит хотя бы одного из этих компонентов, возможно развитие гипергомоцистемии. Гипергомоцистеинемия, возникающая на фоне повышенного содержания метионина в крови, вызывает пороки развития у плода. В исследовании выявлено, что в первой группе обследованных уровень гомоцистеина в 3,1 раз выше по сравнению с контрольной. Возможно этот показатель был и пусковым в развитии пороков развития плода, что влечет за собой серьезные проблемы у ребенка. Во второй группе этот показатель был в 2,5 раза выше по сравнению с контролем (рис.6). Поэтому диагностированная гипергомоцистеинемия возможно спровоцировала тромбообразование в кровеносных сосудах. Это привело к генерализованной патологии сосудов во время беременности, возникновению замершей беременности, гипертензивным нарушениям.

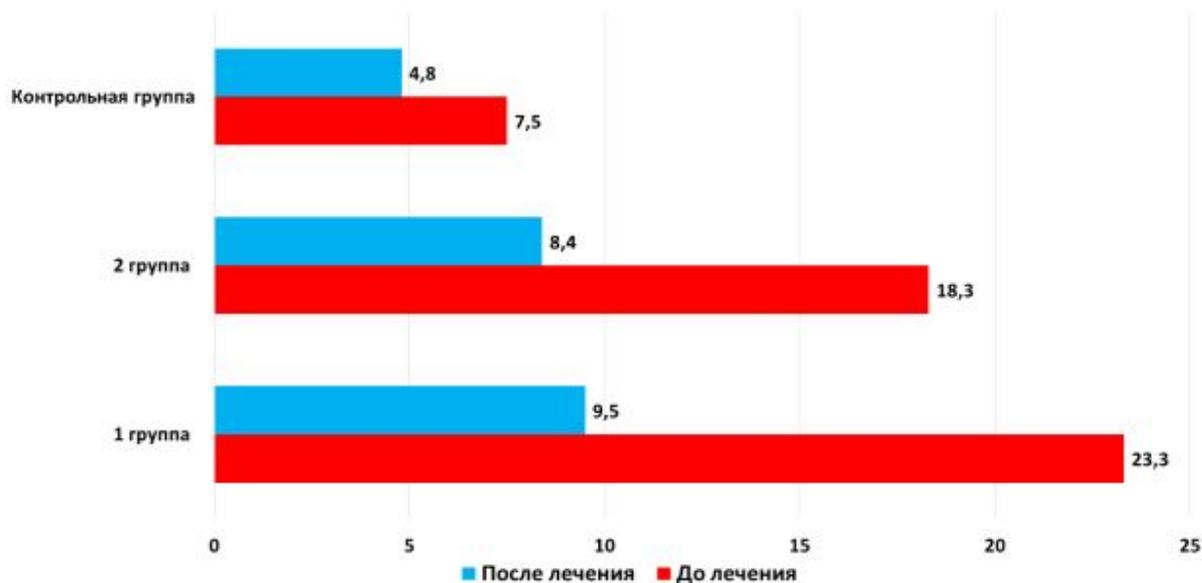


Рис.6. Уровень гомоцистеина у обследованных женщин, %

Анализ исходов беременности после лечения выявил, что ВПР плода были выявлены только у 2 (5%) пациенток первой группы, тогда как в

остальных группах этот показатель не был выявлен. Эти данные подтверждают о правильности тактики ведения и подобранную дозу метилфолата для профилактики развития врожденных пороков плода. Неразвивающаяся беременность была в 7,5% случаев в первой группе и в 5,71% случаев во второй группе, возможно это связана с сочетанием других соматических патологий. Беременности закончились в срок родами у 85% и 92,8% обследованных первой и второй группы соответственно. При анализе осложнений беременности, преждевременные роды и гипертензивные нарушения в 1 группе наблюдались в 6 раз чаще чем во 2 группе. Плацентарная дисфункция наблюдалась чаще во второй группе (24,2%), тогда как в первой группе этот показатель был равен 20%, в контрольной группе не было диагностировано. ПОНРП был диагностирован только в 1 случае первой группы (рис.7.).

