

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.04. 2022. Tib.93.02 РАҚАМЛИ БИР
МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

САРКИСОВА ЛЯЛЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**МУДДАТИГА ЕТМАГАН ТУҒРУҚЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ОЛИБ
БОРИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Саркисова Ляля Валерьевна

Муддатига етмаган туғруқларни таъхислаш ва олиб боришнинг замонавий жиҳатлари3

Саркисова Ляля Валерьевна

Современные аспекты диагностики и ведения преждевременных родов29

Sarkisova Lyalya Valerevna

Modern aspects of clinical and laboratory markers in the prediction and early diagnosis of premature birth55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....60

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.04. 2022. Tib.93.02 РАҚАМЛИ БИР
МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

САРКИСОВА ЛЯЛЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**МУДДАТИГА ЕТМАГАН ТУҒРУҚЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ОЛИБ
БОРИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4. DSc/Tib476рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчилар

Негматуллаева Мастура Нуруллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Иноятов Амрилло Шодиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Абдуллаева Лағия Мирзатуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Старцева Надежда Михайловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор, РФ

Файзуллаева Нигора Яхъёевна
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот

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

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc04/30.04.2022.ТІВ.93.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Гиждувон кўчаси, 23-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ кuni тарқатилган.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Г.А.Ихтиярова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори(DSc), профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда муддатидан олдинги туғруқ (МОТ) она ва бола саломатлиги муаммосининг энг муҳим жиҳатларидан бири бўлиб, фаннинг муваффақиятли ривожланишига қарамай, ушбу патологиянинг тарқалиши ҳар йили ортиб бормоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...иктисодий ривожланган мамлакатларда муддатидан олдинги туғруқ барча ҳомиладорликнинг 5-12% ташкил этади...»¹. Россия давлатида муддатидан олдинги туғруқ частотаси 5-10% ни ташкил этади ва сўнгги 10 йил ичида пасайиш тенденциясига эга эмас. Жаҳон адабиёти маълумотларига кўра, АҚШда бу кўрсаткич 10,1%, Англияда 7,8%, Францияда 7,2%, Ўзбекистонда эса 5% дан 10% гача ташкил этиб, охириги 20 йил давомида пасаймаган. Шу муносабат билан, муддатидан олдинги туғруқни башоратлаш мақсадида, эрта ташхис қўйиш ва ўз вақтида қиёсий ёндашув она ва унинг авлодлари учун ижобий натижага эришиш, перинатал ўлимни камайтириш мақсадида муддатидан олдинги туғруқнинг биомиевий, молекуляр-генетик ва иммунологик предикторларини топишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда.

Жаҳон миқёсида муддатидан олдин туғруқни ташхислашда молекуляр-генетик, иммунологик, биокимёвий маркёрларининг аҳамияти ва оналар ўлимини камайтиришга қаратилган чора-тадбирларнинг самарадорлигини ошириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, муддатидан олдинги туғруқни башоратлашда иммун тизимнинг маркёрларининг аҳамиятини аниқлаш, муддатидан олдин туғруқнинг эрта ташхислашда молекуляр-генетик маркёрларнинг аҳамиятини баҳолаш, йўлдошда тизимли-функционал ва гемодинамик бузилишлар шаклланишида гемостаз тизимининг аҳамиятини ва унинг маҳаллий гемодинамика-бачадон - йўлдош-ҳомила тизими билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш ва баҳолаш, муддатидан олдин туғруқ билан асоратланган ҳомиладор аёллар орасида ногиронлик ҳамда перинатал ўлим ҳолатларини камайтириш, муддатидан олдинги туғруқнинг олдини олишни тадбиқ қилиш, чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистонда соғлиқни сақлаш тизими такомиллаштириш, аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, шунингдек, аҳоли ўртасида юзага келадиган акушерлик ва гинекологик касалликларни башоратлашга ва эрта ташхислашга қаратилган қатор кенг кўламли ишлар, ислоҳотлар ва тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан республикада соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш доирасида «...тиббий иммуно-генетикани ривожлантириш асосида, она саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш, замонавий

¹ Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг ҳисоботлари. 2019 йил. Onalar o'limini maxfiy tekshirish milliy qo'mitasi, 2017. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018-yil 7-dekabrdagi "O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida"gi qarori.

скрининг дастурларини жорий этиш, ҳудудларда кўп тармоқли тиббиёт мажмуалари ва “Она ва бола...” ахборот тизимларини яратиш»² га алоҳида эътибор қаратилмоқда. Эътиборли жиҳати шундаки, муддатидан олдинги туғруқни башоратлаш ва эрта ташхислашга ёрдам берадиган иммуно-генетик ва биокимёвий маркёрларини қўллаш, перинатал касалланишни, ўлимни, чақалоқлар даволаниши ва реабилитациясига кетадиган моддий харажатларини камайтиришга доир маълумотлар адабиётларда етарли мавжуд эмас.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020-йил 12-ноябрдаги “Аҳоли саломатлигини таъминлашга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-4891-сон, фармонлари тиббий профилактика самарадорлигини янада ошириш орқали ҳамда ушбу йўналишдаги фаолиятга оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни бажарилишига хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу илмий-тадқиқот иши Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган: VI. «Тиббиёт ва фармакология».

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³.

Дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртларида муддатидан олдинги туғруқни замонавий биокимёвий, иммунологик маркёрларини ўрганиш жиҳатларини асослашга қаратилган илмий тадқиқод ишлари олиб борилмоқда, шу жумладан: Cincinnati children's hospital medical center, Wayne State University Detroit, University of north carolina school of medicine (USA); University of Kansas Medical Center(Канзас), University of Technology Aachen, University of Basel, University Women's Hospital(Германия); Obstetrics and gynecology hospital of fudan university, Institute for Fetology (Хитой); Kyungpook National University Hospital(Корея); Sao Paulo Federal University, Alagoas State University, Universidade Federal do Reconcavo da Bahia(Бразилия), Qatar University(Доха); Institute of Obstetric Hematology(Греция); Tehran university of medical sciences (Эрон); Soroka University Medical Center, Ben-Gurion University of the Negev(Израил); University of western Australia (Австралия); University of leicester London University of Bristol, St George's University of London (Великобритания); Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.acog.org, www.nih.gov, www.cusbrescia.it, www.sdu.dk, ki.se/en, unimelb.edu.au, www.cpc.unc.edu, www.fadergs.edu.br, ksu.edu.sa/en/, www.anouk.org, unideb.hu/en, www.aichi-u.ac.jp, www.usu.ac.id, pushpagiri.in, ncagp.ru, zkmu.kz, www.bsmu.by, www.bsmi.uz башка манбаалар асосида амалга оширилган.

University(Хитой); Medical university of Lodz, University of Lublin(Полша); Medicine University of Rijeka(Индия); Universite Claude Bernard Lyon, Institut Universitaire de France (Франция); Илмий-тадқиқот институти, Омск давлат тиббиёт университети, И.М. Сеченов номидаги 1-Москва давлат тиббиёт институти, Тульск давлат университети, Н.И. Пирогов номидаги Россия миллий илмий тадқиқот тиббиёт университети, Н.В. Склифосовский номидаги тез ёрдам илмий тадқиқот институти.

Олиб борилган илмий-тадқиқотлар муддатидан олдинги туғруқни эрта ташхислаш, акушерлик тактикасини такомиллаштириш, перинатал ўлим кўрсаткичларини камайтириш бўйича қатор илмий янгиликлар аниқланган, шу жумладан, қуйидаги: акушерликда ҳомиладорликни олиб бориш, ташхислаш, муддатидан олдинги туғруқнинг перинатал асоратларини камайтиришга қаратилган протоколлар ишлаб чиқилган (University of north Carolina school of medicine, USA); муддатидан олдинги туғруқни келиб чиқиш патогенезида альфа-1-микроглобулин омилларнинг ахамияти исботланган (University Women's Hospital, Германия); муддатидан олдинги туғруқни башорат қилишда биомаркёрларнинг ахамиятини баҳолашга қаратилган усуллар ишлаб чиқилган (Qatar University, Доха); Оналар ва перинатал ўлимни камайтириш, туғруқ ва туғруқдан кейинги асоратларини олдини олиш мақсадида алгоритмлар ишлаб чиқилган (Н.И. Пирогов номидаги Россия миллий илмий-тадқиқот тиббиёт университети, Россия).

Дунё миқёсида ҳозирги вақтда акушерлик амалиётида молекуляр-генетик, иммунологик ва биокимёвий маркёрларнинг кўрсаткичларига асосланиб, эрта башоратлаш ва ташхислашни такомиллаштиришнинг энг мақбул бир қатор илмий ва амалий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий ва хорижий олимлар шуни таъкидлашганки, замонавий акушерликда энг долзарб муаммолардан бири муддатидан олдинги туғруқ хисобланади(Lindsay H. et al., 2018; Денисова Т. Г. ва ҳаммуал., 2020).

Яллиғланиш олди цитокинларнинг(IL-1 β и TNF- α) кўпайиши муддатидан олдинги туғруқ учун асосий хавф омиллари эканлиги аниқланди, чунки, яллиғланиш касалликнинг келиб чиқишида етакчи ўрин ўйнайди. Ушбу цитокинлар амнионда, децидуал қават, хорионда простагландин E2 (PGE2) ишлаб чиқарилишини кўзғатиши мумкин, PGE2 бачадон қисқаришини таъминлайди, ҳомиладорликда бачадон бўйни етилишини таъминлайди оқибатда, муддатидан олдинги туғруқни чақиради (Хазова Е.Л. ва ҳаммуал., 2018; Adam B., Jaroslaw K. et al., 2018).

Полиморфизм ва муддатидан олдинги туғруқ хавфи ўртасида муҳим статистик боғлиқлик борлиги, бу ёввойи ва ёввойи бўлмаган аллеллар шунингдек, бошқа генотиплар бўйича бўлиши ўрганилган. Муддатидан олдинги туғруқ учун хавф омиллари ривожланишининг асосий хавф омиллари IL-10(G-1082) генининг rs1800896 полиморфизми, TNF- α (G-308A) генининг rs1800629 полиморфизми ва IL-1 β (T31C) генининг rs1143627 полиморфизмидир (Супрун С. В., Наговицына Е., 2018; Corinne R. et al., 2018). Болотских В.М.

(2016) қон зардобида альфа-1 микроглобулин миқдорининг ошиши муддатидан олдин туғруқ предиктори бўлиши мумкинлигини айтган.

Ўзбекистонда муддатидан олдинги туғруқга ташхис қўйишни такомиллаштириш бўйича бир қатор илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Шуниси эътиборга лойиқки, ҳомиладорлик даврини диагностик баҳолаш ҳар доим ҳам ҳомиладорликни кўтара олмаслик хусусан, муддатидан олдин туғруқ ривожланиш эҳтимолини аниқ башорат қилишга имкон бермайди. Муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларни комплекс лаборатор текширувлари акушерлик тактикасини ўз вақтида танлаш учун муҳим башоратловчи белгиларни аниқлаши мумкин. Ҳомиладорлар қон зардобида IL-1 β ва TNF- α миқдорининг ошиши муддатидан олдинги туғруқ учун юқори хавф омили бўлишини баҳолаш мумкин (Рўзиева Н. Х. ва ҳаммуал., 2019; Шавази Н.Н. ва ҳаммуал., 2022).

Шуни таъкидлаш керакки, ушбу муаммога бағишланган кўплаб илмий тадқиқодларга қарамай, перинатал асоратларни олдини оладиган ҳомиладорликнинг ушбу дахшатли асоратининг ривожланиши учун башоратловчи клиник олди маркёрлар аниқланмаган.

Соғлиқни сақлаш амалиёти учун хавф солувчи муддатидан олдинги туғруқни башоратлаш, эрта ташхислаш ва қиёсий ёндашув акушерлик тактикасини танлашни аниқлаш кам аҳамиятга эга эмаски, бу орқали она ва бола асоратларини камайтириш ва перинатал натижаларни яхшилаш мумкин.

Юқоридаги маълумотлар соғлиқни сақлаш соҳасида илмий ва амалий аҳамиятга эга бўлган муддатидан олдинги туғруқ эрта ташхисотининг самарали ва иқтисодий жиҳатдан қулай усулларидан фойдаланиш зарурлигини белгилайди.

Диссертация мавзусининг олий ўқув юртининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Мазкур диссертация иши Абу Али Ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режаси ва мавзуси (№ 01.2025DSc.213) «COVID-19 инфекциясидан кейин Бухоро минтақаси аҳолиси соғлиғига таъсир қилувчи организмнинг патологик ҳолатини эрта аниқлаш, акушерлик тактикасини танлаш (2022-2026 й.)» асосида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади: муддатидан олдинги туғруқни башоратлашда она, йўлдош-ҳомила маркёрларининг ташхисотини баҳолаш, перинатал ўлимни камайтириш учун уларнинг асоратларига эрта ташхис қўйишни ўрганиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юқори хавф гуруҳидаги муддатидан олдинги туғруқ бўлган турли ҳомиладорлик муддатидаги аёлларни аниқлаш мақсадида ҳомиладорлик даври ва туғруқ жараёнининг ретроспектив таҳлилини ўтказиш;

муддатидан олдинги туғруқни башоратлашда иммун тизимнинг маркёрларининг аҳамиятини баҳолаш;

муддатидан олдин туғруқнинг эрта ташхислашда генетик маркёрларнинг аҳамиятини аниқлаш;

йўлдошда тизимли-функционал ва гемодинамик бузилишлар шаклланишида гемостаз тизимининг аҳамиятини ва унинг маҳаллий гемодинамика-БЙХ тизими билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш ва баҳолаш; муддатидан олдин туғруқда ва қоғоноқ сувларининг муддатидан олдин кетишини башоратлашда биокимёвий маркёрларнинг аҳамиятини аниқлаш; хомиладорлик ва туғруқ тактикасини ўз вақтида танлаш учун бачадон-хомила- йўлдош қон оқимининг доплеромеретрик курсаткичларини ўрганиш; перинатал йўқотишларни камайтириш мақсадида мақбул вақт ва туғруқни олиб бориш усулини танлаш учун, муддатидан олдинги туғруқни эрта ташхисловчи маркёрларининг аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида 400 нафар хомиладор аёл ўрганилган, шулардан 200 нафар ретроспектив ва 200 нафари проспектив, аёллардан 65 таси муддатидан олдинги туғруқ хавфи билан ва 85 таси муддатидан олдин туғруқ, назорат гуруҳида 50 нафар физиологик хомиладорлик бўлган аёллар ташкил этган.

Тадқиқот предмети сифатида қон зардоби, сўлак, биокимёвий, гемостазиологик, иммунологик, молекуляр-генетик, ультратовуш ва доплеромеретрик текширув натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда анамнестик, клинко-лабаратор, биокимёвий, гемостазиологик, иммунологик, молекуляр-генетик, ультратовуш ва доплеромеретрик шунингдек, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

Ўзбек миллатига мансуб бўлган муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқ билан асоратланган хомиладор аёлларда IL-1 β генининг (T31C) полиморфизми С аллели, С/С мутант вариантли генотипи ва IL-10 генининг (G1082A) полиморфизми, А аллел, А/А мутант генотипи кўрсаткичлари муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқни аниқлашда юқори даражада аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқда гемостаз тизимининг Д-димер маркёри ва регионар, бачадон-йўлдош қон айланиши ўртасидаги боғлиқлик илк бор кўрсатилди;

муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқнинг ўзига хос хавф омилларини аниқлашда, иммун тизимининг энг муҳим маркёрлари бўлган интерлейкин-1 β (IL-1 β), ўсимта некрози омили (TNF- α) ошиши ва интерлейкин-10 (IL-10) пасайиши ҳисобига намоён бўладиган клиник белгилар ва биокимёвий маркёрлар α 1-микроглобулин, С-реактив оқсил, прокальцитонин миқдорларининг ошиши, витамин 25(OH)D, қон зардобида прогестерон ва эстрадиолнинг пасайиши, сўлакда прогестероннинг камайиши кўрсаткичлари аниқланган;

муддатидан олдин туғруқ билан асоратланган хомиладор аёлларда яллиғланиш олди цитокинлари интерлейкин-1 β (IL-1 β), ўсимта некрози омили (TNF- α) қон зардобида уларнинг концентрациясининг ошиши, яллиғланишга қарши цитокин интерлейкин-10 (IL-10) миқдорининг пасайиши, гемостаз тизими (Д-димер ва фибриноген) кўрсаткичларининг

ошиши, бачадон артериаларида резистентлик индексининг ортиши ва ҳомила-йўлдош қон оқимининг ёмонлашуви тезкор туғруқ учун кўрсатма бўла олиши исботланган;

иммунологик, биокимёвий предикторларга асосланган ҳолда, муддатидан олдин туғруқ хавфи билан асоратланган ҳомиладор аёлларнинг комплекс тепапиясига микронлаштирилган прогестеронни қўллаш, ҳомиладорликнинг узайтиришига ва перинатал оқибатларни яхшиланишига олиб келиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

муддатидан олдин туғруқни башорат қилиш ва эрта ташхислаш мақсадида биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик текширув стандартлари ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

муддатидан олдинги туғруқда йўлдош тизимли-функционал бузилишларни шакллантиришда гемостаз тизимининг аҳамияти ва бачадон-йўлдош қон оқимидаги бузилишларнинг муҳим кўрсаткичлари аҳамияти аниқланган;

муддатидан олдин туғруқни башорат қилишда соғлиқни сақлаш тизими амалиёти учун муҳим бўлган молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунологик макёрларнинг аҳамияти исботланган;

муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқни эрта ташхислаш ва башорат қилишда биокимёвий ва иммунологик маркёрлар аҳамияти аниқланган;

олинган маълумотлар бизга перинатал касалланиш она ва ҳомила септик асоратларини олдини олиш мақсадида муддатидан олдинги туғруқни бошқаришни оптималлаштирилган усуллари ва даволашни ишлаб чиқиш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги олиб борилаётган тадқиқотнинг услубий ёндошуви, беморлар сонининг етарли эканлиги, ўзаро боғлиқ умумий клиник, биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунологик, доплерометрик ва статистик усуллар, текширилган тадқиқот натижалар халқаро ҳамда маҳаллий, шунингдек, ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлигига асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, муддатидан олдин туғруқни башорат қилиш, эрта ташхислаш ва акушерлик тактикасининг замонавий усуллари асослашдир. Тадқиқот натижалари назарий ва амалий тиббиётнинг замонавий жиҳатларини аниқлаш имконини беради ва илмий фаолиятнинг турли соҳаларида қўлланилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти рационал терапия ўтказиш, ҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришнинг мақбул усуллари танлаш учун асос бўлиб хизмат қиладиган биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик предикторни аниқлашдан иборат. Ушбу башоратловчи белгиларнинг жорий этилиши перинатал касалланиш, она ва ҳомила септик асоратларини олдини олиш мақсадида муддатидан олдинги туғруқни бошқаришнинг оптималлаштирилган усуллари ва даволашни ишлаб чиқиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Муддатидан олдинги туғруқ хавфини башоратлаш, эрта ташхислаш ва қиёсий ёндашув асосида акушерлик тактикасини танлаш учун олинган илмий натижалар асосида услубий қўлланмалар ишлаб чиқарилган. “Муддатидан олдинги туғруқни натижаларини башорат қилиш ва оқибатларини яхшилашда иммунологик маркёрларнинг ташхисот аҳамияти” (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 7 октябрдаги 8н-р/1081-сонли хулосаси), “Муддатидан олдин туғруқнинг белгиларини башорат қилишда генетик маркёрларнинг аҳамияти” (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 12 октябрдаги 8н-р/1103-сонли хулосаси), “Муддатидан олдинги туғруқни башорат қилишда биокимёвий маркёрларнинг ташхисот аҳамияти” (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 12 октябрдаги 8н-р/1092-сонли хулосаси), соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилган, шунингдек, “Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Давлат муассасаси Бухоро филиали” нинг клиник амалиётига ҳамда Андижон шаҳридаги 2-сонли туғруқ мажмуасига тадбиқ қилинган. Ушбу методик қўлланмалар муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқни ўз вақтида башоратлаш, ўз вақтида ташхислаш шунингдек, ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш имкониятини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг илмий тадқиқот натижалари 12 та илмий-амалий анжуманларда, шундан, 4 та хорижий конференцияларда тақдим этилган ва муҳоқомадасидан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 40та илмий ишлар нашр этилган. Шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 13 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг таркиби ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, еттита боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 189 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва муҳимлигига асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек, тадқиқотнинг объекти, предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар, тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилиб, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «Муддатидан олдин туғруқни башоратлаш, эрта ташхис қўйиш ва акушерлик тактикасини танлашнинг замонавий жихатлари» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларни таҳлил қилиш натижалари кўрсатилган. Ушбу боб акушерлик амалиётида муддатидан олдинги туғруқнинг этиопатогенезини замонавий талқин қилиш, эрта ташхис қўйиш, муддатидан олдинги туғруқни башоратлаш

учун биомаркёрларнинг келиб чиқишида иммунологик ва молекуляр-генетик маркёрларнинг аҳамияти тўғрисида ҳал қилинмаган маълумотларни тақдим этадиган 7 кичик бобдан иборат, она ва ҳомиланинг қон айланиш тизимининг хусусиятлари, уларнинг муддатидан олдин туғрукни ривожлантиришдаги аҳамияти, муддатидан олдин туғрукни ва муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларни комплекс даволашнинг замонавий жиҳатлари тўғрисидаги маълумотларни таҳлил қилишга бағишланган.

Диссертациянинг «**Текширилаётган ҳомиладор аёлларнинг клиник хусусиятлари, тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда фойдаланилган материаллар ва усуллар ҳақида маълумот берилган.

Тадқиқот ишлари 2017-йилдан 2022-йилгача Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали ва Бухоро шаҳар 2- сон туғруқ мажмуасида олиб борилган. Текширув объекти сифатида муддатидан олдин туғруқнинг 400 та ҳолати кўриб чиқилган. Улардан 2017-йилдан 2019-йилгача бўлган 200 нафари ҳомиладорликни кўтара олмаслик хавfli гуруҳини аниқлаш учун муддатидан олдин туққан аёлларнинг касаллик тарихи ретроспектив равишда таҳлил қилинган. 2020-2022 йиллар оралиғидаги 200 нафар 22-36 ҳафталик муддатдаги ҳомиладор аёлларда проспектив таҳлил олиб борилган, улардан 65 нафар бемор (1-гуруҳ) муддатидан олдинги туғруқ хавфи билан касалхонага ётқизилган ва 85 нафар аёлда (2-гуруҳ) муддатидан олдин туғруқ кузатилган. Улардан 40 нафари қоғонок сувлари муддатидан олдин кетишисиз (2А–гуруҳ) ва 45 нафари қоғонок сувлари муддатидан олдин эрта кетиши (2Б-гуруҳ) бўлган аёллар, 3-назорат гуруҳи ҳомиладорликнинг физиологик кечиши бўлган 50 нафар аёлни ташкил этган.

Муддатидан олдин туғруқ кузатилган ретроспектив гуруҳдаги аёлларнинг ўртача ёши 24 ёшдан 35 ёшгача ташкил этган. Муддатидан олдин туғруқ кузатилган аёлларнинг соматик анамнезини ўрганишда камқонлик 185 та (92,5%), сийдик йўллари инфекцияси 50 та (25%), сурункали гипертензия 24 та (12%), варикоз касаллиги 16 та (8%), қалқонсимон без касаллиги 15 та (7,5%), юрак қон-томир тизими касалликлари 14 та (7%), ирсий тромбофилия 10 та (5%), миопия 10 та 5%, қандли диабет 8 та (4%), анамнезида тромбоз 7 та (3,5%) аниқланган.

Беморларни акушерлик-гинекологик анамнезини ўрганишда муддатидан олдинги туғруқ 75 та (37,5%), аёллар жинсий аъзоларининг яллиғланиш касалликлари 42 та (21%), преэклампсия 29 та (14,5%), гестацион гипертензия 21 та (10,5%), бачадонда чандиқ 18 та (9%), ривожланмаган ҳомиладорлик 12 та (6%), бачадон миомаси 11 та (5,5%) кузатилган. Перинатал ўлим 24,3%, эрта неонатал йўқотиш 13,7%ни ташкил этган.

Олинган ретроспектив таҳлил натижаларига асосланиб, муддатидан олдинги туғруқ хавф гуруҳидаги аёлларни аниқлаш, муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқни даволаш натижалари яхшиланган ва ўз вақтида акушерлик тактикаси танланган.

Шуни таъкидлаш керакки, асосий гуруҳда бўлган аёлларнинг ёши 19 дан 38 ёшгача, 1-гуруҳда $26,2 \pm 0,8(19-38)$ ёш, 2А- кичик гуруҳда $25,2 \pm 0,8(19-37)$, 2Б- кичик гуруҳда $26,2 \pm 0,8(19-36)$, назорат гуруҳда $25,7 \pm 0,7(20-35)$ ёшни ташкил этган.

Ҳар иккала гуруҳда такрор туғувчи аёллар устунлик қилган. Асосий гуруҳдаги аёлларда соматик анамнезидан камқонлик 120 та (80%), юкори нафас йўлларидаги яллиғланиш касалликлари 36 та (24%), сийдик йўллари инфекцияси 21 та (14%), варикоз касаллиги 28 та (11,3%), қалқонсимон без касаллиги 15 та (10%), ошқозон ичак тракти касалликлари 10 та (6,7%), миопия 8 та (5,3%) учраган.

Асосий гуруҳда беморларнинг акушерлик-гинекологик анамнезидан: анамнезидан муддатидан олдинги туғруқ 30 та (20%), сунъий ва ихтиёрый ҳомилани тўхтатиш 30 та (20%), аёллар жинсий аъзоларининг яллиғланиш касалликлари 23 та (15,3%), ривожланишдан тўхтаган ҳомила 20 та (13,3%), бачадонда чандиқ 12 та (8%), бачадон миомаси 9 та (6%), преэклампсия 8 та (5,3%) кузатилган.

Қоннинг умумий таҳлили кўрсаткичларини ўрганиш Хитой клиник ва гематологик тадқиқотлари талабларига мувофиқ Mindray BC-5300 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd гематологик анализаторда амалга оширилган. Биокимёвий қон текшируви Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиалида ва Бухоро шаҳар 2-сонли туғруқ комплекси ва "SITODIAGNOSTIC" хусусий клиник лабораториясида ўтказилган. Биоматериалларни текшириш ва экспертиза қилиш Mindray BA-88A ва «STAT FAX-303+AwaPeness USA» иммунофермент анализатори ёрдамида амалга оширилган.

Иммунологик тадқиқотлар усули муаллиф томонидан Ўзбекистон республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ихтисослаштирилган "Акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг Иммунология лабораторияси" бўлимида олиб борилган. Тадқиқотлар «Mindray MP-96A» иммунофермент анализатори ёрдамида олиб борилган. Ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидан IL-1 β , TNF- α , IL-10 интерлейкинлари текширилган (Вектор бест).

Тадқиқотнинг молекуляр-генетик усули т.ф.д. профессор Бобоев Қ.Т бошчилигида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги гематология илмий-амалий тиббиёт ихтисослаштирилган марказининг «Молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялари» кафедрасида бажарилган. Тадқиқотлар PotoP-Gene Q. аппаратида, ПЦР (реал. Тайм. режимида) усулида ўтказилган. Материал сифатида периферик веноз қондан ажратилган ДНК намуналари хизмат қилган. IL-1 β (T31C) гени, TNF- α (G308A) гени ва IL-10 (G1082A) гени полиморфизмлари муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқ бўлган ҳомиладор аёлларда текширилган.

Ҳомила-бачадон-йулдош қон айланишини ҳолатини шунингдек, ҳомила ичи ҳолатини баҳолаш мақсадида ҳомиладор аёлларда ультратовуш ва доплерометрия усуллари ўтказилди. Трансвагинал УТТ ёрдамида бачадон бўйни цервикометрияси ўтказилди. Бизнинг тадқиқотимизда доплерометрия

ультратовуш аппарати рангли доплер харитаси GE Versana Essential (Хитой) и “Mindray DC-3” ёрдамида бажарилди.

Тадқиқотлар 22-36 ҳафталик ҳомиладорлик муддатларида, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказида ва Бухоро шаҳридаги "ABDULFAYZNUR" хусусий клиникасида олиб борилган.

Допплерометрия текшириш усулида, киндик ва бачадон артерияларидаги бачадон-йўлдош, ҳомила-йўлдош қон айланиши кўрсаткичлари ўрганилган. Допплерометрия-ноинвазив текшириш усули бўлиб, у ёрдамида бачадон, киндик ва ўрта мия артериялари гемодинамик кўрсаткичлари (СДН, РИ, ПИ) ўрганилган.

Диссертациянинг «**Муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқ бўлган ҳомиладор аёлларда биокимёвий ўзгаришларнинг хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида тадқиқотда иштирок этган беморларнинг клиник кечиши, биокимёвий белгиларнинг муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқни башорат қилишдаги ўрни тасвирланган.

Текширилган усуллар гуруҳларда периферик қон кўрсаткичларида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар борлигини кўрсатади. Хусусан эрта туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларнинг қонидаги гемоглобин миқдори назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан 1,14 ($p < 0,05$) маротаба сезиларли даражада паст бўлган. Шу билан бир вақтда қоғонок суви кетмаган ва қоғонок суви кетган муддатидан олдин туққан ҳомиладор аёлларда ўртача гемоглобин кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатдан мос равишда 1,28($p < 0,05$) ва 1,27($p < 0,05$) маротаба паст бўлган.

Таҳлил қон зардоби гемостазининг 3-босқичини акс эттирувчи фибриноген даражасининг миқдори беморларнинг 1-гуруҳида назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 1,2 ($p < 0,05$) маротаба статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди. 2А ва 2Б кичик гуруҳларида бу оқсилнинг миқдори назорат гуруҳи қийматларидан мос равишда 1,41 ($p < 0,01$) ва 1,38 ($p < 0,05$) маротаба сезиларли даражада ошиб кетган ва 1-гуруҳ қийматига нисбатан ўсиш тенденциясига эга бўлган. Айтиш керакки, фибриноген миқдори ҳомиладорликнинг сўнгги ойларида, туғруқдан сўнг ҳимоя механизми сифатида ошади. Бошқа томондан, фибриноген ҳомиладор аёллар организмидаги яллиғланиш жараёнининг ўткир фазасидаги оқсилларга кириб, миқдори ошиши мумкин.

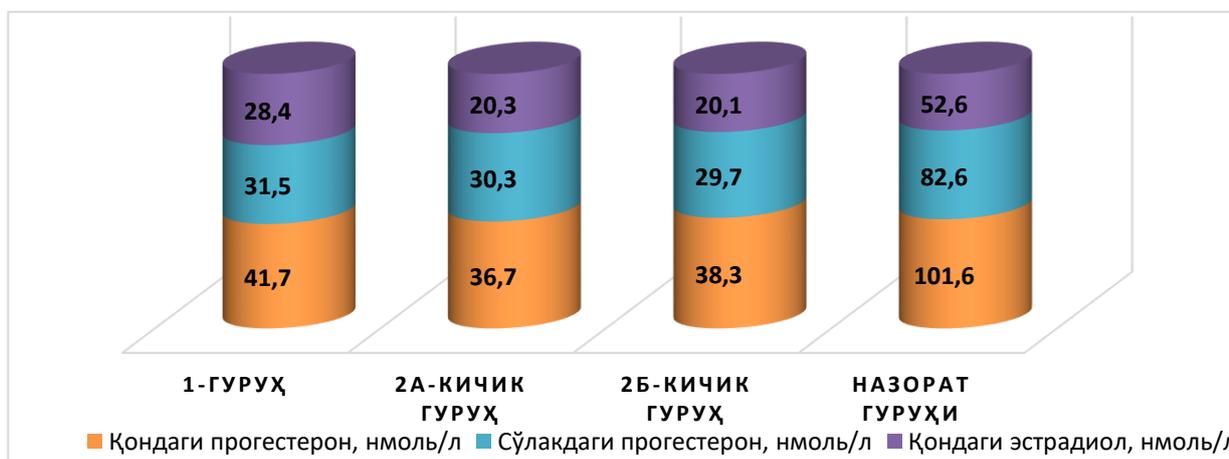
Шу муносабат билан, биз текширилган аёллар қон зардобидеги Д-димер даражасини аниқладик. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда Д-димернинг миқдори назорат гуруҳининг қийматларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 3,66 маротаба ($p < 0,001$) ошган. 2-гуруҳ аёлларида бу кўрсаткичлар 1-гуруҳ ҳомиладор аёлларига нисбатан бир оз пастроқ бўлган. Шундай қилиб, 2А кичик гуруҳида Д-димер даражаси статистик жиҳатдан 3,08 ($p < 0,001$) маротаба, 2Б кичик гуруҳида эса ҳомиладор аёлларнинг назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 2,8 ($p < 0,001$) марта ошган.

Шундай қилиб гемостазиологик омилларнинг комплекс ўзаро таъсири муддатидан олдинги туғруқнинг ривожланишида патогенетик аҳамиятга эга.

Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ва сўлагида прогестерон гормони даражасини таҳлил қилиш, биринчи гуруҳдаги беморларда ҳомиладорликнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 2,44 ($p < 0,001$) ва 2,62 мартаба ($p < 0,001$) сезиларли даражада камайганлигини кўрсатган.

Агарда, назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёллар қон зардоби ва сўлагидаги прогестерон миқдори $101,6 \pm 3,9$ ва $82,6 \pm 3,9$ нмол/л бўлса, унда 1-гуруҳ беморларида у мос равишда $41,72 \pm 1,07$ ва $31,5 \pm 0,76$ нмол/л гача камайган. Қон зардобиди ва сўлақда прогестерон даражасининг пасайиши аллақачон муддатидан олдин тукқан аёлларда ҳам қайд этилган. Шундай қилиб, 2А кичик гуруҳ беморлари қон зардоби ва сўлақдаги бу пасайиш мос равишда 2,77 ($p < 0,001$) ва 2,73 ($p < 0,001$) мартаба бўлиб, мос равишда $36,7 \pm 0,54$ ва $30,3 \pm 0,65$ нмол/л ни ташкил этган. 2Б кичик гуруҳ беморлари қон зардоби ва сўлақдаги прогестерон даражаси мос равишда 2,65 ($p < 0,001$) ва 2,78 ($p < 0,001$) мартаба пасайиб, мос равишда $38,3 \pm 0,7$ ва $29,7 \pm 0,67$ нмол/л ни ташкил этган. Ушбу қийматлар 1-гуруҳнинг ҳомиладор аёлларида биров пастроқ эди. Унинг концентрациясининг пасайиши фетоплацентар етишмовчиликнинг ривожланишини ва муддатидан олдин туғруқ хавфини кўрсатган.