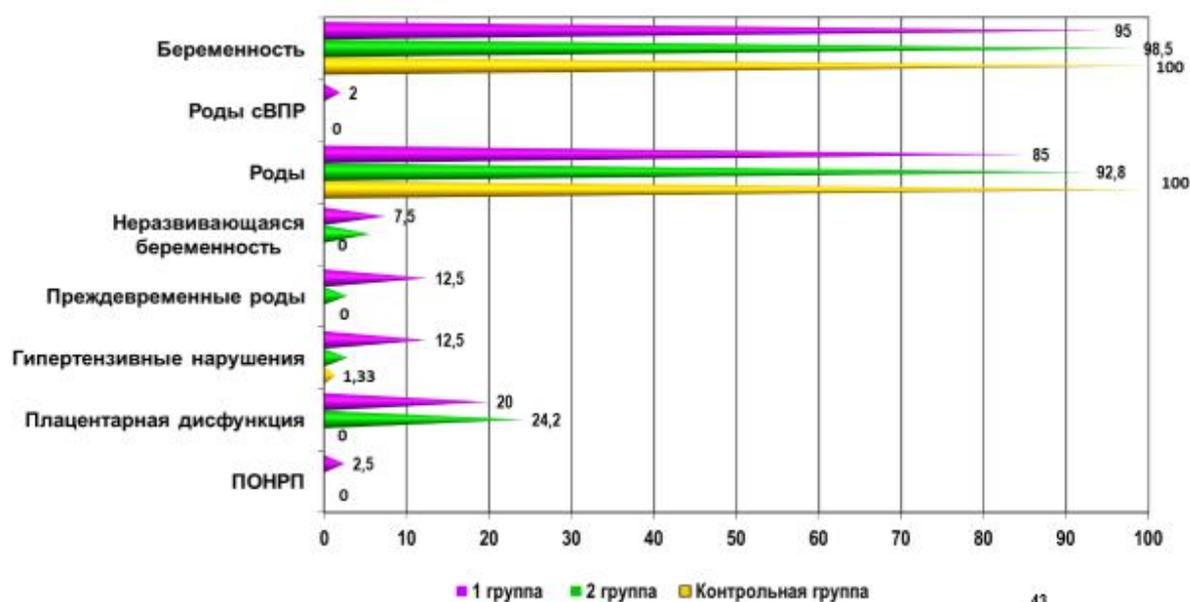


Рис.7. Исходы беременности у обследованных женщин после лечения, (%)

Таким образом, гипергомоцистеинемия имеет значение в развитии осложнений беременности, зависимых от микроциркуляции, начиная с самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности и заканчивая гипертензивными нарушениями, преждевременной отслойкой плаценты и антенатальной гибелью плода. Последствиями нарушения фолатного цикла на разном уровне могут стать врожденные пороки развития плода. Представленные данные являются обоснованным выводом для необходимости дальнейшего исследования фолатного обмена с учетом генетической предрасположенности и других составляющих компонентов.

В четвертой главе диссертации «Молекулярно-генетическое исследование генов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) у женщин с неразвивающейся беременностью и врожденными пороками развития

плода» приведены данные об изучение особенностей распределения аллельных полиморфизмов генов – MTHFR, MTRR, MTR, которые детерминируют синтез ферментов отвечающих за превращение фолиевой кислоты.

В разделе «Мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у женщин с неразвивающейся беременностью и врожденными пороками развития плода в анамнезе» приведены результаты анализа распределения аллельного полиморфизма Glu429Ala гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у женщин с неразвивающейся беременностью и врожденными пороками развития плода в анамнезе. В исследование на добровольной основе было включено 155 женщин узбекской популяции с врожденными пороками развития плода и замерзшей беременностью в анамнезе (основная группа), наблюдавшаяся в акушерско-гинекологическом комплексе ТМА. Возраст обследованных пациентов колебался от 20 до 40 лет (медиана– 29,0 лет).

Самым распространенным генотипом по дикому аллелю А в группе контроля, у женщин с неразвивающейся беременностью, является гомозиготный генотип А/А, соответственно 62,67% и 67,5%. Гомозиготный мутантный С/С генотип в группе с неразвивающейся беременностью и контрольной группах встречался с относительно низкой частотой 10% в группе с ВПР, 5,0% - в группе с неразвивающейся беременностью и 4,0% в контрольной группе. Однако, в группе женщин с ВПР плода мутантный гомозиготный генотип в 2,5 раза встречался чаще (10,0% по сравнению с 4,0%), чем в контроле и 1,25 раз, в группе женщин с неразвивающейся беременностью.

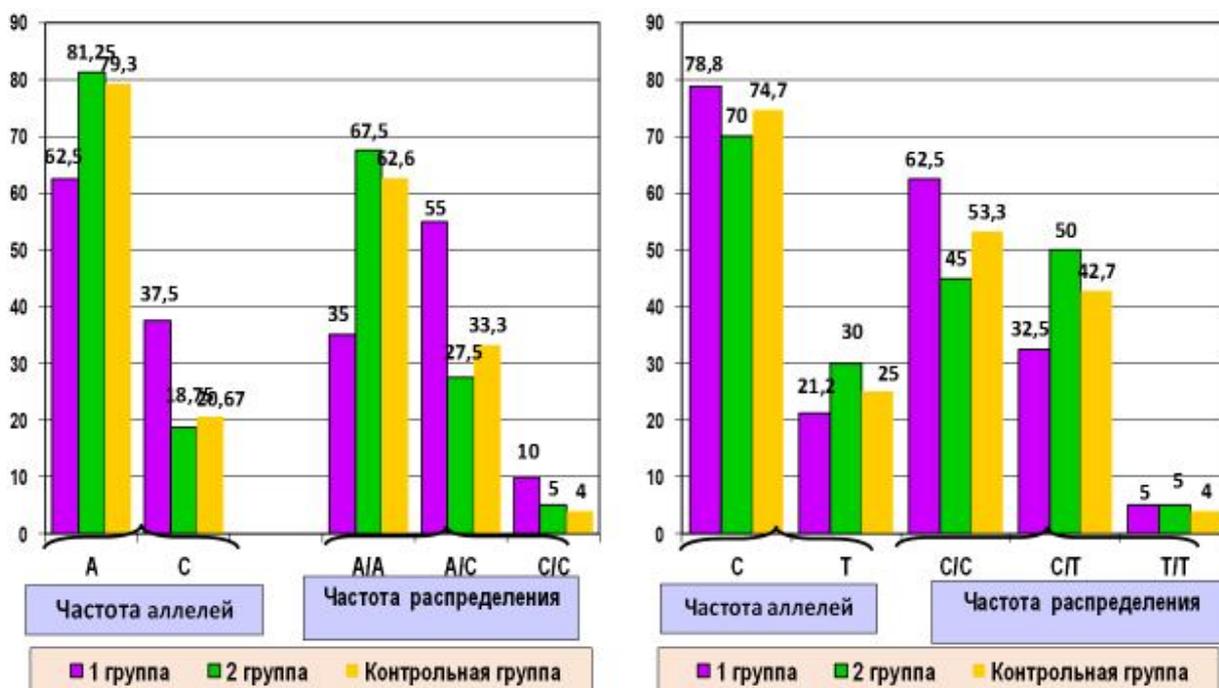


Рис.8. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Glu429Ala и Ala222Val в гене MTHFR , (%)

Самая высокая частота гетерозиготного генотипа А/С была выявлена в группе женщин с ВПР плода (55,0%). Превалирование нормального А/А генотипа в группе здоровых женщин подтверждает протективную функцию данного генотипа. Это может свидетельствовать о том, что гетерозиготный и, особенно, гомозиготный генотипы обладают достаточно выраженной статистически значимой ассоциативной связью с развитием ВПР плода. Эти данные могут свидетельствовать о хорошем самостоятельном эффекте полиморфизма Glu429Ala в гене MTHFR на риск ВПР плода в узбекской популяции. Для женщин из группы с ВПР плода прогностическая ценность в качестве самостоятельного маркера полиморфизм Glu429Ala в гене MTHFR является высокой.

Анализ результатов исследования полиморфизма Ala222Val 1 в гене MTHFR показывает, что самым распространенным генотипом по дикому аллелю С в группе контроля, у женщин с ВПР и с неразвивающейся беременностью, является гомозиготный генотип С/С, соответственно 53,8%, 62,5% и 45,0%. Гомозиготный мутантный Т/Т генотип во всех группах встречался с относительно низкой частотой от 4,0% в контрольной группе до 5,0% в остальных. Самая высокая частота гетерозиготного генотипа С/Т была выявлена в группе женщин с неразвивающейся беременностью (50,0%). Превалирование нормального С/С генотипа в группе здоровых женщин подтверждает протективную функцию данного генотипа(рис.8).

Гетерозиготный и, особенно, гомозиготный мутантный генотипы не обладают достаточно выраженной статистически значимой ассоциативной связью с развитием данных патологий. Эти данные могут свидетельствовать об отсутствии самостоятельного эффекта полиморфизма Ala222Val в гене MTHFR на риск развития ВПР плода и неразвивающейся беременности в узбекской популяции.