Шунга ўхшаш натижалар текширилган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидидаги эстрадиол даражасини ўрганиш натижасида ҳам олинган. Шундай қилиб, назорат гуруҳининг ҳомиладор аёллари қон зардобидидаги ушбу гормоннинг таркиби $52,64 \pm 1,17$ нмол/л ни ташкил этган, 1-гуруҳдаги ҳомиладор аёлларнинг эса унинг қийматлари 1,85 ($p < 0,001$) мартаба сезиларли даражада камайган ва $28,4 \pm 1,1$ нмол/л ни ташкил этган. Муддатидан олдин туғруқ бўлган ҳомиладор аёлларда жудаям камайиб кетганлигини кўриш мумкин. Хусусан, қоғоноқ суви кетмаган 2А кичик гуруҳдаги аёллар қон зардобидидаги эстрадиол миқдори 2,59 ($p < 0,001$) мартаба камайган, $20,33 \pm 0,62$ нмол/л ни ташкил этган, қоғоноқ сувининг муддатидан олдин кетиши кузатилган 2Б гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда бу пасайиш 2,61 ($p < 0,001$) мартабага етган ва $20,15 \pm 0,58$ нмол/л ни ташкил этган (1-расм).



1-расм. Муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқ бўлган ҳомиладор аёлларнинг қон зардоби ва сўлагидаги стероид гормонлар миқдори

Муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган 1-гуруҳдаги ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидаги 25-(ОН)D даражаси таҳлил қилганда, 25-(ОН)D миқдори назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 1,44 ($p<0,01$) марта, 2А ва 2Б кичик гуруҳ беморлари қон зардобида 2,28 ва 2,64 марта сезиларли даражада камайган бўлиб, $30,2\pm 1,40$ нг/мл ни ташкил этган. Бу пасайиш 1-гуруҳ қийматларига нисбатан 1,58 ($p<0,01$) ва 1,83 мартани ($p<0,001$) ташкил этганлиги муддатидан олдин туққан аёлларда Д витамини гиповитаминози яққол эканлигини кўрсатган.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи яллиғланиш жараёнлари учун масъул бўлган баъзи оқсилларни: ҳомиладор аёлларнинг турли гуруҳларида прокальцитонин ва С-реактив оқсил (СРО)ни ўрганиш эди. Шундай қилиб, прокальцитонин миқдори 1-гуруҳ ҳомиладор аёллар қон зардобида норма чегарасида, 2А- кичик гуруҳда норманинг пастки чегарасида қолган 2Б кичик гуруҳда эса назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирганда статистик жиҳатдан 9,6 ($p<0,001$) мартаба сезиларли даражада ошган.

Худди шундай ўзгариш динамикасини биз текширилган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидаги СРО даражасидаги ўзгаришларни таҳлил қилиш вақтида ҳам топдик. Шундай қилиб, 2Б-кичик гуруҳда назорат гуруҳининг қийматларига нисбатан статистик жиҳатдан 2,56 ($p<0,001$) мартаба сезиларли даражада ошган. (1-жадвал).

1-жадвал

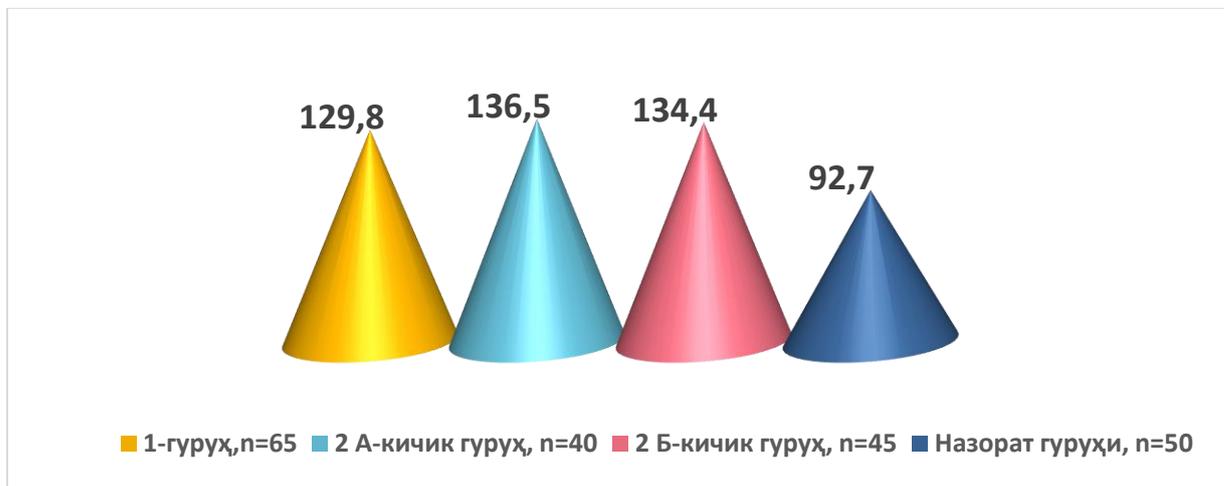
Ҳомиладор аёллар қон зардобида яллиғланиш жараёни кўрсаткичлари ва 25-(ОН) витамин Д миқдори

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ, n=65	2-гуруҳ, n=85		Назорат гуруҳи, n=50
		А-кичик гуруҳ, n=40	Б-кичик гуруҳ, n=45	
25-(ОН)D, нг/мл	$30,2\pm 1,40^a$	$19,1\pm 1,43^{ab}$	$16,5\pm 1,27^{ab}$	$43,5\pm 1,78$
Альфа-1-микроглобулин, нмоль/л	$129,8\pm 2,15^a$	$136,5\pm 2,04^a$	$134,4\pm 1,92^a$	$92,7\pm 0,57$
Прокальцитонин, нмоль/л	$0,06\pm 0,005^a$	$0,12\pm 0,012^{ab}$	$0,48\pm 0,015^{abc}$	$0,05\pm 0,029$
С-реактив оқсил, мг/л	$3,4\pm 0,20$	$4,8\pm 0,38^{ab}$	$8,2\pm 0,13^{abc}$	$3,2\pm 0,36$

Изоҳ: а – назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ($p<0,05$), б -1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ($p<0,05$), с-2(А)-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқлар ишонарли ($p<0,05$).

Сўнгги йилларда муддатидан олдинги туғруқни башоратлаш мақсадида $\alpha 1$ -микроглобулин оқсилга катта эътибор бердилар.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобда α_1 -микроглобулин даражаси назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан 1,4 ($p<0,01$) мартаба, 2А ва 2Б кичик гуруҳларида муддатидан олдин туққан аёлларнинг иккинчи гуруҳида 1,47 ($p<0,01$) ва 1,45 ($p<0,01$) мартаба мос равишда сезиларли даражада ошган (2-расм).



2-расм. Текширилган аёлларнинг қон зардобда α_1 -микроглобулин концентрацияси(n=200)

Шундай қилиб, биз томондан ўтказилган текширишларда муддатидан олдинги туғруқнинг ривожланиши бир канча мураккаб омиллар билан ўзаро боғлиқ, асосан, бу натижалар (айниқса прогестерон ва витамин Д миқдорининг пасайиши билан), онада иммуномодуляция тизимини бузилиши билан боғлиқ. Бунинг сабаби ҳомиладорликда яллиғланиш ҳолатлари ривожланиши билан боғлиқ(прокальцитонин, альфа -1 микроглобулин ва С-реактив оксил маркёрлари миқдорининг ошиши), муддатидан олдинги туғруқга олиб келади. Биохимик курсаткичлар урганилганда, альфа-1 микроглобулин, витамин Д, прогестерон ва эстрадиол маркёрлари муддатидан олдинги туғруқда муҳим башоратловчи аҳамиятга эга эканлиги исботланган.

Диссертациянинг “Муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқ бўлган ҳомиладор аёлларда цитокинларнинг ҳолати” деб номланган тўртинчи бобда ушбу гуруҳлардаги 200 нафар аёлда цитокин ҳолатини ўрганиш натижалари келтирилган.

Муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқ кўпинча яллиғланиш жараёнлари билан бирга келади, клиник кечиши яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар нисбатининг бевосита таъсири билан боғлиқ. Яллиғланиш олди цитокинларининг қондаги юқори миқдори яллиғланиш жараёнларининг активлиги ва кечишини акс эттирган.

Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ўзаро нисбати ҳомиладорликда яллиғланиш реакциясини бошқаради. Бактериялар ёки бошқа омиллар сабабли цитокинларлар нозик мувозанатнинг бузилиши

она ва ҳомила ўртасида яллиғланиш олди цитокинларининг ишлаб чиқарилишини ошириб, муддатидан олдинги туғруқ жараёнини кўзгатади. Юқоридаги нисбат мувозанатининг бузилиши муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқга олиб келади, шунингдек биз ушбу беморларда энг юқори ўзгаришларни кузатилган.

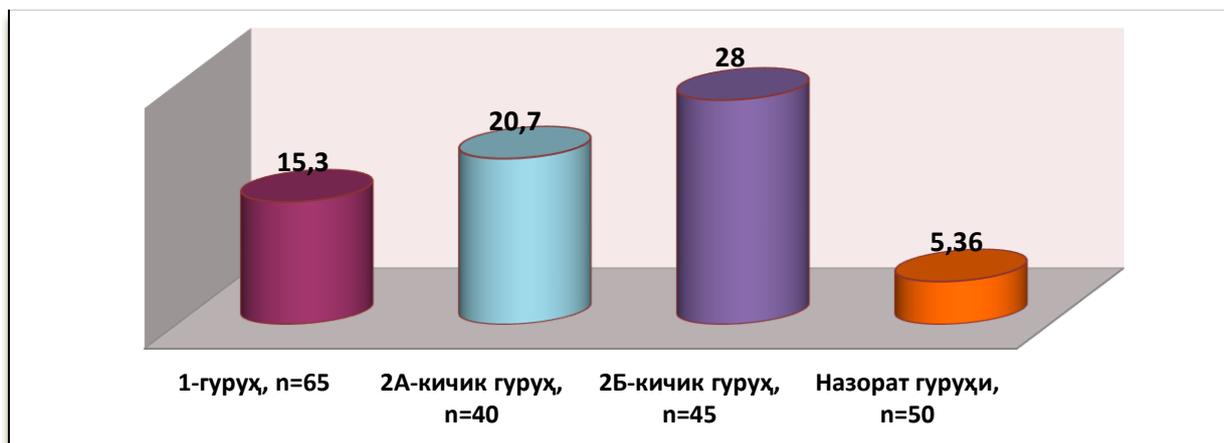
Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, 1-гуруҳ ҳомиладор аёллар қон зардобида IL-1 β кўрсаткичи 10,6 \pm 0,1 пг/мл, 1,85(p<0,001), 2-А-кичик гуруҳида эса, 13,5 \pm 0,07 пг/мл, 2,36 (p<0,001) маротаба ва 2-Б-кичик гуруҳида 20,3 \pm 0,21 пг/мл, 3,56 маротаба (p<0,001) назорат гуруҳига нисбатан ошганлиги аниқланган, назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёллар 5,7 \pm 0,31 пг/мл натижаси кўрсатилган (3-расм).



3-расм. Тадқиқот гуруҳидаги аёлларда интерлейкин-1 β (IL-1 β) кўрсаткичлари

Юқорида кўрсатиб ўтилган маълумотларга кўра, 2-Б-кичик гуруҳ аёлларида ушбу цитокиннинг юқори концентрацияси кўтарилиши қоғоноқ сувларининг муддатидан олдин эрта кетиши билан муддатидан олдинги туғруқ бўлган кичик гуруҳидаги беморларда кузатилган.

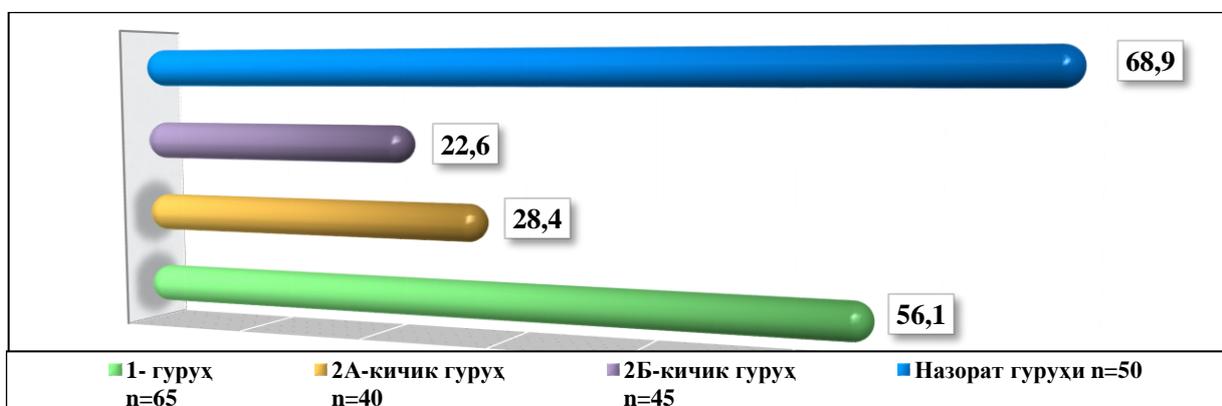
Маълумки, ҳомиладор аёллар қон зардобида ўсимта некроз омилининг ошиши апаптоз-ҳужайраларнинг нобуд бўлишига, бу қоғоноқ сувларининг муддатидан олдин кетишига олиб келади. Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган 1-гуруҳ аёлларнинг қон зардобидаги TNF- α миқдори 15,3 \pm 0,08 пг/мл, 2,85 (p<0,01) маротаба, 2-А-кичик гуруҳида 20,7 \pm 0,34 пг/мл, 3,86 маротаба (p<0,01), қоғоноқ сувининг муддатидан олдин кетиши кузатилган 2-Б-кичик гуруҳида 28,0 \pm 0,15 пг/мл, 5,22 маротаба (p<0,001) назорат гуруҳидагига караганда ошганлиги аниқланган. Назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёллар 5,36 \pm 8,4 пг/мл натижаси кўрсатилган (4-расм).



4-расм. Тадқиқот гуруҳидаги аёлларда ўсимта некроз омили (ЎНО-α) кўрсаткичлари

Аниқланган маълумотлар шуни кўрсатадики, асосий гуруҳнинг қон зардобида TNF-α миқдори назорат гуруҳга нисбатан сезиларли ошган.

Олиб борилган тадқиқодларимиз натижалари асосида 1-гуруҳдаги аёлларнинг қон зардобида IL-10 концентрацияси: $56,1 \pm 0,21$ пг/мл, 2-А-кичик гуруҳда: $28,4 \pm 0,06$ пг/мл, 2-Б-кичик гуруҳда: $22,6 \pm 0,22$ пг/мл эканлиги аниқланди. Юқоридаги маълумотларга асосланиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,23 ($p < 0,01$), 2,42 ($p < 0,001$) ва 3,0 ($p < 0,001$) мартаба камайганлиги аниқланди, бу кўрсаткич $68,9 \pm 1,02$ пг/млни ташкил этган (5-расм).



5-расм. Тадқиқот гуруҳидаги аёлларда интерлейкин-10 (IL-10) кўрсаткичлари

Ўтказилган таҳлилларга асосланиб шуни хулоса қилиш мумкинки, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар мувозанатининг бузилиши хужайра гипоксиясига сабаб бўлади, ҳамда ҳомила ўсиши ва ривожланишига салбий таъсир қилади, шунингдек «она—йўлдош—ҳомила» тизимининг гомеостазини сақлашга қаратилган ҳимоя таъсирини пасайтиради ва муддатидан олдин туғруқга олиб келган.

Диссертациянинг “Муддатидан олдинги туғруқ ва муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда молекуляр-генетик кўрсаткичларнинг хусусиятлари” деб номланган бешинчи бобида, асосий

гуруҳдаги 117 нафар 22-36 ҳафталик муддатдаги ҳомиладор аёлларда, шулардан 65 нафар муддатидан олдинги туғруқ хавфи билан ва 52 нафари муддатидан олдинги туғруқ билан ва 106 нафар назорат гуруҳидаги ҳомиладорлик физиологик кечган аёлларда генетик тадқиқотлар ўтказилиб, IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) ва IL-10 (G1082A) генларнинг полиморфизми ўрганилган.

Биз тадқиқотимизга муддатидан олдин туғруқ хавфи, муддатидан олдинги туғруқ ва ҳомиладорлиги физиологик кечаётган аёллар гуруҳида IL-1 β (T31C) геннинг полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланишини ўрганиш киритилган. Тадқиқотимизда биз асосий гуруҳдаги беморларнинг 31,6%да гомозиготли Т/Т ёки IL-1 β генининг (T31C) ёввойи турдаги генотиби, 43,6%да гетерозиготли Т/С генотиби ва ҳомиладор аёлларнинг 24,8%да гомозиготли С/С ёки мутант генотиби борлиги аниқланган. Гомозиготали генотип Т/Т 35,8% ни ташкил этади, назорат гуруҳида эса гетерозиготали генотип Т/С ва гомозиготали генотип С/С 44,3% ва 19,8% натижани берган.