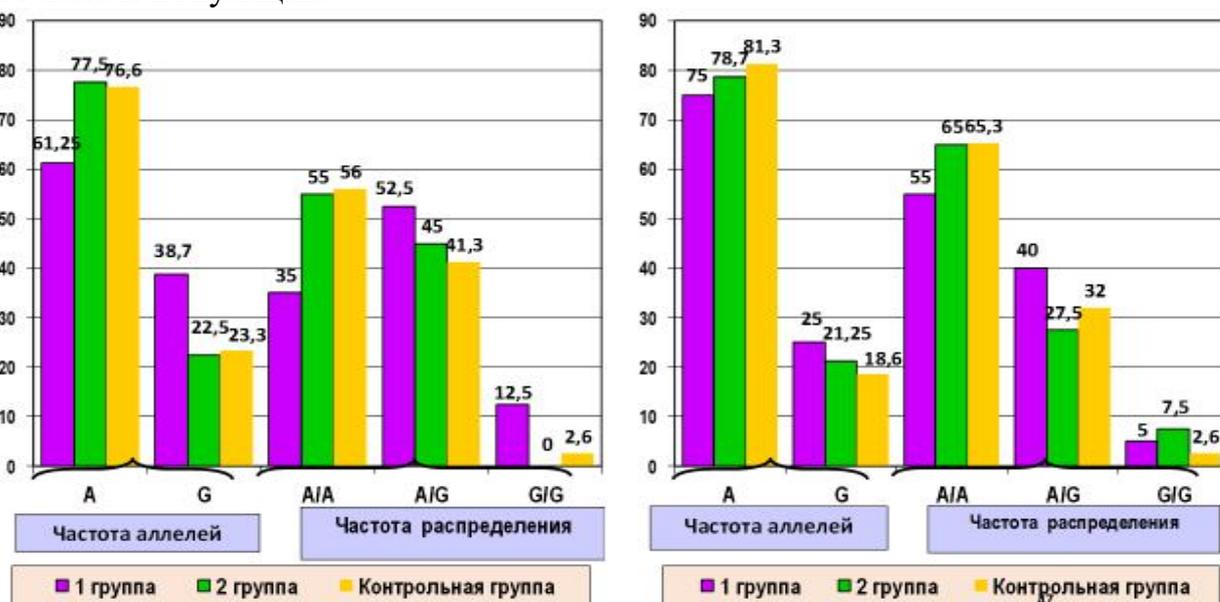


Рис.9. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pe22Met в гене MTRR и Asp919Gly в гене MTR, (%)

При изучении прогностической эффективности полиморфизма Asp919Gly в гене MTR мы установили достоверное увеличение индекса AUC ($P < 0,05$). Прогностическая эффективность полиморфизма Asp919Gly в гене MTR в группе с ВПР согласно значениям AUC, составляла 0,57 ($P > 0,05$) соответственно, что указывало на высокую прогностическую ценность в качестве самостоятельного маркера для прогнозирования развития ВПР/неразвивающейся беременности.

Гетерозиготы по полиморфизму Asp919Gly в гене MTR (A/G) имели невысокий риск развития патологии в группе с ВПР по сравнению с контрольной (ОШ 1,45). Также наблюдалось значительное увеличение риска для гомозигот по мутантному варианту полиморфизма Asp919Gly в гене MTR (G/G) в группе с неразвивающейся беременностью по сравнению с контролем (ОШ 1,5). Оценка риска гомозигот имеет широкие пределы достоверности. Обнаружена значительная связь между полиморфизмом Asp919Gly в гене MTR и повышенным риском у женщин с неразвивающейся беременностью.

Гетерозиготы по полиморфизму Ile22Met в гене MTRR (A/G) имели невысокий риск развития патологии в группе с ВПР по сравнению с контрольной (ОШ 1,17). Однако наблюдалось значительное увеличение риска для гомозигот по мутантному варианту полиморфизма Ile22Met в гене MTRR (G/G) по сравнению с контролем (ОШ 2,5). Оценка риска гомозигот имеет широкие пределы достоверности. Обнаружена значительная связь между полиморфизмом Ile22Met в гене MTRR и повышенным риском развитием ВПР плода.

На основании полученных данных можно сделать заключение, проведенные исследования показали, что традиционное лечение является недостаточным методом терапии, направленным на снижение ВПР и неразвивающаяся беременности у женщин с отягощенным анамнезом. Статистически значимое снижение уровня гомоцистеина в динамике при назначении метилфолата в дозе 800 мкг начиная с планирования и до конца всей беременности является патогенетически обоснованным методом. В исследовании также показывает, что назначение метилфолата беременным позволяет нормализовать показатели как качественно, так и количественно, а также значительно снизить риск развития пороков плода, неразвивающейся беременности и осложнений течения беременности.

Внедрение в практику нового подхода к профилактике осложнений при отягощенном анамнезе женщин приведет к повышению эффективности мер, проводимых с целью снижения перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее частой патологией среди женщин с ВПР плода и неразвивающейся беременностью по сравнению с группой контроля были: заболевания щитовидной железы (заболевания щитовидной железы в 4,2 раза

(62,7vs14,6%, $P<0,05$), из них аутоиммунный тиреоидит - в 8,8 (36,3 vs 4%, $P<0,001$), варикозная болезнь – в 3,7 раз (23,6vs6,6%, $P<0,001$) чаще; как и инфекционный фактор, лидирующие позиции которого от 2 до 7,5 раз чаще занимали такие инфекции как CMV (42,5; 32,8 vs 10,6%), HSV (52,5; 42,8 vs 12%), U. Urealyticum (30; 20 vs 4%, соответственно по группам), тогда как у женщин с ВПР инфекция мочевого тракта (30%) отмечалась в 3,75, а заболевания ЖКТ (12,5%) - в 2 раза чаще, чем в остальных группах.

2. У женщин с ВПР плода и замершей беременностью в анамнезе выявлено повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови в 2,5-3 раз, по сравнению с контролем ($23,3\pm 0,48$; $18,3\pm 0,44$ vs $7,5\pm 0,28$ мкмоль/л, соответственно), что свидетельствует о наличии критичных нарушений фолатного цикла и повышенном риске формирования пороков плода и осложнений беременности (замершая беременность, преждевременные роды, гипертензивные нарушения, плацентарная дисфункция). В динамике саплементации метилфолата 800 мкг/сут с витаминами группы В выявлено значительное снижение гомоцистеина от 3 до 2,5 раз, что практически достигла значений нормы. Это сопровождалось клинически снижением частоты неразвивающейся беременности в 6,6 раз в 1 группе и в 20 раз – во второй, преждевременных родов – в 1,6 и 5; гипертензивные нарушения – в 2 и 10, плацентарная дисфункция – в 2,3 и 1,5 раза меньше, чем до саплементации витаминного комплекса, а ПОНРП развилась лишь у 1 (2,5%) пациентки с ВПР плода.

3. В изучаемой группе женщин была обнаружена прямая, сильная связь между полиморфизмом изучаемых генов и повышенным риском развития ВПР плода: так, гомозиготный мутантный генотип C/C полиморфизма Glu429Ala в гене MTHFR, встречался в 2,5 раза чаще ($\chi^2=1,6$; $P=0,2$; $RR=2,5$; $OR=2,7$), чем в контроле и в 2 раза чаще ($\chi^2=0,7$; $P=0,4$; $RR=2,0$; $OR=2,1$), чем в группе женщин с неразвивающейся беременностью (10,0 vs 4,0 и 5%, соответственно), как и высокая частота (55,0%) гетерозиготного генотипа A/C ($\chi^2=5,1$; $P=0,025$; $RR=1,7$; $OR=2,4$).

4. Обнаружена существенная связь развития ВПР плода у женщин с гомозиготным мутантным G/G вариантом полиморфизма Cc22Met в гене MTRR ($\chi^2=4,4$; $P=0,05$; $RR=4,7$; $OR=5,2$) по сравнению с контрольной группой, что повышает шансы развития ВПР плода в 2,5 раза. Определена возможная протекторная роль гомозиготного генотипа A/A полиморфизму Cc22Met гена MTRR в развитии ВПР плода ($\chi^2=4,6$; $P=0,05$; $RR=0,6$; $OR=0,4$).

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YANGIBAYEVA DILFUZA TULKINOVNA

**CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF THE FORMATION OF
CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2019.2. PhD/Tib825

Doctor of philosophy (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent medical academy.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor: **Yuldasheva Dilchehra Yusupkhanovna**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Kattaxodjayeva Maxmuda Hamdamovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Aliyeva Dilfuza Abdullayevna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers**

The defense of the dissertation will held on « _____ » _____ 2024, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Tel/Fax: (+99871) 262-33-14; e-mail. mail@tashpmi.uz).