Шундай қилиб, қуйидаги хулосага келиш мумкинки, мутант гомозиготали генотип назорат гуруҳига қараганда, асосий гуруҳда кўпроқ тарқалган. Муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқ бўлган ҳомиладор аёллардаги мутант гомозигота С/С, назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларга қараганда сезиларли юқори бўлган. Биз муддатидан олдинги туғруқ хавфи билан ва муддатдан олдинги туғруқ бўлган ҳомиладорларни 2 гуруҳга бўлганимизда, мутант аллель-С яққол юқорилигини, 1 гуруҳда 53,1%, назорат гуруҳи 42% эканлигини аниқладик. Биринчи гуруҳдаги гомозиготали мутант генотип С/С ва гетерозиготали генотиплар нисбати статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори, 1 гуруҳда 27,7% ва 50,8%, назорат гуруҳида эса мос равишда 19,8% ва 44%, бу вақтда гомозигота вариантли Т/Т генотиби назорат гуруҳида устунлик қилиб, 35,9% ни ташкил этган (бу вақтда ушбу кўрсаткич биринчи гуруҳда 21,5% бўлган).

Муддатидан олдинги туғруқ ривожланишида турли генотиплар патогенетик аҳамиятини тушунтириш учун имкониятлар нисбатини ҳисоблаб чиқдик, гетерозиготали генотип Т/С имкониятлар нисбати 1,0 ташкил қилади, С/С гомозиготали мутант генотип эса 1,3 ташкил қилади, бу эса муддатидан олдинги туғруқ пайдо бўлиш хавфини оширади. Т-аллель кўрсаткичлари ($\chi^2=1,0$; $p=0,4$; $RR=0,9$; 95% $CI=0,65 - 1,3$; $OR=0,8$; 95% $CI: 0,57-1,21$), С мутант аллели имкониятлари нисбати нуктаи назардан қараганда муддатидан олдинги туғруқ пайдо бўлиш хавфини оширади ($\chi^2=1,0$; $p=0,4$; $RR=1,1$; 95% $CI=0,74-1,6$; $OR=1,2$; 95% $CI: 0,83 - 1,75$). Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган беморларни биз 2 гуруҳга бўлганимизда ва хи-квадрат (χ^2) ва имкониятлар нисбати (OR) текширганда биз шуни аниқладикки, С мутант аллель 1 гуруҳда ($OR=1,6$; 95% $CI 1,01-2,42$; $\chi^2=4,0$; $P=0,05$) муддатидан олдинги туғруқ пайдо бўлиш хавфини сезиларли оширади, ёввойи Т аллель эса ҳимоя вазифасини бажаради ($\chi^2=4,0$; $p=0,05$; $RR=0,8$; 95% $CI=0,48-1,38$; $OR=0,6$; 95% $CI 0,41-0,99$) ва бу натижалар ишончли ва муҳим ҳисобланади. Генотипларга келсак, 1 гуруҳда муддатидан олдинги туғруқ пайдо бўлиш хавфи мутант гомозиготали ва гетерозиготали С/С ($\chi^2=1,4$; $p=0,3$; $RR=1,4$; 95%

CI=0,63-3,12; OR = 1,6; 95% CI: 0,75-3,19) ва T/T ($\chi^2=0,7$; $p=0,5$; RR=1,1; 95% CI=0,54-2,42; OR = 1,3; 95% CI: 0,7- 2,4) генотиплари натижаларига кўра ошган бўлади. Генотипларга келсак, 2 гуруҳда муддатидан олдинги туғруқ пайдо бўлиш хавфи мутант гомозиготали ва гетерозиготали C/C ($\chi^2=1,0$; $p=0,4$; RR=1,2; 95% CI=0,52-2,94; OR = 1,4; 95% CI: 0,72-2,79) ва T/T ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; RR=1,1; 95% CI=0,37-8,08; OR = 1,1; 95% CI: 0,48-2,46) генотиплари натижаларига кўра ошган бўлади. Бошқа томондан T/C гетерозиготали генотип муддатидан олдинги туғруқда химоя вазифасини бажаради ($\chi^2=1,4$; $p=0,3$; RR=0,8; 95% CI=0,31-1,98; OR=0,7; 95% CI: 0,33-1,32).

IL-1 β генининг T31C полиморфизми натижаларни самарали башоратлашни баҳолашда (AUC) статистик яққол кўрсаткичлар аниқланди, худди мустақил белгилар сифатида сезувчанлик (SE) ва ўзига хослик (SP) каби. Асосий гуруҳдаги беморларда IL-1 β генининг C мутант аллели самарали башоратлаш (AUC=0,76, SE=0,58; SP=0,7; OR=0,21; 95% CI=0,83-1,77; $p=0,55$) ташкил этади.

Шундай қилиб, AUC 0,7 дан юқори бўлганлиги, C мутант аллель, IL-1 β генининг C/C гомозиготали генотипи муддатидан олдинги туғруқни башоратлашда маркёр сифатида нисбатан юқори прогностик самарадорликка эга.

TNF- α (G308A - rs1800629) генини текширганимизда бизга шу маълум бўлдики, ёввойи типдаги аллелнинг улуши муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқ булган аёлларда мос равишда 94,3% ва 94% бўлган. Иккинчи гуруҳда ёввойи бўлмаган типдаги аллелнинг тарқалиши назорат гуруҳи билан таққосланганда паст эди (4,8% ва 5,7%), бунда қуйидаги хулосага келиш мумкинки, 2-гуруҳда ёввойи бўлмаган аллель тип TNF- α (G308A) ва муддатидан олдинги туғруқ частотаси ўртасида боғлиқлик аҳамиятли эмас. Шундай қилиб, аллель генининг асосий ва назорат гуруҳи ўртасида тақсимланиши муҳим аҳамиятга эга эмас, OR кўрсаткич мос равишда ёввойи бўлмаган аллель тип учун индуктив ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; RR=1,0; 95% CI=0,43-2,32; OR=1,1; 95% CI: 0,48-2,35) ва химоя қилувчи аҳамиятини ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; RR=1,0; 95% CI=0,49-2,05; OR=0,9; 95% CI: 0,43-2,09) кўрсатган.

Бунда қуйидагиларни айтишимиз мумкинки, мутант аллель ва гетерозиготали генотипнинг йўқлиги ўзбек миллатига мансуб муддатидан олдинги туғруқ патогенезида индуцирланган аҳамиятга эга эмас. Бундан ташқари, турли хил генотип шакллари учун TNF- α гени аллелларининг башоратлаш моделини кўришда, асосий гуруҳдаги мутант аллеллар (A) учун моделнинг сезгирлиги 94%, ўзига хослик эса 6% натижани (OR=1,06; 95% CI: 0,48-2,33%) кўрсатганлиги аниқланди. Бизнинг тадқиқодларимизда A аллели ва G/A генотипи муддатидан олдинги туғруқ предиктори бўлиши мумкин, OR ва RR статистик кўрсаткичлари муддатидан олдинги туғруқни қўзғатувчи омили бўлиши мумкин, лекин статистик ишончли эмаслигини ($\chi^2=0,1$; $p=0,8$) инобатга олиш керак.

Биз IL-10 генидаги G1082A полиморфизми аллелларининг тақсимланишини тадқиқот қилганимизда 1-гуруҳдаги A аллели 63,1%ни, G аллели эса 36,9% ни ташкил этади, бунда 2-гуруҳдаги тақсимланиши A аллели

61,5% ва G аллели 38,5% дан иборат. Биз томондан генотипларнинг асосий ва назорат гуруҳи бўйича тақсимланишида қуйидаги натижалар олинди: гомозиготали генотип G/G мос равишда 17,9% и 3,8%; гетерозиготали генотип G/A 39,3% ва гомозиготали генотип A/A 42,7% ва 65,1% ташкил этган. A аллели ташувчилари учун асосий гуруҳда касалликнинг ривожланиш хавфининг имкониятлар нисбати (OR) ($\chi^2=18,1$; $p=0,01$; RR=1,9; 95% CI=1,4-2,7; OR=2,5; 95% CI: 1,64-3,85) ни ташкил этди, ўзбек миллатида G аллелидан фарқли ўлароқ ($\chi^2=18,1$; $p=0,01$; RR=0,5; 95% CI=0,3-0,88; OR=0,4; 95% CI: 0,26-0,61) A аллели муддатидан олдинги туғруқда ишончли ва химоя аҳамиятини ўйнайди. Бундан ташқари, бизнинг тадқиқотларимизда генотипларнинг тарқалишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, гомозиготали генотип A/A муддатидан олдинги туғруқ ривожланиш хавфини оширади ($\chi^2=11,2$; $p=0,01$; RR=4,8; 95% CI=3,07-7,37; OR=5,6; 95% CI: 2,04-15,25). гомозиготали A/A генотипининг олинган натижалари муҳим ва ишончли, 1-гуруҳда муддатидан олдинги туғруқ ривожланиш хавфини оширади ($\chi^2=11,8$; $p=0,01$; RR=5,3; 95% CI=2,7-10,4; OR=6,4; 95% CI: 2,22-18,3). Хи-квадрат (χ^2) ва имкониятлар нисбатига (OR) келсак, 2-гуруҳда A/A генотипи ташувчиларида касаллик пайдо бўлиш хавфи мос равишда 6,7 ва 4,6 ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$; RR=4,1; 95% CI=1,62-10,24; OR=4,6; 95% CI: 1,45-14,81). Бизнинг тадқиқотларимизда A/A гомозиготали генотипи муҳим химоя аҳамиятини бажаради, гетерозиготали генотип эса 2-гуруҳда муддатидан олдинги туғруқ ривожланиш хавфини оширади ($\chi^2=3,4$; $p=0,1$; RR=1,5; 95% CI=0,63-3,5; OR=1,9; 95% CI: 0,96-3,74).

IL-10 гени G1082 полиморфизмининг A аллелининг самарадорлик натижаларини башоратлашда асосий, биринчи ва иккинчи гуруҳларда мос равишда AUC=0,79; SE=0,68; SP=0,81; AUC=0,79, SE=0,67, SP=0,81 и AUC=0,79, SE=0,68; SP=0,81 ни ташкил этди, бу муддатидан олдинги туғруқ хавфининг ривожланиш моделида генотип IL-10 ҳамма гуруҳларда “юқори сифатли” ҳисобланади.

Шундай қилиб, IL-10 генининг A мутант аллели бўйича муддатидан олдинги туғруқ ривожланишини башоратлаш юқори самарадорликка эга, A/A мутант шакл эса асосий гуруҳдаги ўзбек миллатига мансуб аёлларда муддатидан олдинги туғруқ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг **“Муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон оқимининг ҳолати”** деб номлаган олтинчи бобида муддатидан олдин туғруқ хавфи ва муддатидан олдин туғруқда акушерлик тактикасини танлаш мақсадида бачадон-йўлдош қон оқими кўрсаткичлари ўрганилган.

Биз текширган ҳомиладор аёллар гуруҳларида ҳомиладорликнинг 22-ҳафтасидан бошлаб бачадон-йўлдош-ҳомила қон оқимини баҳолаш мақсадида бачадон-йўлдош ва ҳомила қон айланиши скрининг доплерометрик тадқиқоти, спектрограммаларини таҳлил қилиш бачадон ва киндик артериясининг систола-диастолик нисбати (СДН), бачадон ва киндик артериясининг резистентлик индекси (РИ), пульсация индекси (ПИ), ҳамда плацентометрия қилиш орқали ўтказилган.

Биз олган маълумотларда доплерометрия текширувларида ҳомиладор аёлларда бачадон-ҳомила-йўлдош кон айланишининг ҳомилада сифат кўрсаткичлари систола-диастолик нисбати (СДН), резистентлик индекси (РИ), пульсация индекси (ПИ) нинг кўтарилиши, айниқса асосий гуруҳдаги беморларда бачадон ва киндик артерияларида қон айланишининг бузилишига олиб келади, СДН, РИ, ПИ кўрсаткичлари назорат гуруҳи билан солиштирилганда сезиларли даражада ошди. Олинган кўрсаткичлар йўлдош ишемиясига олиб келадиган асосий этиологик омил бўлиши мумкин бўлган эндотелиал дисфункциянинг ривожланишини кўрсатади, шу сабабли биз ҳомила ва беморларни ультратовуш текширувини ўтказдик. Муддатидан олдин туғруқни хавфи бор/йўқлигини аниқлаш мақсадида бачадон буйинини узунлигини УТТ трансвагинал (цервикометрия) ёрдамида ўтказилган. Муддатидан олдинги туғруқни башорат қилиш мақсадида йўлдош қалинлиги, тузилиши ва етуклик даражасини аниқлаш учун плацентометрия ўтказилди. Биз ушбу скринингни ҳомиладорликнинг 22-ҳафтасида ўтказдик ва йўлдош нисбати индексини (PRi) аниқладик.

Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган барча 65 нафар ҳомиладор аёлларда PRi ўртача 6,4 ни ташкил этди, бу >7 дан кам деган маънони англатади. 85 нафар 2 -гуруҳ беморларида бу кўрсаткич ошган, ўртача 7,45-8,75 ни ташкил этган, улардан 10 нафар ҳомиладор аёлда PRi 9,65 ва 8,45 чегаравий қийматлардан ошиб кетган ва муддатидан олдинги туғруқ клиник белгиларини эрта намоён қилган. Биз ўрганган гуруҳлардаги ҳомиладор аёлларда ультратовуш текшируви ёрдамида ҳомиланинг ўсиши ва ривожланиш кўрсаткичларини ўрганиш билан бир вақтда плацентометрияни ҳам ўтказдик.

Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган 1А-гуруҳдаги 40 нафар ҳомиладорларда ушбу артерияларда назорат гуруҳидаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан қон оқими кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар қайд этилмаган, аммо, ҳомила тушиш хавфи белгилари қайд этилган, шу муносабат билан биз ҳомиладорликни узайтириш мақсадида ва муддатидан олдин туққан ҳомиладорларда кенг қамровли комплексли терапияни танладик, унга қуйидагилар киради: микронизирланган прогестерон–200 мг капсулаларда ҳомиладорликнинг 22 ҳафтасидан бошлаб қондаги прогестерон даражасига қараб, L-аргинин 5-10 мл дан қунига 3 маҳал, антиагрегант- 75 мг қунига бир марта, холекальциферол қунига 500-1000МЕ, темир сақловчи препаратлар- 1 таблеткадан қунига 2 маҳал ичишга тавсия қилинган.

1-Б- кичик гуруҳидаги 25 нафар ҳомиладорларни назорат гуруҳи билан таққослаганда ҳомиланинг бачадон, киндик ва ўрта мия артерияларида систола-диастолик нисбати, пульсация индекси ва резистентлик индекси кўрсаткичларининг 1,38 марта ошганлиги (СДН ба 1,3; РИ ба 1,42; ПИ ба 1,45, СДН ка 1,38; ПИ ка 1,5; РИ ка 1,25) ва ўМА кўрсаткичларининг 1,26 марта пасайиши (СДО 1,25; ПИ 1,2; РИ 1,33) қайд этилган.

Юқоридаги маълумотларга асосланиб, ушбу 25 нафар аёл касалхонага ётқизилган ва йўлдошнинг структур ва функционал бузилишларини тузатишга қаратилган комплекс терапия ўтказилган: микронизирланган прогестерон–200 мгдан 22 ҳафталикдан бошлаб қондаги прогестерон миқдorigа қараб, L-аргинин 5-10 мл дан қунига 3 маҳал, антиагрегантлар- 75 мг қунига 1 маҳал,

антикоагулянт – 0,4 мг т/о кунига 1 маҳал, холекальциферол кунига 500-1000МЕ, темир сақловчи препаратлар- 1 таблеткадан кунига 2 маҳал тавсия қилинган.

Микронизирланган прогестерон дозаси қондаги стероид гормонлар таркибига қараб танланган. Прогестерон даражасининг бироз пасайиши кузатилган ҳомиладор аёлларга препаратни 600-800 мг дозада қин ичига, клиник белгилар авж олганда, 2-3 кундан ортиқ бўлмаган муддатга буюрилган, кейинчалик клиник кузатув асосида 400-600 мг миқдоргача камайтирилган, муддатидан олдинги туғруқ хавфини барқарор камайтиришга эришилган.

Асосий 2-гуруҳдаги ҳомиладор аёллар 2 гуруҳга бўлинган: шундан 2-А кичик гуруҳдаги 40 нафар бемор муддатидан олдинги туғруқ клиник белгилари билан ва қоғонок суви кетишисиз, 2-Б кичик гуруҳ қоғонок сувининг муддатидан олдин кетган муддатидан олдинги туғруқ кўрсаткичлари мониторинг қилинган ва адекват акушерлик тактикаси танланди.

2-А-кичик гуруҳдаги 40 нафар ҳомиладор аёлдан 10 нафарида БЙХ тизимида қон оқимининг ёмонлашиши кузатилиб, назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларга нисбатан 1,28 марта ошган (СДН ба 1,3; РИ ба 1,42; ПИ ба 1,3, СДН ка 1,18; ПИ ка 1,23; РИ ка 1,3), ўрта мия артерияси кўрсаткичларини эса 1,15 марта камайган (СДН 1,2; ПИ 1,02; РИ 1,22), улардан 3 тасида ҳомиланинг оғир ҳолати кузатилиб, бачадон бўйни узунлиги 2,5 см дан катта бўлган. Олинган маълумотларга асосланиб, акушерлик тактикаси масаласини ҳал қилиш учун вазият юзага келди.

10 нафар ҳомиладор аёлдан 3 тасида БЙХ тизими қон оқимининг муҳим кўрсаткичларини, йўлдош етилишининг 3-даражаси ва ҳомилани ўсишдан орқага қолиш синдроми (ХЎОҚС)_2-даражасини ҳисобга олган ҳолда жарроҳлик йўли масаласи ҳал қилинган. Қолган 7 нафар беморда ўз-ўзидан туғруқ содир бўлган. Янги туғилган чақалоқларнинг ўртача вазни $1100,0 \pm 200,0$ грамми ташкил этган. Қолган 30 нафар ҳомиладор аёлда комплекс терапиясига токолитикларни (калций каналлари антагонистлари), микронизирланган прогестеронни 600-800 мгдан (қин ичига) самарали натижа берган ва ҳомиладорлик 37 ҳафтадан ортиқ муддатга узайтирилган.

Ушбу ўрганилаётган 2-Б кичик гуруҳдан, 45 нафар бемор қоғонок сувининг кетиши билан туғруқхонага ётқизилган, шу жумладан уларнинг 12 нафарида ҳомиладорлик даври 28-30 ҳафталик, унинг яширин босқичида туғруқ даври билан, қолган 33 нафари эса қоғонок сувлари муддатидан олдин кетиши, шу жумладан 12 нафари ҳомиладорлик даври 31-32 ҳафталик, 14 нафар бемор аёлда 33-34 ҳафталик ҳомиладорлик, қолган 7 нафар аёлда 35-36 ҳафталик ҳомиладорлик кузатилган. Барча ҳомиладор аёлларда сув кетганлигини тасдиқлаш учун бачадон бўйни кўзгуларда текширилди ва қоғонок сувининг кетиши аниқланди. Анамнестик ва клиник маълумотларни аниқлагандан сўнг, туғруқ бошланиши ва хориоамнионитнинг ривожланишини башоратлаш мақсадида: С-реактив оқсил, прокальцитонин, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ўрганилган.

Туғруқнинг латент фазасида 28-30 ҳафталик гестация муддатига келган 12 нафар аёлларнинг фетоплацентар тизими қон томирлари доплерометрияси ўтказилганда 5 нафар аёлда киндик ва ўрта мия артериясида қон оқимининг ёмонлашиши аниқланган, шунингдек бачадон артерияларида СДН, РИ кўрсаткичларининг ошиши ($2,74 \pm 0,03$, $0,82 \pm 0,08$), киндик артериясида СДН $3,26 \pm 0,19$, ИР $0,82 \pm 0,05$ гача ошиши кузатилган. Ушбу артерияларда қон оқимининг бузилиши, ўз навбатида, Ўрта мия артерияси (ЎМА) қон оқимининг 1,5 марта ёмонлашишига олиб келди, ҳомиланинг антенатал ўлимининг кескин пасайиши тенденцияси билан боғлиқ бўлиб, бу тезкор кесар кесиш амалиётини олиб бориш масаласини ҳал қилди. 5 нафар эрта туғилган чақалоқ Сильверман шкаласи бўйича 1 балл билан баҳоланиб, ўртача оғирлиги $1350,0 \pm 200$ грамми ташкил этиб, неонатологлар томонидан биринчи реанимацион ёрдам кўрсатилиб, кейинги кузатувлар чақалоқлар интенсив палатасида давом эттирилган.

Қолган 7 нафар туғадиган аёлга биз антибактериал терапия мақсадида макролидлар 500 мг дан кунига 3 маҳал ва ўрка дистресс синдроми (ЎДС) ни олдини олиш учун кортикостероидлар 8 мг ҳар 8 соатда мушак ичига юбориш қўлланилган.

Кўрилган чора тадбирлардан сунг, мунтазам туғруқ фаолияти бошланган ва (БЙХ) қон айланишининг янада яхши кўрсаткичлари тасдиқланган 7 нафар аёлда туғруқ табиий туғруқ йўллари орқали олиб борилди. Туғилган 7 нафар чақалоқ Сильверман шкаласи бўйича 0-1 балл билан баҳоланиб, ўртача тана вазни $1500,0 \pm 200,0$ грамми ташкил этган, неонатологлар томонидан туғруқ бўлимида 2 соат кузатувдан сўнг бирламчи ёрдам кўрсатилди, болалар қониқарли ҳолатда онаси билан яшашга ўтказилди ва уларга реанимация чоралари талаб қилинмади. Қоғонок сувининг муддатидан олдин кетиши (ҚСМОК) билан келган лекин, туғруқ фаолияти бошланмаган 33 нафар ҳомиладор аёлда, ҳомиладорлик муддатига қараб, тадқиқодларимиз мониторингги асосида муддатидан олдинги туғруқни бошқаришнинг табақалаштирилган тактикасини танланган.

Жуда ёмон кўрсаткичлар ҳомиладорлик 31-32 ҳафтасида аниқланган: 4 нафар аёлда инфекциянинг башоратли маркёрларининг ижобий натижалари ва БЙХ қон оқимининг бузилиши, 6 нафар аёлда инфекциянинг башоратли маркёрларининг ижобий натижалари, 2 нафар беморда инфекциянинг башоратли маркёрларининг ижобий натижалари ва ҳомила ўсишидан орқада қолиш синдроми (ХЎОҚС) нинг 2-даражаси ва етилган бачадон бўйинчасининг узунлиги $>2,5$ см бўлмаганлиги кузатилган. Туғилган 12 чақалоқдан 9 нафари ўртача тана вазни $1700,0 \pm 200,0$ грамм, Сильверман шкаласи бўйича 2-3 балл билан баҳоланган.

Хориоамнионитнинг субклиник кўринишларининг йўқлигини ҳисобга олган ҳолда, қоғонок суви кетган 33-34 ҳафталик гестация муддатидаги 14 нафар ҳомиладор аёлда ҳомила ЎДС нинг олдини олиш мақсадида, антибактериал терапия фонида кутиш тактикаси танланган ва ҳомила ЎДС олдини олиш мақсадида дексаметазон 8 мг дан ҳар 8 соатда мушак орасига ўтказилган. Антибиотиклар схема буйича қўлланилган: кенг таъсир доирали

пенициллинлар 2,0 гр в/и, хар 6 соатда юборилган, 10 нафар аёлга простогландинлар билан туғруқ ндукциясини бошладнган.

Шундай килиб, Бишопа шкаласи буйича бачадон бўйнининг етилиш даражасини йуклигини инобатга олиб, 10 нафар ҳомиладор аёлларга туғруқ фаолиятини инобатга олган ҳолда туғруқ индукцияси динопростон (ПГЕ2) гели қин ичига ўтказишга қарор килинган, бошланғич дозаси 2 мг. Туғруқ бошланмаганда, 2 мг дан хар 6 соатда қинга қўйилган, динопростоннинг максимал миқдори 4 мг ни ташкил этган. Шулардан, 10 нафар ҳомиладор аёллардан 2 нафарида туғруқнинг индукцияси самарасизлиги қайд этилган ва ҳомила ҳолатининг ёмонлашиши яъни ҳомиланинг кониқарсиз ҳолати қайд этилган, шу сабабли уларга шошилинич равишда кесарча-кесиш жарроҳлик амалиёти ўтказилган, 8 нафар ҳомиладор аёлда регуляр туғруқ фаолиятини ва ҳомиланинг аҳволини кузатиш билан туғруқ табиий туғруқ йўллари орқали амалга оширилган, 4 нафар ҳомиладор аёлда ўз-ўзидан муддатидан олдинги туғруқ кузатилган, чақалоқлар ўртача тана вазни $2200,0 \pm 200,0$ грамм, Сильверман шкаласи буйича 1-2 балл билан баҳоланган.

Ҳомиладорликнинг 35-36 ҳафталигида қоғоноқ сувининг кетиши билан келган 7 нафар ҳомиладор аёлда ташрифдан сўнг дархол туғруқ бўлимида профилактик антибактериал терапия ўтказилган. 7 нафар ҳомиладор аёлдан 4 нафарида инфекция тўпланиши туфайли ҳомиланинг ёмонлашиши натижасида туғруқ жарроҳлик йўли билан олиб борилган, 3 нафар аёлда туғруқ табиий туғруқ йўллари орқали амалга оширилган.

Шундай қилиб, муддатидан олдин туғруқда қиёсий ёндашувни танлаш учун перинатал натижаларни яхшилаш, муддатидан олдинги туғруқни башорат қилиш, эрта ташхис қўйиш учун бачадон-йўлдош ва ҳомила тизимларининг қон оқими бузилиши ва инфекциянинг табақаланиш белгиларининг кўрсаткичларини баҳолаш керак айниқса, қоғоноқ парданинг муддатидан олдин эрта кетиши кузатилганда, она ва янги туғилган чақалоқларда септик асоратларнинг олдини олиш зарур.

1-гуруҳнинг 65 та ва 2-гуруҳнинг қолган 30 та беморларида комплекс терапия ўтказилди ва ҳомиладорлик 37-40 ҳафтагача узайтирилган.

Юқоридаги маълумотларга асосланиб, ҳомиладорликни максимал узайтириш мақсадида биз 22 дан 34 ҳафтагача бўлган ҳомиладорлик даврида кутиш тактикаси устувор ҳисобланади, деган хулосага келишимиз мумкин. Ўрта мия ва киндик артериясида қон айланишининг кескин бузилиши ҳомиланинг туғруқ жараёнида компенсацион механизмларининг пасайишидан дарак бериб, бу ҳолатларда УТТ-цервикометрия ва бачадон «етилганлиги» маълумотларига асосланиб, актив кутиш тактикасига ўтамыз. Туғдиришнинг энг мақбул усули-кесарча кесиш жарроҳлик амалиёти ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

1. Муддатидан олдинги туғруқ хавфини кўпайтирадиган омиллар: кечги ёки эрта репродуктив ёш, оғир акушерлик ва гинекологик анамнез, соматик патологиялар, бола тушишига сабаб бўлувчи преморбид фон, ноқулай ижтимоий-иқтисодий ҳаёт шароитлари.

2. Муддатидан олдинги туғруқ хавфи ва муддатидан олдинги туғруқ

бўлган ҳомиладор аёллар қонида яллиғланиш цитокинлари IL-1 β нинг мос равишда 1,85, 2,36 ва 3,56 марта, TNF- α нинг 2,85, 3,86 ва 5,22 марта ошиши ва яллиғланишга қарши цитокин IL-10 нинг мос равишда 1,23, 2,42 ва 3,0 марта камайиши ҳомиладор аёлларда тизимли яллиғланиш жараёни ривожланишини тавсифлайди.

3. Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган аёлларда IL-1 β (T31C - rs1143627) полиморфизм генининг С мутант аллели 53,1 %, муддатидан олдин туғруқда эса бу 38,5% ни ташкил этади. Муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган ўзбек миллатига мансуб аёлларда мутант гомозигота С/С тарқалиши 27,2%. IL-1 β генининг rs1143627 (T31C) полиморфизми мутант аллель С ва С/С генотипини аёлларда муддатидан олдинги туғруқнинг ирсий мойиллигининг мақбул маркёрлари сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

4. IL-10 (T31C-rs1143627) гени полиморфизмининг А мутант аллели муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган аёлларда 63,1%, муддатидан олдин туққан аёлларда эса 61,5% ни ташкил этди. гомозигота А/А полиморфизми кўрсаткичи муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда 46,2%, муддатидан олдин туққан аёлларда эса 38,5% бўлган. IL-10 (T31C-rs1143627) полиморфизм ген А мутант аллели ва А/А генотипи муддатдан олдин туғруқ ривожланиши учун хавф омили бўлиб, мустақил генетик маркёр сифатида ҳомиладор аёлларда эрта туғруқ хавфини ошириши мумкин.

5. Муддатидан олдинги туғруқ ривожланишини башоратловчи гемостазиологик маркёрлар қуйидагилардир: ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида фибриноген кўрсаткичларини назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 1,2, 1,41 ва 1,38 марта ва Д-димер кўрсаткичларини 3,66, 3,08 ва 2,8 марта ошиши, сурункали гипоксия ва она ва ҳомиланинг орган-тизимли бузилишига олиб келувчи гипертромбознинг асосий кўзғатувчи омилдир.

6. Ҳомила келиб чиқиши маркёри ҳисобланган α 1-микроглобулин миқдорининг ҳомиладорлиги физиологик кечаётган аёллар гуруҳига нисбатан мос равишда 1,4, 1,47 и 1,45 марта ошиши, жинсий гормонлар-прогестерон 2,44, 2,77 ва 2,73 марта, эстрадиол 1,85, 2,56 ва 2,61 марта камайганлиги муддатидан олдинги туғруқ ривожланишининг предиктори ҳисобланади.

7. Қоғоноқ сувларининг муддатидан олдин эрта кетган муддатидан олдинги туққан аёллар қон зардобида СРО кўрсаткичларининг назорат гуруҳига нисбатан 2,56 ($p < 0,001$) марта, прокальцитонин 9,6 ($p < 0,001$) марта ошиши, хориоамнионит ривожланишини кўрсатиши мумкин ва қоғоноқ сувларининг кетиш оралиқ вақтидан қатъий назар, шошилишч антибактериал терапияни талаб қилади.

8. Бачадон бўйни биофизик профилидаги ўзгаришларни унинг узунлигининг 2,5 см дан камроқ қисқариши, ички бўғизи кенгайиши, PRi маълумотларига кўра йулдошнинг етуклик даражасининг 7 дан юқори бўлиши ва ва БА, ИА да СДН, РИ, ПИ кўрсаткичлари ошиши, кейинчалик ўМА да қон оқимининг пасайишини ўз вақтида аниқланиши перинатал натижаларни таҳлил қилиш ва муддатидан олдин туғруқ вақтини ўз вақтида белгилаш имконини беради. Юқори перинатал хавф бўлганда, туғруқнинг

энг муқобил усули кесар кесиш ҳисобланади.

9. Замонавий эрта ташхислаш маркёрларини ўрганиш ва улар асосида ҳомиланинг функционал ҳолатини назорат қилиш остида ўз вақтида профилактик комплекс терапияни танлаш, ҳомиладорликни 36 ҳафтадан ортиқ узайтириш имконини беради ва бу муддатидан олдинги туғруқ, перинатал касалланиш ва ўлим частотасини камайтириш учун таянч бўлади.

**НАУЧНЫЙ РАЗОВЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.04. 2022.Tib.93.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ
АЛИ ИБН СИНО**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

САРКИСОВА ЛЯЛЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

**14.00.01-Акушерство и гинекология
14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

Бухара – 2025

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.4. DSc/Tib476.

Докторская диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице по адресу www.bsmi.uz на Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу: www.ziyonet.uz.

Научные консультанты:

Негматуллаева Мастура Нуруллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Иноятв Амрилло Шодиевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна
доктор медицинских наук, доцент

Старцева Надежда Михайловна
доктор медицинских наук, профессор, Р Ф.

Файзуллаева Нигора Яхъёевна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Разового научного совета на основании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (адрес: 200118, Бухара, ул. Гиждувон дом 23 , 1. Тел./факс: (+99865) 223–00–50).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___). Адрес: 200118, Бухара, Гиждувон дом 23,Тел./факс: (+99865) 223–00–50.

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

Д.Т. Ходжиева
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Ш. Ахмедова
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Г.А.Ихтиярова
Заместитель председателя научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Преждевременные роды (ПР) являются одной из самых важных и актуальных проблем во всём мире, несмотря на успешное развитие науки, распространённость данной патологии с каждым годом увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), “...в экономически развитых странах преждевременные роды являются исходом 5-12% всех беременностей...”¹. В России частота преждевременных родов составляет 5-10% и не имеет тенденции к снижению за последние 10 лет. По данным мировой литературы, этот показатель в США составляет 10,1%, в Англии–7,8%, во Франции–7,2%, а в Узбекистане от 5% до 10% и не имеет тенденции к снижению за последние 20 лет. В связи с этим в последние годы все большего внимания учёных привлекает поиск биохимических, генетических и иммунологических предикторов преждевременных родов вместе с этим разработан комплекс мероприятий с целью прогнозирования, ранней диагностики и своевременного дифференциального подхода акушерской тактики для достижения благоприятного исхода, как для матери, так и для её потомства, снижения перинатальной заболеваемости, смертности, материальных затрат на проведение терапии и реабилитации новорожденных.

Во всём мире проведен ряд научных исследований с целью повышения эффективности мероприятий, направленных на снижение материнской смертности, изучению роли генетических, иммунологических, биохимических маркёров в диагностике преждевременных родов. В частности, определить роль маркёров иммунологической системы в прогнозировании преждевременных родов, оценить роль молекулярно-генетических маркёров в ранней диагностике преждевременных родов, изучение и оценка значения системы гемостаза в формировании системно-функциональных и гемодинамических нарушений в плаценте и её взаимосвязь с регионарной гемодинамикой МПП системы, особое значение имеет проведение научных исследований, направленных на разработку комплекса мероприятий по осуществлению профилактики преждевременных родов в целях снижения инвалидности и перинатальной смертности.

В Узбекистане ведётся масштабная работа с целью совершенствования системы здравоохранения и оказания качественных медицинских услуг населению, направленных на прогнозирование и раннюю диагностику акушерско-гинекологических заболеваний. В связи с этим, в рамках реализации мероприятий по реформированию системы здравоохранения в республике уделяется особое внимание на «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской иммуно-генетики, внедрения современных программ скрининга, создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем

¹ Доклад Всемирной организации здравоохранения за 2019 г. Национальный комитет по конфиденциальным исследованиям материнской смертности, 2017 г. Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

«Мать и дитя...»² К сожалению в литературе нет достаточных данных о возможности использования иммуногенетических и биохимических маркёров, позволяющих прогнозированию и ранней диагностике преждевременных родов, снижению перинатальной заболеваемости, смертности, материальных затрат на проведение терапии и реабилитации новорожденных.