The dissertation of doctor of philosophy (PhD) can be looked through in the Information Resource Centre of at Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. _____). (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Phone/fax: (+998) 71-262-33-14

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2024.

(mailing report _____ on « _____ » _____ 2024)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences, Professor

T.A. Nabiev
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences

D.I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research to develop of criteria for predicting the formation of fetal malformations and non-developing pregnancy in women of the uzbek ethnic group based on clinical, laboratory and molecular genetic analysis.

The object of the research 110 women with congenital malformations of the fetus and with a history of undeveloped pregnancy were prospectively observed.

The scientific novelty of the study is as follows:

based on the analysis of clinical and anamnestic data, priority medical and social risk factors for the formation of congenital malformations of the fetus and frozen pregnancy, detected both at the stage of pregnancy planning and in the antenatal period, are assessed;

the prognostic value of identifying genetic polymorphisms of enzymes involved in homocysteine metabolism in women with undeveloped pregnancy and fetal defects is scientifically substantiated;

the algorithm and prevention starting from the pre-pregnancy period has been developed and its effectiveness has been evaluated, taking into account the presence of genetic polymorphisms of enzymes involved in homocysteine metabolism in patients with undeveloped pregnancy and fetal malformations;

the comparative correlation analysis was carried out that correlated between the genetic polymorphism of enzymes and clinical manifestations of undeveloped pregnancy and fetal malformations.

Implementation of the research results. According to the conclusion of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy № 01/066 dated January 29, 2024 (letter of the Tashkent Medical Academy № 09-12608 dated January 22, 2024 № 09-12608 was sent to the Ministry of Health regarding the introduction of scientific innovations in other health care institutions):

first scientific novelty: based on the analysis of clinical and anamnestic data, priority medical and social risk factors in women with congenital malformations and non-developing pregnancy were assessed both at the stage of pregnancy planning and in the antenatal period. The recommended prognosis and methods of preconception preparation can reduce the incidence of recurrent congenital malformations of the fetus (CMF) and non-developing pregnancies (NP). Scientific innovation was introduced into practice by order №138 of the 8th maternity complex of the city of Tashkent dated July 16, 2023 and by order of the multidisciplinary central hospital of the Buka district №01/18 dated January 9, 2023. ***The social effectiveness of the scientific novelty*** is as follows: a method has been used for predicting fetal malformations and non-developing pregnancy in women who have had a history of CMF and NP, which allows a gynecologist to easily determine the risk of re-development of CMF and NP and carry out preconception therapy. ***The economic efficiency of the scientific novelty*** is as follows: as a result of preconception preparation, the costs of abortion and subsequent treatment are reduced, as well as pregnancy losses in women with a history of CMF and NP are reduced. Preconception preparation with methylfolate for 3 months for 1 course for 36 women with a history of CMF and NP is 16 200 000 sums; for CMF and NP, a course of treatment for one

patient costs 41,580,000 sums, and in the standard way – 63 540 000 sums. As a result of the use of pre-conception training for 36 women, 25 380 000 sums of budgetary and 21 960 000 sums of extra-budgetary funds were saved. **Conclusion:** by identifying the risk group of women with a history of CMF and NP as a result of preconception preparation, it was possible to save 705 000 sums of budgetary funds and 610 000 sums of extra-budgetary funds per 1 patient.

second scientific novelty: the scientific prognostic value of identifying genetic polymorphisms of enzymes involved in homocysteine metabolism in women with CMF and NP is substantiated. This can detect mutations in folate cycle genes in women with a history of CMF and NP, and also prevent possible complications in subsequent pregnancies and relapses of CMF and NP. A methodological recommendation on the topic “Gene-dependent studies of the risk of developing fetal malformations” was introduced into practice by order № 11 of the Academic Council of the Tashkent Medical Academy dated June 29, 2022, the 4th maternity complex of the city of Tashkent №49-T dated June 01, 2023 and the Central Hospital of Buka district dated January 17, 2023. **The social effectiveness of scientific novelty is as follows:** there was a 94% decrease in perinatal mortality in women with complications of pregnancy, CMF and NP, termination of pregnancy for medical reasons. **The cost-effectiveness of scientific novelty is as follows:** when preparing for the next pregnancy in a woman with a history of CMF and NP, identifying mutations in the genes of the folate cycle and in measuring the level of homocysteine in the blood, in conducting pathogenetic pre-pregnancy preparation, reduces the costs of abortion and subsequent treatment in a woman with CMF and NP due to a shortening of the gestational age. Preconception preparation with methylfolate for 3 months for 1 course for 36 women with a history of CMF and NP is 16 200 000 sums; for CMF and NP, a course of treatment for one patient costs 41 580 000 sums, and in the standard way – 63 540 000 sums. As a result of the use of pre-conception training for 36 women, 25 380 000 sums of budgetary and 21 960 000 sums of extra-budgetary funds were saved. **Conclusion:** by identifying the risk group of women with a history of CMF and NP as a result of preconception preparation, it was possible to save 705 000 sums of budgetary funds and 610 000 sums of extra-budgetary funds per 1 patient.