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

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Диссертационная работа в рамках плана научно-исследовательских работ, в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации³.

В мировых научных центрах и высших учебных заведениях ведутся научные работы, посвящённые изучению современных биохимических, иммунологических маркёров преждевременных родов в том числе в Cincinnati children's hospital medical center, Wayne State University Detroit, University of north carolina school of medicine (USA); University of Kansas Medical Center (Канзас), University of Technology Aachen, University of Basel, University Women's Hospital (Германия); Obstetrics and gynecology hospital of fudan university, Institute for Fetology (Китай); Kyungpook National University Hospital (Корея); Sao Paulo Federal University, Alagoas State University, Universidade Federal do Reconcavo da Bahia (Бразилия), Qatar University (Доха); Institute of Obstetric Hematology (Греция); Tehran university of medical sciences (Иран); Soroka University Medical Center, Ben-Gurion University of the Negev (Израил); University of westrn Australia (Австралия); University of leicester London University of Bristol, St George's University of London (Великобритания); Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Китай); Medical university of Lodz, University of Lublin (Польша); Medicine University of Rijeka (Индия); Universite Claude Bernard Lyon, Institut Universitaire de France (Франция); Научно-исследовательский институт, Омский Государственный Медицинский Университет, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Тульский

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

³ Обзор международных исследований по теме диссертации: www.acog.org, www.nih.gov, www.cusbrescia.it, www.sdu.dk, ki.se/en, unimelb.edu.au, www.cpc.unc.edu, www.fadergs.edu.br, ksu.edu.sa/en/, www.anouk.org, unideb.hu/en, www.aichi-u.ac.jp, www.usu.ac.id, pushpagiri.in, ncagp.ru, zkmu.kz, www.bsmu.by, www.bsmi.uz на основании других источников.

государственный университет, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

В результате проведенных исследований по ранней диагностике преждевременных родов, совершенствованию акушерской тактики, снижению показателей перинатальной смертности получен ряд научных новшеств, в том числе следующие: в акушерстве разработаны протоколы, направленные на ведение беременности, диагностику, снижение перинатальных осложнений при преждевременных родах (University of north carolina school of medicine, USA); доказана роль факторов альфа-1-микроглобулина в патогенезе преждевременных родов (University Women's Hospital, Германия); разработаны методы, направленные на оценку роли биомаркёров в прогнозировании преждевременных родов (Qatar University, Доха); разработаны алгоритмы с целью снижения материнской, перинатальной смертности, предотвращения осложнений в родах и послеродовом периоде (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова).

В настоящее время на мировом уровне в акушерской практике ведётся ряд научных исследований, посвящённых прогнозированию, совершенствованию ранней диагностике и выбору наиболее оптимальной акушерской тактики, основанных на молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических маркёрах с целью своевременного выбора акушерской тактики и снижения перинатальной смертности.

Степень изученности проблемы. В работах отечественных и зарубежных ученых отмечено, что одной из актуальных проблем современного акушерства являются преждевременные роды. (Lindsay H. et al., 2018; Денисова Т. Г. и соавт., 2020.).

Определено, что ключевой особенностью развития факторов риска преждевременных родов является повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α), так как, воспаление играет ведущую роль в этиологии преждевременных родов. Эти цитокины могут индуцировать продукцию простагландина E2 (PGE2) в амнионе, децидуальной оболочке и хорионе так как, PGE2 выполняет важную функцию во время родов, потому что PGE2 индуцирует сокращение матки, созревание шейки матки во время беременности и в конечном итоге, вызывает преждевременные роды (Хазова Е. Л. и соавт., 2018; Adam B., Jaroslaw K. et al., 2018).

Установлена статистическая значимая связь между полиморфизмом и повышением риска преждевременных родов, по аллелю дикого и недикого типа, а также по другим генотипам. Ключевой особенностью развития факторов риска преждевременных родов является полиморфизм - rs1800896 гена IL-10(G-1082), rs1800629 гена TNF- α (G-308A) и rs1143627 гена IL-1 β (T31C) (Супрун С. В., Наговицына Е., 2018; Corinne R. et al., 2018). Болотских В.М. (2016) выявил, что повышение альфа-1 микроглобулина в сыворотке крови беременных может быть предиктором наступления преждевременных родов.

В Узбекистане проведен ряд научно-исследовательских работ, посвящённых совершенствованию диагностики преждевременных родов.

Обращает на себя внимание тот факт, что диагностические оценки гестационного периода далеко не всегда позволяют чётко прогнозировать возможность развития невынашивания беременности в частности преждевременных родов. Комплексное лабораторное обследование беременных с угрожающими преждевременными родами может изыскать значимые маркёры прогнозирования с целью своевременного выбора акушерской тактики. Повышение концентрации IL-1 β и TNF- α , в сыворотке крови беременных следует оценить как фактор риска развития преждевременных родов (Рузиева Н.Х. и соавт., 2019; Шавази Н.Н. и соавт., 2022).

Необходимо отметить, что несмотря на большое количество научных исследований, посвящённых данной проблеме, не определены прогностические, доклинические маркёры развития этого грозного осложнения беременности, которые могли предотвратить перинатальные осложнения.

Немаловажное значение для практического здравоохранения имеет прогнозирование, ранняя диагностика и дифференцированный подход выбора акушерской тактики угрожающих и преждевременных родов, которые смогут предотвратить осложнения у матери и ребёнка и улучшить перинатальные исходы.

Вышеперечисленное определяет актуальность, необходимость применения эффективных и экономически доступных методов ранней диагностики преждевременных родов, которые имеют научное и практическое значение в сфере здравоохранения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского Государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сина (№ 01.2025DSc.213) в рамках направления и темы «Разработка новых подходов к ранней диагностике патологических состояний организма и выбор акушерской тактики включающих здоровье жителей Бухарского региона после инфекции COVID-19» (2022–2026 гг.).

Цель исследования: Изучение диагностической ценности определения материнских, плацентарно-плодовых маркёров в прогнозировании преждевременных родов, ранней диагностике их осложнений для снижения перинатальных потерь.

Задачи исследования:

провести ретроспективный анализ течения беременности и родов с целью выявления группы высокого риска, у женщин с преждевременными родами в различных сроках гестации;

оценить значимость маркёров иммунной системы в прогнозировании преждевременных родов;

определить значимость генетических маркёров в ранней доклинической диагностике преждевременных родов;

изучить и оценить роль системы гемостаза и взаимосвязь с маркёрами регионарной гемодинамики-МПП кровотока в прогнозировании, ранней диагностике формирования системно-функциональных и гемодинамических нарушений в плаценте;

определить роль биохимических маркёров в прогнозировании преждевременного дородового разрыва плодных оболочек;

изучить доплерометрические показатели маточно-плодово-плацентарного кровотока с целью своевременного выбора тактики ведения беременности и родов;

оценить роль изучаемых маркёров ранней диагностики преждевременных родов, для выбора оптимального времени и метода родоразрешения с целью снижения перинатальных потерь.

Объект исследования обследовано 400 беременных женщин из них 200 ретроспективно и 200 проспективно, включая 65 с угрожающими преждевременными родами и 85 с преждевременными родами, контрольную группу составили 50 женщин с физиологической беременностью.

Предметом исследования явились сыворотка крови, слюна результаты биохимических, гемостазиологических, иммуногенетических, генетических, ультразвуковых и доплерометрических исследований.

Методы исследования. Используются анамнестические, клинико-лабораторные, биохимические, гемостазиологические, иммунологические, молекулярно-генетические, ультразвуковые, доплерометрические а также статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

у беременных узбекской национальности, полиморфизм (Т31С) гена IL-1 β , С аллель, С/С мутантный генотип и полиморфизм (G1082A) гена IL-10, показатели аллель А, мутантного генотипа А/А оказались весьма значимыми в определении угрожающих преждевременных родов и преждевременных родов;

впервые показана взаимосвязь маркёра системы гемостаза-Д-димера и регионарного, маточно-плацентарного кровотока при угрожающих преждевременных родах и преждевременных родах;

определены специфические факторы риска угрожающих преждевременных родов и преждевременных родов, выявлено, что клинические признаки проявляются за счёт повышения интерлейкина 1- β (IL-1 β) фактора некроза опухоли (ФНО- α) и снижения интерлейкина-10 (IL-10), которые являются наиболее важными биомаркёрами иммунной системы и повышение показателей биохимических маркёров α 1-микроглобулина, С-реактивного белка, прокальцитонина и снижение витамина 25(ОН), прогестерона и эстрадиола в плазме крови и прогестерона в слюне;

доказано, что повышение провоспалительных цитокинов интерлейкина 1- β (IL-1 β) фактора некроза опухоли (ФНО- α), снижение противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10), повышение показателей системы гемостаза (Д-димер ва фибриноген), увеличение индекса резистентности маточных артерий и ухудшение плодово-плацентарного

кровотока, является показанием к экстренному родоразрешению у беременных с преждевременными родами.

доказано, что включение в комплексную терапию угрожающих преждевременных родов микронизированного прогестерона, основанных на иммунологических, биохимических предикторах позволили пролонгированию беременности и улучшению перинатальных исходов.

Практические результаты исследования:

с целью прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов разработаны и внедрены в медицинскую практику стандарты биохимического, иммунологического, молекулярно-генетического обследования;

определена значимость показателей системы гемостаза и параметров маточно-плацентарного кровотока в формировании системно-функциональных нарушений в плаценте при преждевременных родах;

доказана роль молекулярно-генетических, биохимических, иммунологических маркёров в прогнозировании преждевременных родов, что значимо для практического здравоохранения;

определена прогностическая значимость биохимических и иммунологических маркёров в прогнозировании и ранней диагностике угрожающих и преждевременных родов;

полученные данные позволили разработать оптимизированную тактику ведения и лечения преждевременных родов с целью раннего предотвращения перинатальной патологии и септических осложнений у матери и плода;

Достоверность результатов исследования обоснована методологическим подходом проведенных исследований, достаточным количеством больных, использованием современных, взаимосвязанных общеклинических, биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических, доплерометрических и статистических методов исследования, сопоставление результатов исследований с международными и отечественными, а также подтверждением результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в обосновании современных методов прогнозирования, ранней диагностики и выбора акушерской тактики при угрожающих и преждевременных родах. Результаты исследования позволяют определить современные аспекты в теоретической и практической медицине и могут быть применены в разных областях научной деятельности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в определении прогностических биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов, которые послужат основой для проведения рациональной терапии, и выбора наиболее оптимальной тактики ведения беременности и родов. Внедрение данных прогностических маркёров позволили разработать оптимизированную тактику ведения и лечения преждевременных родов с целью раннего предотвращения перинатальной патологии, септических осложнений у матери и плода.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты по прогнозированию, совершенствованию ранней диагностики и дифференцированному подходу акушерской тактики угрожающих и преждевременных родов явились основой для разработки методических рекомендаций. Изданы методические рекомендации «Диагностическая значимость иммунологических маркёров в прогнозировании и улучшении исходов преждевременных родов. (заключение № 8н-р/1081 Министерства Здравоохранения РУз от 7 октября 2022 года), «Роль генетических маркёров в прогнозировании преждевременных родов» (заключение № 8н-р/1103 Министерства Здравоохранения РУз от 12 октября 2022года), «Диагностическая значимость биохимических маркёров в прогнозировании преждевременных родов» (заключение № 8н-р/1092 Министерства здравоохранения РУз от 12 октября 2022 года), которые внедрены в клиническую практику практического здравоохранения, в частности «Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка» и родильного комплекса №2 города Андижана. Эти методические рекомендации позволяют прогнозировать, своевременно диагностировать а также усовершенствовать тактику ведения у беременных с угрожающими и преждевременными родами.

Апробация результатов исследования. Фрагменты научного исследования доложены и обсуждены на 12 научно-практических конференциях, среди которых 4 зарубежных.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 40 научных работ по теме исследовательской работы, среди которых 3 методические рекомендации, 16 журнальных статей, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, включая 13 в республиканских и 3 в международных изданиях.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 189 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, семь глав собственных исследований, заключение, выводы, список цитируемой литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Первая глава диссертации «**Современное состояние вопросов прогнозирования, ранней диагностики и выбора акушерской тактики преждевременных родов**» содержит результаты проведенных исследований, анализ зарубежной и отечественной литературы. Данная глава состоит из 7

подглав, в которых представлены нерешенные данные о современной трактовке этиопатогенеза преждевременных родов в акушерской практике, биомаркёрах для ранней диагностики, прогноза преждевременных родов, роли иммунологических и генетических маркёров в её происхождении, характеристика системы кровообращения матери и плода, их роль в развитии преждевременных родов, анализ информации о современных аспектах комплексного лечения беременных с угрожающими и с преждевременными родами.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования»** приведены сведения об использованных в исследовании материалов и методов.

Работа выполнялась за период с 2017 по 2022 годы в Бухарском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и Бухарском родильном комплексе №2. Объектом обследования явилось 400 случаев преждевременных родов. Из них 200 ретроспективно были проанализированы истории родов женщин за период с 2017-2019 годы с преждевременными родами для выявления группы риска невынашивания беременности. Проспективное исследование проведено у 200 пациенток за период с 2020-2022 годы в сроке гестации 22-36 недель, из них 65, поступившие в стационар с угрожающими преждевременными родами (1-группа) и 85 женщин (2-группа) с преждевременными родами, из них 40 женщин с преждевременными родами без преждевременного дородового разрыва плодных оболочек (2-А–группа) и 45 женщин с преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек (2-Б-группа), контрольную 3-группу составили 50 женщин с физиологическим течением беременности.

Средний возраст пациенток с ПР ретроспективной группы колебался составил от 24 -35 лет. При изучении соматического анамнеза женщин с преждевременными родами нами было выявлено, что анемия отмечалась у 185 92,5%(185), инфекции мочеполового тракта у 50 (25%), хроническая гипертензия у 24 (12%), варикозная болезнь у 16(8%), заболевания щитовидной железы у 15 (7,5%), заболевания сердечно-сосудистой системы у 14 (7%), генетическая тромбофилия у 10 (5%), миопия у 10 (5%), сахарный диабет у 8(4%), тромбозы в анамнезе у 7(3,5%).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с преждевременными родами нами было выявлено, что преждевременные роды встречались у 75 (37,5%), гинекологические заболевания различной этиологии у 42 (21%), преэклампсия у 29 (14,5%), гестационная гипертензия у 21 (10,5%), рубец на матке у 18(9%), неразвивающаяся беременность у 12 (6%), миома матки у 11(5,5%). Перинатальная смертность составила 24,3%, ранние неонатальные потери 13,7%.

Таким образом, полученные данные ретроспективного анализа позволили определить группы риска женщин, улучшить результаты лечения и своевременно выбрать акушерскую тактику у женщин с угрожающими преждевременными и преждевременными родами.

Необходимо отметить, что возраст женщин, основной группы, колебался от 19 до 38 лет, в 1 группе $26,2 \pm 0,8(19-38)$ лет, во 2А подгруппе $25,2 \pm 0,8(19-37)$, во 2Б подгруппе $26,2 \pm 0,8(19-36)$, группе контроля составил $25,7 \pm 0,7(20-35)$ лет.

В обеих, обследованных нами группах преобладали повторнородящие женщины. При изучении соматического анамнеза у женщин основной группы нами выявлено, что у 120 (80%) случаев отмечалась анемия беременных, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у 36 (24%), ИМТ у 21 (14%), варикозная болезнь у 28 (11,3%), заболевания щитовидной железы у 15 (10%), заболевания ЖКТ у 10 (6,7%), миопия у 8 (5,3%).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза пациенток основной группы преждевременные роды в анамнезе отмечались у 30 (20%), искусственное и самопроизвольное прерывание беременности у 30 (20%), различные воспалительные заболевания женских половых органов 23 (15,3%), неразвивающаяся беременность у 20 (13,3%), рубец на матке у 12 (8%), миома матки у 9 (6%), преэклампсии у 8(5,3%).

Исследование показателей общего анализа крови проводили на гематологическом анализаторе Mindray BC-5300 Shenzhen Mindray Bio-Medical Elect Ponics Co., Ltd. Китай в соответствии с требованиями клинического и гематологического исследований. Биохимические анализы крови проводились в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребёнка Бухарского филиала и Бухарского городского родильного комплекса №2 и в частной клинической лаборатории «SITODIAGNOSTIC». Изучение биоматериалов проводили с помощью Mindray BA-88A и иммуноферментного анализатора «STAT FAX-303+ AwaPeness USA».

Иммунологические исследования проведены автором в отделении «Лаборатории иммунологии» Специализированного научно-практического медицинского Центра Акушерства и Гинекологии МЗРУз. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «Mindray MP-96A». В плазме беременных женщин, изучали интерлейкины IL-1 β , TNF- α , IL10 (Вектор бест).

Молекулярно-генетический метод исследования выполнен автором на кафедре «Молекулярной медицины и клеточных технологий» Научно-прикладного медицинского специализированного Центра гематологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, во главе д.м.н профессора Бобоева Қ.Т. Исследования проводились на аппарате PotoP-Gene Q., методом ПЦР (в режиме реал. Тайм). Материалом служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизмы гена IL-1 β (T31C), гена TNF- α (G308A) и гена IL-10 (G1082A) исследовали у беременных с угрожающими преждевременными родами и с преждевременными родами.

С целью оценки состояния маточно-плацентарно-плодового кровотока, а также внутриутробного состояние плода нами проведено ультразвуковое и доплерометрическое исследование. С помощью трансвагинального УЗИ проводили цервикометрию шейки матки. В наших наблюдениях доплерометрия осуществлялась с помощью ультразвукового оборудования с

цветным доплерометрическим картированием GE Versana Essential (Китай) и “Mindray DC-3”.

Исследования проводились в сроки гестации 22-36 недель, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребёнка, родильном комплексе города Бухары а также в частной клинике “ABDULFAYZNUR” города Бухары.

При доплерометрическом исследовании нами были изучены показатели маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока в маточной артерии и артерии пуповины. Допплерометрия-неинвазивный метод исследования, с помощью которого нами определялись гемодинамические параметры (СДО, ИР, ПИ) маточной, пупочной и средне- мозговой артерии.

В третьей главе диссертации «**Особенности биохимических изменений у женщин с угрожающими и преждевременными родами**» описывается клиническое течение пациенток, принимавших участие в исследовании, роль биохимических маркёров в прогнозировании угрожающих и преждевременных родов.

Проведенные исследования показали статистически значимые различия в показателях периферической крови в анализируемых группах. В частности, содержание гемоглобина в крови беременных в группе беременных с угрожающими преждевременных родов достоверно был ниже значений контрольной группы в 1,14 раза ($p < 0,05$). В то же время у беременных с преждевременными родами без и с излитием околоплодных вод среднее значения гемоглобина статистически значимо было ниже в 1,28($p < 0,05$) и 1,27($p < 0,05$) раза, соответственно вышеперечисленным группам относительно значений контрольной группы.

Анализ уровня фибриногена, отражающий 3-ю фазу плазменного гемостаза, показал статистически значимое увеличение его содержания в 1-группе пациентов в 1,2 ($p < 0,05$) раза относительно значений контрольной группы. Во 2А и 2Б подгруппах содержание данного белка достоверно превышало значения контрольной группы в 1,41 ($p < 0,01$) и 1,38 ($p < 0,05$) раза, соответственно и имело тенденцию к увеличению относительно значения 1-группы. Следует сказать, что содержание фибриногена адаптивно возрастает в последние месяцы беременности, после родов и хирургических операций, как защитный механизм. С другой стороны, фибриноген относится к белкам острой фазы, при наличии воспалительных процессов в организме беременных он может возрастать.

В связи с этим мы определили уровень Д-димера в плазме крови обследованных женщин. Проведенные исследования показали, что содержание Д-димера у беременных с риском развития преждевременных родов статистически значимо возрастает в 3,66 раза ($p < 0,001$) относительно значений контрольной группы. У женщин 2-группы значения были несколько выше по сравнению с показателями беременных 1-группы. Таким образом, во 2А подгруппе уровень Д-димера статистически значимо возрос в 3,08 ($p < 0,001$) раза, тогда как во 2Б подгруппе в 2,8($p < 0,001$) раза относительно значений контрольной группы беременных.

Таким образом, комплексное взаимодействие гемостазиологических факторов имеет патогенетическое значение в развитии преждевременных родов.

Анализ уровня гормона прогестерона в сыворотке крови и слюне беременных с риском развития преждевременных родов показал его достоверное снижение в 2,44 ($p < 0,001$) и 2,62 раза ($p < 0,001$), соответственно, у пациенток первой группы по сравнению с показателями контрольной группы беременных.

Так, если у беременных контрольной группы содержание прогестерона в сыворотке крови и слюне составило $101,6 \pm 3,9$ и $82,6 \pm 3,9$ нмоль/л, то у пациенток 1-группы он снизился до $41,72 \pm 1,07$ и $31,5 \pm 0,76$ нмоль/л, соответственно. Снижение уровня прогестерона в сыворотке крови и слюне отмечено также, и у беременных с уже состоявшимися преждевременными родами. Таким образом, во 2А подгруппе в сыворотке крови и слюне это снижение составило 2,77 ($p < 0,001$) и 2,73 ($p < 0,001$) раза, составляя $36,7 \pm 0,54$ и $30,3 \pm 0,65$ нмоль/л, соответственно. Во 2Б подгруппе в сыворотке крови и слюне уровень прогестерона снизился в 2,65 ($p < 0,001$) и 2,78 ($p < 0,001$) раза, составляя $38,3 \pm 0,7$ и $29,7 \pm 0,67$ нмоль/л, соответственно. Эти значения были несколько ниже показателей 1-группы беременных. Снижение его концентрации свидетельствует о развитии фето-плацентарной недостаточности и риске развития преждевременных родов.

Аналогичные результаты были получены и при исследовании уровня эстрадиола в сыворотке крови обследованных беременных. Так как, содержание данного гормона в сыворотке крови контрольной группы беременных составило $52,64 \pm 1,17$ нмоль/л, в 1-группе беременных его значение достоверно снизилось в 1,85 ($p < 0,001$) раза и составили $28,4 \pm 1,1$ нмоль/л. Более выраженное снижение мы наблюдали у беременных с уже состоявшимися преждевременными родами. Так, в частности, во 2А подгруппе без излитием околоплодных вод содержание эстрадиола в сыворотке крови снизилось в 2,59 ($p < 0,001$) раза, составляя $20,33 \pm 0,62$ нмоль/л, у беременных 2Б подгруппы с излитием околоплодных вод это снижение было в 2,61 ($p < 0,001$) раза и составило $20,15 \pm 0,58$ нмоль/л (рис.1).

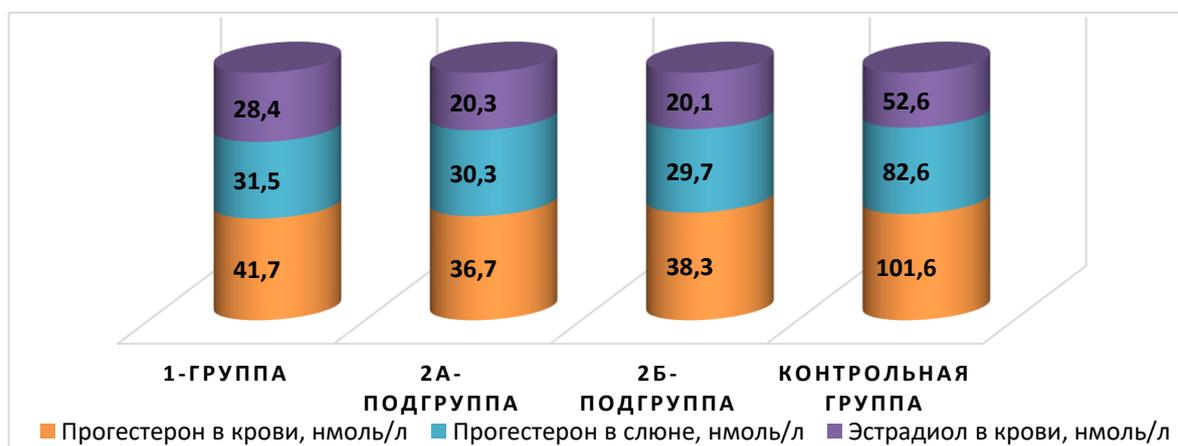


Рис.1 Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови и слюне беременных с угрожающими и преждевременными родами.

При анализе уровня 25-(ОН)D в сыворотке крови беременных 1-группы с угрожающими преждевременными родами содержание 25-(ОН)D было достоверно снижено в 1,44 ($p<0,01$) раза и составило $30,2\pm 1,40$ нг/мл, у пациенток 2А и 2Б подгрупп содержание 25-(ОН)D в сыворотке крови снизилось в 2,28 и 2,64 раза относительно значений контрольной группы беременных, относительно значений 1-группы это снижение составило 1,58 ($p<0,01$) и 1,83 раза ($p<0,001$). У беременных с уже состоявшимися преждевременными родами гиповитаминоз витамина D был более выражен.

Следующим этапом наших исследований было исследование некоторых белков, ответственных за воспалительные процессы: прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ) в различных группах беременных. Так, содержание прокальцитонина в сыворотке крови у беременных 1-группы в пределах нормы, у 2А-подгруппы оставались в пределах нижней границы нормы а во 2Б-подгруппе статистически значимо возрос в 9,6 ($p<0,001$) раза по сравнению с показателями контрольной группы.

Такая же динамика изменений нами была выявлена и при анализе изменений уровня СРБ в сыворотке крови обследованных беременных. Так, во 2Б-подгруппе уровень СРБ статистически значимо возрос в 2,56 ($p<0,001$) раза относительно значений контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1.
Показатели воспалительного процесса и содержание 25-(ОН) витамин D в сыворотке крови беременных

Показатели	1-я группа, n=65	2-я группа, n=85		Контрольная группа, n=50
		А подгруппа, n=40	Б подгруппа, n=45	
25-(ОН)D, нг/мл	$30,2\pm 1,40^a$	$19,1\pm 1,43^{ab}$	$16,5\pm 1,27^{ab}$	$43,5\pm 1,78$
Альфа-1-микроглобулин, нмоль/л	$129,8\pm 2,15^a$	$136,5\pm 2,04^a$	$134,4\pm 1,92^a$	$92,7\pm 0,57$
Прокальцитонин, нмоль/л	$0,06\pm 0,005^a$	$0,12\pm 0,012^{ab}$	$0,48\pm 0,015^{abc}$	$0,05\pm 0,029$
С-реактивный белок, мг/л	$3,4\pm 0,20$	$4,8\pm 0,38^{ab}$	$8,2\pm 0,13^{abc}$	$3,2\pm 0,36$

Примечание: а – статистическая достоверность по сравнению с контрольной группой – $p<0,05$; б-статистическая достоверность по сравнению с первой группой - $p<0,05$; в-статистическая достоверность по сравнению со второй (А) группой - $p<0,05$.

В последние годы пристальное внимание с целью прогнозирования преждевременных родов обращено белку α_1 -микроглобулину.

Проведенные нами исследования показали, что уровень α_1 -микроглобулин в сыворотке крови беременных с угрожающими преждевременными родами статистически значимо возрос в 1,4 ($p<0,01$) раза, во второй группе беременных с уже состоявшимися преждевременными родами в 2А и 2Б подгруппах в 1,47 ($p<0,01$) и 1,45 ($p<0,01$) раза соответственно относительно показателей контрольной группы(рис.2).

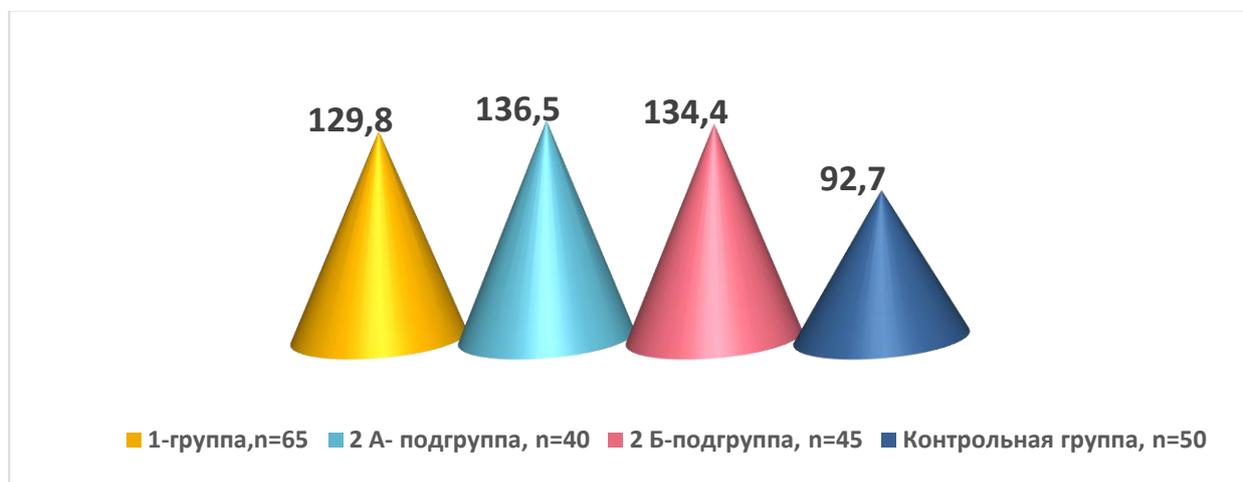


Рис.2 Концентрация α_1 -микроглобулин в сыворотке крови обследованных женщин(n=200)

Таким образом, по результатам, обнаруженным нашими исследованиями, развитие преждевременных родов зависит от сложного взаимодействия нескольких факторов, в основном, этих эффектов совместно (в частности, снижения уровня прогестерона и витамина D), вызывая нарушение иммуномодуляции у матери. Причиной может быть развитие воспалительного состояния при беременности (повышение уровня маркёров прокальцитонина, С-реактивного белка и альфа-1-микроглобулина), провоцирующих преждевременные роды. Из изученных биохимических показателей было подтверждено, что маркёры - альфа-1-микроглобулина, витамина D, прогестерон и эстрадиол являются маркёрами, имеющими значительную прогностическую значимость в развитии преждевременных родов.

В четвертой главе диссертации «Состояние цитокинового статуса беременных с угрожающими и преждевременными родами» приведены результаты исследования цитокинового статуса у 200 женщин указанных групп.

Угрожающие преждевременные роды и преждевременные роды часто ассоциируются с воспалительными процессами, клиническое течение которых непосредственно связано с соотношением цитокинов воспалительного и противовоспалительного действия. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови отражает активность и тяжесть воспалительного процесса.

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами регулирует воспалительную реакцию во время беременности. Нарушение тонкого баланса цитокинов бактериями или другими факторами увеличивает выработку провоспалительных цитокинов на границе между

матерью и плодом, преждевременно индуцируя механизм родов. Мы полагаем, что нарушение вышеуказанного баланса приводит к угрожающим преждевременным родам и к преждевременным родам, поскольку именно у этих беременных, мы наблюдали самые высокие изменения.

На основании полученных нами данных, показатель IL-1 β в сыворотке крови беременных женщин 1-группы составил 10,6 \pm 0,1 пг/мл, в 1,85(p<0,001), во 2-А-подгруппе с преждевременными родами без преждевременного дородового отхождения околоплодных вод 13,5 \pm 0,07 пг/мл, в 2,36 (p<0,001) и во 2-Б-подгруппе с преждевременными родами с отхождением околоплодных вод 20,3 \pm 0,21 пг/мл, в 3,56 раза (p<0,001), были выше относительно группы контроля, так как в группе контроля данный показатель составил 5,7 \pm 0,31 пг/мл (рис.3).

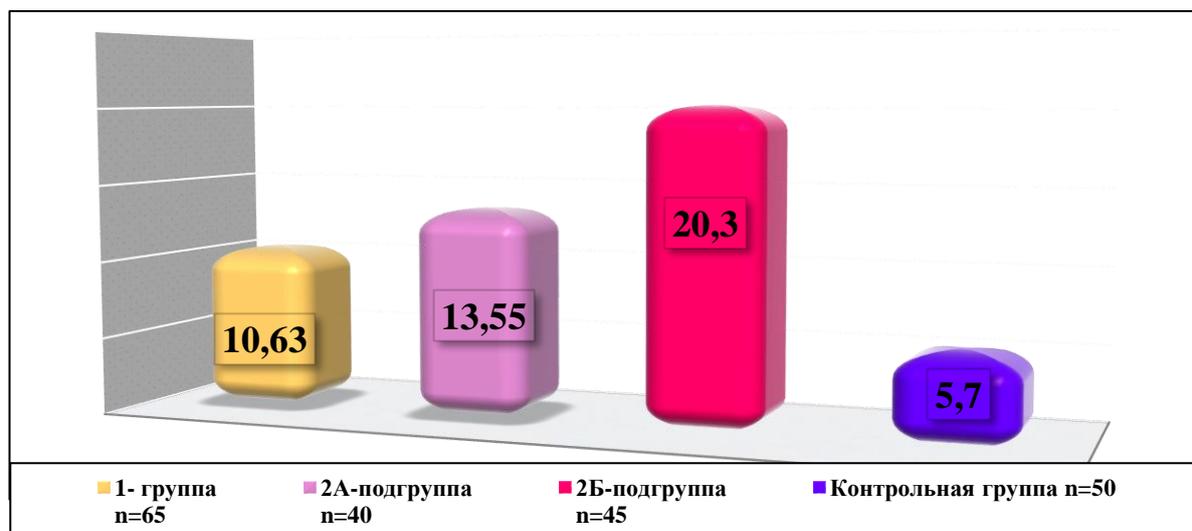


Рис. 3. Показатели интерлейкина-1 β (IL-1 β) у женщин исследуемых групп.

Как видно из приведенных выше данных, наибольший поёдем концентрации данного цитокина отмечался у женщин 2-Б-подгруппы с преждевременными родами с преждевременным дородовым отхождением околоплодных вод.

Известно, что повышение фактора некроза опухоли в плазме крови беременных может вызывать апоптоз-гибель клеток, который приводит к преждевременному дородовому излитию околоплодных вод. TNF- α в сыворотке крови женщин 1-группы с угрожающими преждевременными родами составил 15,3 \pm 0,08 пг/мл в 2,85 раза (P<0,01) во 2-А-подгруппе 20,7 \pm 0,34 пг/мл в 3,86 раза во 2-Б подгруппе подгруппе с преждевременными родами с отхождением околоплодных 28,0 \pm 0,15 пг/мл в 5,22 раза (P<0,001) повышено по сравнению с группой контроля. Беременные контрольной группы показали результат 5,36 \pm 8,4 пг/мл (рис.4).