third scientific novelty: taking into account the presence of genetic polymorphisms of enzymes involved in homocysteine metabolism in women with CMF and NP, prophylaxis from the preconception period was developed and its effectiveness was assessed. It has been established that women with a history of CMF and NP have increased levels of homocysteine in the blood and mutations in folate cycle genes have been identified. A methodological recommendation on the topic “Gene-dependent studies of the risk of developing fetal malformations” was introduced into practice by order №11 of the Academic Council of the Tashkent Medical Academy dated June 29, 2022, the 4th maternity complex of the city of Tashkent №49-T dated June 01, 2023 and the Central Hospital of Buka district dated January 17, 2023. **The social effectiveness of scientific novelty is as follows:** the recommendation of methylfolate at a dose of 800 mcg per day in the pregravid period for this contingent of women allows pathogenetically to exclude the recurrence of this

pathology during the next pregnancy. ***The cost-effectiveness of scientific novelty is as follows:*** when preparing for the next pregnancy in a woman with a history of CMF and NP, identifying mutations in the genes of the folate cycle and in measuring the level of homocysteine in the blood, in conducting pathogenetic pre-pregnancy preparation, reduces the costs of abortion and subsequent treatment in a woman with a history of CMF and NP due to a shortening of the gestational age. Preconception preparation with methylfolate for 3 months for 1 course for 36 women with a history of CMF and NP is 16 200 000 sums; for CMF and NP, a course of treatment for one patient costs 41 580 000 sums, and in the standard way – 63 540 000 sums. As a result of the use of pre-conception training for 36 women, 25 380 000 sums of budgetary and 21 960 000 sums of extra-budgetary funds were saved. ***Conclusion:*** by identifying the risk group of women with a history of CMF and NP as a result of preconception preparation, it was possible to save 705 000 sums of budgetary funds and 610 000 sums of extra-budgetary funds per 1 patient.

fourth scientific novelty: an algorithm has been developed for preconception preparation and management of pregnancy in women with a history of CMF and NP, which restores reproductive functions, reduces CMF by 40 times, the incidence of NP by 7 times, placental dysfunction by 2,5 times. The recommended prognosis and methods of preconception preparation can reduce the frequency of relapses of CMF and NP. Methodological recommendations on the topic “Preconceptional preparation of women with fetal malformations and a history of non-developing pregnancy” were introduced into practice by order of the Academic Council of the Tashkent Medical Academy dated June 11, 2022 “29” dated June 11, 2022 by order of the 8th maternity complex of the city of Tashkent №138 dated July 16, 2023 and the multidisciplinary central hospital of the Buka district №01/18 dated January 9, 2023. ***The social effectiveness of scientific novelty is as follows:*** carrying out differentiated preconception training for women with a history of CMF and NP can reduce the frequency of recurrent congenital malformation of the fetus by 40 times, the observation of NP by 7 times, as well as placental dysfunction by 2.5 times. ***The cost-effectiveness of scientific novelty is as follows:*** when preparing for the next pregnancy in a woman with a history of CMF and NP, identifying mutations in the genes of the folate cycle and in measuring the level of homocysteine in the blood, in conducting pathogenetic pre-pregnancy preparation, reduces the costs of abortion and subsequent treatment in a woman with a history of CMF and NP due to a shortening of the gestational age.

Preconception preparation with methylfolate for 3 months for 1 course for 36 women with a history of CMF and NP is 16 200 000 sums; for CMF and NP, a course of treatment for one patient costs 41 580 000 sums, and in the standard way – 63 540 000 sums. As a result of the use of pre-conception training for 36 women, 25 380 000 sums of budgetary and 21 960 000 sums of extra-budgetary funds were saved. ***Conclusion:*** by identifying the risk group of women with a history of CMF and NP as a result of preconception preparation, it was possible to save 705 000 sums of budgetary funds and 610 000 sums of extra-budgetary funds per 1 patient.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, conclusions and a list of used literature. The scope of the dissertation is 115 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Янгибаева Д.Т., Юлдашева Д.Ю., Садиқова Д.Р. Роль прегравидарной подготовки в профилактике врожденных пороков развития плода в зависимости от репродуктивного здоровья женщин. *Tibbiyot va sport.* №4. – Toshkent – 2018. В.80. (14.00.00; №23)

2. Yangibayeva D.T., Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Mamadaliyeva U.P., Shamansurova S.Sh. Homila nuqsonlari rivojlanishi va homila yo‘qotish holatlarining genga bog‘liq sabablari. *Tibbiyot va sport.* №4. – Toshkent. – 2020. В.-124. (14.00.00; №23)

3. Yangibayeva D.T., Yuldasheva D.Yu., Irnazarova D.X. Homila nuqsonlari rivojlanishida genetik o‘zgarishlar. *Biologiya va tibbiyot muammolari.* №1.- Samarqand. – 2021. В.347-350. (14.00.00; №19)

4. Yangibayeva D.T, Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. Folat tsikli genlari polimorf variantlarining inson embrional rivojlanishining dastlabki bosqichlari buzilishiga ta’siri. *Вестник ТМА №9, 2022.* Стр. 141-143. (14.00.00; №16)

5. Yangibayeva D.T., Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. The Role of Folate Cycle Genes in the Developing of Fetal Disorders. *Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences.* №3. – 2022.- P-388-391(№19)

6. Yangibayeva D.T., Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. Influence of folate cycle MTHFR gene polymorphism on the process of fetus development in residents of the republic Uzbekistan. *World Bulletin of public Health Volume 22, May 2023.* P 43. (№14)

II бўлим (II часть; part II)

7. Yangibayeva D.T, Yuldasheva D.Yu., Choriyeva G.Z. Homila nuqsonlari rivojlanish xavfining genga bog‘liq bo‘lgan tekshiruvlari. *Uslubiy tavsiyanoma.* Tashkent, 2022 y.

8. Yangibayeva D.T, Yuldasheva D.Yu., Choriyeva G.Z. Anamnezida homila rivojlanish nuqsonlari bo‘lgan ayollarni pregravidar tayyorlash va homiladorlikni olib borish. *Uslubiy tavsiyanoma.* Tashkent, 2022 y.

9. Yangibayeva D.T, Sadikova D.R., Yuldasheva D.Yu., Irnazarova D.X., Kayumova D.T. Anamnezida rivojlanmagan homilada tug‘ma rivojlanish nuqsonlari bo‘lgan ayollarda ppregravidar tayyorgarlik dasturiy platformasi. № DGU 15212. 04.03.2022.

10. Yangibayeva D.T. Anamnezida homila nuqsonlari bo‘lgan ayollarni olib borish algoritmi. № DGU 30109. 29.11.2023.

11. Yangibayeva D.T, Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Irnazarova D.X. Importance of folate exchange on the formation of congenital malformations of the fetus. American Journal of Interdisciplinary Research and Development. Volume 07, Aug., 2022. P-113-116.

12. Янгибаева Д.Т. Состояние репродуктивной системы у женщин с врожденными аномалии плода. «Sport tibbiyotning dolzarb muammo va istiqbollari» xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallar to‘plami. 8-9 noyabr 2018. Toshkent. B.130.

13. Янгибаева Д.Т., Юлдашева Д.Ю. Оценка структуры врожденных пороков развития плода. Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва 21-24 января 2019. С.-23

14. Янгибаева Д.Т., Юлдашева Д.Ю. Роль гомоцистеина в генезе врожденных пороков развития плода. Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва 21-24 января 2020. С.-219.

15. Янгибаева Д.Т., Ирнazarova Д.Х. Молекулярно генетические изменения у женщин с врожденными аномалиями плода и при ранних эмбриональных потерях. “Tibbiyotning dolzarb muammolari” mavzusidagi Respublika yosh olimlar va iqtidorli talabalarning ilmiy-amaliy videokonferensiyasi materiallari. Andijon. – 2020. С.559.

16. Yangibayeva D.T, Irnazarova D.X. Hormonal status of women with fetal anomalies and non-developing pregnancy. Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва 21-24 января 2021. С.-74.