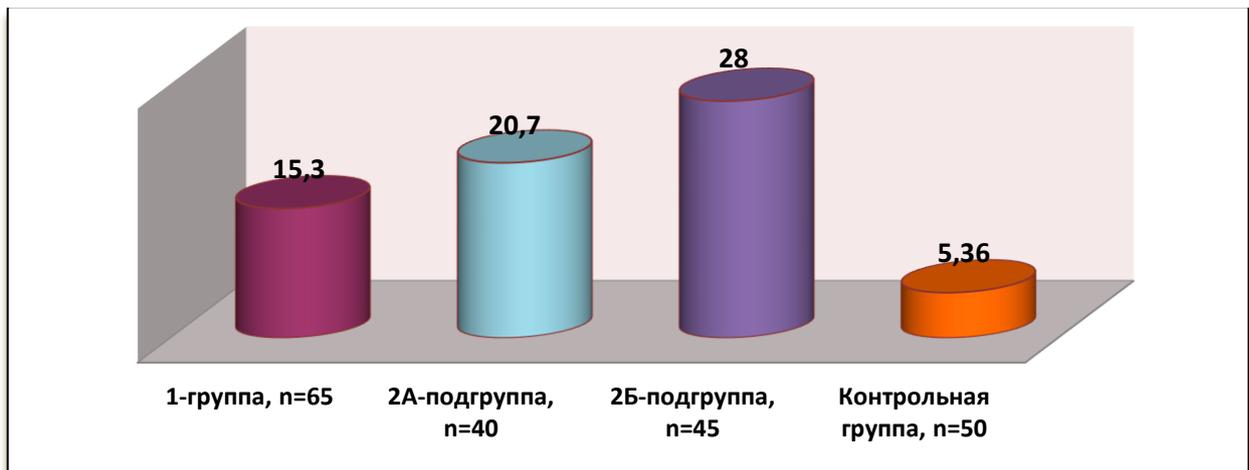


Рис. 4. Концентрация фактора некроза опухоли (ФНО- α) у женщин исследуемых групп.

На основании проведенных нами исследований отмечается значительное увеличение показателя ФНО-α в плазме крови беременных основных групп в сравнение с группой контроля.

На основании результатов наших исследований показатель концентрации IL-10 в сыворотке крови у женщин 1-группы составил: $56,1 \pm 0,21$ пг/мл, во 2-А подгруппе: $28,4 \pm 0,06$ пг/мл, 2-Б подгруппе $22,6 \pm 0,22$ пг/мл. Исходя из вышеуказанных результатов видно, что данный показатель оказался сниженным в 1,23 ($p < 0,01$), 2,42 ($p < 0,001$) и 3,0 ($p < 0,001$) раза соответственно по сравнению с группой контроля, показатель которого составил $68,9 \pm 1,02$ пг/мл (рис.5).

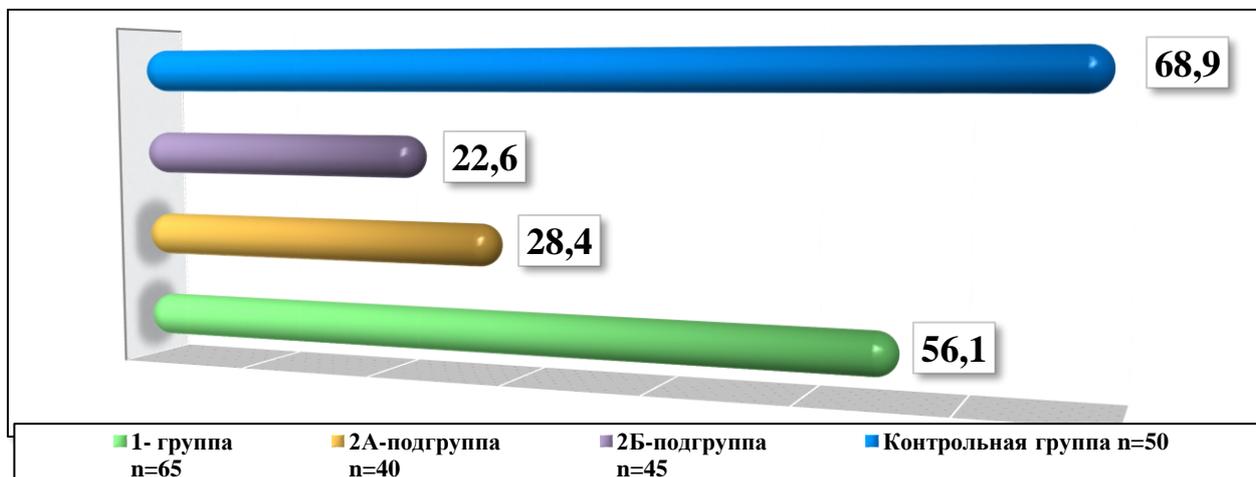


Рис. 5. Концентрация интерлейкина-10 (IL-10) у женщин исследуемых групп

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, нарушение взаимосвязи между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами способствуют развитию клеточной гипоксии, что, отрицательно влияет на рост и развитие плода, а также угнетает протекторное действие, направленное на поддержание гомеостаза системы

«мать—плацента—плод» и пролонгирование беременности, что часто приводит к преждевременным родам.

В пятой главе диссертации **«Характеристика молекулярно-генетических показателей у беременных с угрожающими и с преждевременными родами»** приведены генетические исследования у 117 беременной основной группы в сроке гестации 22-36 недель, из них 65 женщин с угрожающими преждевременными родами, 52 с преждевременными родами, в группу контрольную вошли 106 женщин с физиологическим течением беременности, изучали полиморфизм генов IL-1 β (T31C), TNF- α (G308A) и IL-10 (G1082A).

Нами изучено частотное распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-1 β (T31C) в группе беременных с угрожающими преждевременными родами, с преждевременными родами и нормально протекающей беременностью, включённых в наше исследование. В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов основной группы гомозиготный T/T или генотип дикого типа гена IL-1 β (T31C) был у 31,6%, гетерозиготный генотип T/C у 43,6%, гомозиготный C/C или генотип мутантной формы у 24,8% беременных. Доля гомозиготного генотипа T/T составила 35,8%, а в контрольной группе гетерозиготный генотип T/C и гомозиготный генотип C/C показали результат 44,3% и 19,8% соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что мутантный гомозиготный генотип более распространён в основной группе по сравнению с группой контроля. Мутантная гомозигота C/C у беременных женщин с угрожающими преждевременными родами и с преждевременными родами была значительно выше женщин контрольной группы. Когда мы разделили беременных, у которых имеется риск на преждевременные роды на 2 группы, то обнаружили, что, мутантный аллель – C значительно выше, 53,1% в первой группе, по сравнению с контрольной группой, 42%. Что касается пропорции генотипов, в первой группе гомозиготный мутантный генотип C/C и гетерозиготный генотип были статистически достоверно выше, в первой группе 27,7% и 50,8% по отношению с контрольной группой 19,8% и 44,3% соответственно, тем временем процент гомозиготный вариант T/T генотип преобладал у контрольной группе, 35,9% (в то время как в первой подгруппе этот показатель был 21,5%).

Для выяснения патогенетической роли различных генотипов в развитии преждевременных родов мы рассчитали отношение шансов, которое у гетерозиготного генотипа T/C составило 1,0, а гомозиготного мутантного генотипа C/C -1,3, что означает, что последний увеличивает риск преждевременных родов. Показатель T аллели ($\chi^2=1,0$; $p=0,4$; RR=0,9; 95% CI=0,65 - 1,3; OR=0,8; 95% CI: 0,57 - 1,21), а с точки зрения OR мутантный аллель C повышает риск возникновения ПР ($\chi^2=1,0$; $p=0,4$; RR=1,1; 95% CI=0,74-1,6; OR=1,2; 95% CI: 0,83 - 1,75). Когда мы разделили пациентов у которых имеется риск на преждевременные роды на две группы и исследовали с помощью хи-квадрат (χ^2) и отношения шансов(OR), мы обнаружили, что мутантный аллель C значительно увеличивает вероятность преждевременных родов в первой группе, ($\chi^2=4,0$; $p=0,05$; RR=1,2; 95% CI=0,88-1,73; OR=1,6;

95% CI 1,01-2,42), а дикий аллель-Т играет как протективную роль ($\chi^2=4,0$; $p=0,05$; $RR=0,8$; 95% CI=0,48-1,38; $OR=0,6$; 95% CI 0,41-0,99) и эти результаты были надежными и значимыми. Что касается генотипов, в первой группе риск возникновения преждевременных родов был заметно повышен при мутантных гомозиготных и гетерозиготных вариантах С/С ($\chi^2=1,4$; $p=0,3$; $RR=1,4$; 95% CI=0,63-3,12; $OR = 1,6$; 95% CI: 0,75-3,19) и Т/С ($\chi^2=0,7$; $p=0,5$; $RR=1,1$; 95% CI=0,54-2,42; $OR = 1,3$; 95% CI: 0,7- 2,4). Что касается генотипов, во второй группе риск возникновения преждевременных родов был повышен при гомозиготном генотипе С/С ($\chi^2=1,0$; $p=0,4$; $RR=1,2$; 95% CI=0,52-2,94; $OR = 1,4$; 95% CI: 0,72-2,79) и Т/Т ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; $RR=1,1$; 95% CI=0,37-8,08; $OR = 1,1$; 95% CI: 0,48-2,46). С другой стороны, Т/С гетерозиготный генотип играл протективную функцию от преждевременных родов. ($\chi^2=1,4$; $p=0,3$; $RR=0,8$; 95% CI=0,31-1,98; $OR=0,7$; 95% CI: 0,33-1,32).

В результате оценки эффективности прогнозирования (AUC) полиморфизма Т31С гена IL-1 β были определены статистически значимые показатели, такие как чувствительность (SE) и специфичность (SP) в качестве независимых маркёров. У пациентов основной группы эффективность прогнозирования мутантного аллеля С гена IL-1 β составила (AUC=0,76, SE=0,58; SP=0,7; OR=0,21; 95% CI=0,83-1,77; $p=0,55$).

Таким образом, поскольку AUC выше 0,7, мутантный аллель С, гомозигота С/С гена IL-1 β имеет относительно высокую прогностическую эффективность в качестве маркёра прогнозирования преждевременных родов.

При исследовании гена TNF- α (G308A - rs1800629) нами было выявлено, что доля аллеля дикого типа, выявленного у беременных женщин с угрожающими преждевременными родами и преждевременными родами составила 94,3% и 94% соответственно. Относительно второй группы, поскольку доля распространения аллеля недикого типа была ниже по сравнению с контрольной группой (4,8% и 5,7%), то можно сделать вывод, что во второй группе взаимосвязь между аллелем недикого типа TNF- α (G308A) и частотой преждевременных родов была незначимой. Поскольку распределение аллельного гена между основной и контрольной группой не было таким заметным, показатель OR продемонстрировал небольшую роль как индуцируемого ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; $RR=1,0$; 95% CI=0,43-2,32; $OR=1,1$; 95% CI: 0,48-2,35) и защитного ($\chi^2=0,0$; $p=0,9$; $RR=1,0$; 95% CI=0,49-2,05; $OR=0,9$; 95% CI: 0,43-2,09) с точки зрения аллеля недикого типа соответственно.

Таким образом, можно отметить, что отсутствие мутантного аллеля и гетерозиготного генотипа не играют индуцируемой роли в патогенезе преждевременных родов в узбекской нации. Кроме того, при построении прогностической модели аллелей гена TNF- α у различных вариантов генотипа было установлено, по мутантным аллелям (А) в основной группе чувствительность модели показала 94% результат, в то время как специфичность показала 6% результат ($OR=1,06$; 95 % CI: 0,48-2,33%). В нашем исследовании аллель А и гетерозигота генотипа G/A могут быть предиктором ПР, статистические данные OR и RR могут быть провоцирующим фактором ПР, но учитывая ($\chi^2=0,1$; $p = 0,8$) не могут быть статистически достоверны.

Когда мы исследовали распределение аллеля полиморфизма G1082A в гене IL10, мы обнаружили, что в первой группе аллель А составляет 63,1%, а аллель G 36,9%, тогда как во второй группе распределение аллеля А составляет 61,5% и аллель G 38,5%. Нами получены следующие результаты по распределению генотипов в основной и контрольной группах: гомозиготный генотип G/G 17,9% и 3,8%; гетерозиготный генотип G/A 39,3% и гомозиготный генотип A/A 42,7% и 65,1% соответственно. Отношение шансов (OR) риска развития заболевания у основной группы для носителей А аллеля составило ($\chi^2=18,1$; $p=0,01$; $RR=1,9$; 95% CI=1,4-2,7; $OR=2,5$; 95% CI: 1,64-3,85), что означает А аллель играет достоверную и значимую защитную роль от преждевременных родов в узбекской нации, в отличие от аллеля G ($\chi^2=18,1$; $p=0,01$; $RR=0,5$; 95% CI=0,3-0,88; $OR=0,4$; 95% CI: 0,26-0,61). Кроме того, анализ распределения генотипов в нашем исследовании показал, что гомозиготный генотип A/A увеличивал риск возникновения преждевременных родов ($\chi^2=11,2$; $p=0,01$; $RR=4,8$; 95% CI=3,07-7,37; $OR=5,6$; 95% CI: 2,04-15,25). Полученный результат по гомозиготному A/A генотипу, значительно и достоверно повышал риск возникновения ПР у пациентов первой группе ($\chi^2=11,8$; $p=0,01$; $RR=5,3$; 95% CI=2,7-10,4; $OR=6,4$; 95% CI: 2,22-18,3). Что касается хи-квадрат (χ^2) и отношения шансов (OR) риска развития заболевания во второй группе для носителей A/A генотипа составили 6,7 и 4,6 соответственно ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$; $RR=4,1$; 95% CI=1,62-10,24; $OR=4,6$; 95% CI: 1,45-14,81). Что касается гомозиготного генотипа A/A, то в наших исследованиях он играл мощную протективную роль, гетерозиготный генотип повышал риск преждевременных родов., во второй подгруппе ($\chi^2=3,4$; $p=0,1$; $RR=1,5$; 95% CI=0,63-3,5; $OR=1,9$; 95% CI: 0,96-3,74).

Результаты прогностической эффективности гена IL-10 при полиморфизме G1082A в аллеле А в основной группе, первой и второй группах составил $AUC=0,79$; $SE=0,68$; $SP=0,81$; $AUC=0,79$, $SE=0,67$, $SP=0,81$ и $AUC=0,79$, $SE=0,68$; $SP=0,81$ соответственно, что означает качество модели для расчета риска развитие ПР по данным генотипирования гена IL-10 является “высокое качество” для всех групп.

Таким образом, прогноз развития преждевременных родов по мутантному аллелю А гена IL-10 обладает высокой прогностической эффективностью, а мутантная форма A/A имеет важное значение в развитии преждевременных родов в основной группе у женщин узбекской нации.

В шестой главе диссертации «Состояние маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока при угрожающих и преждевременных родах» изучены показатели маточно-плацентарного кровотока с целью выбора акушерской тактики у беременных с угрожающими преждевременными и преждевременными родами.

У обследуемых нами групп беременных начиная с 22 недель гестации для оценки состояния регионарного-МПП кровотока было проведено скрининговое доплерометрическое исследование, анализ спектрограмм маточно-плацентарного-плодового кровотока, основанных на изучении систоло-диастолического отношения (СДО) маточной артерии и артерии

пуповины, индекса резистентности (ИР) маточной артерии и артерии пуповины, пульсационного индекса (ПИ) а также плацентометрия.

Полученные нами данные доплерометрических исследований маточно-плодово-плацентарного кровотока плода показали изменения качественных показателей (СДО, ИР, ПИ) в сторону их увеличения, особенно имело место ухудшение кровотока в маточной и пупочной артерии у пациенток основной группы, которые были достоверно повышенными по сравнению показателей СДО, ИР и ПИ в контрольной группе. Полученные параметры означали о развитии эндотелиальной дисфункции, которая могла явиться основным этиологическим фактором приводящей к плацентарной ишемии, в связи с чем мы проводили УЗИ плода и плаценты. Для уточнения наличия/отсутствия угрозы преждевременных родов проводили трансвагинальное УЗИ с измерением длины шейки матки(цервикометрия). Плацентометрию проводили для оценки толщины, структуры и степени её зрелости для прогнозирования ПР. Данный скрининг мы проводили в сроки гестации 22 недели, определяли индекс плацентарного отношения (PRi).

У всех 65 беременных с угрожающими преждевременными родами PRi составил в среднем 6,4, значит менее >7 . А у 85 пациенток 2-группы данный показатель увеличен, составив в среднем 7,45- 8,75, из них у 10 – беременных PRi превышал показатель – 9,65 и 8,45 и проявлялся клиническими признаками ранних ПР. Параллельно с плацентометрией нами было путем УЗИ изучены параметры роста и развития плода в исследуемых нами группах беременных.

У 40 беременных 1-А группы с угрожающими преждевременными родами достоверных изменений показателей кровотока по сравнению с показателями пациенток контрольной группы в этих артериях не было отмечено, но отмечались признаки угрозы прерывания беременности, в результате чего им была подобрана комплексная сохраняющая терапия в которую включены: микронизированного прогестерон–по 200 мг в зависимости от уровня прогестерона в крови с 22 недель беременности, L-аргинин по 5-10 мл х 3 раза в день, антиагрегант- 75 мг 1 раз в день, холекальциферол 500-1000МЕ в сутки, железо содержащие препараты-по 1 таблетки 2 раза в сутки per os.

При сравнении с контрольной группой у 25 беременных 1-Б группы отмечено ухудшение доплерометрических показателей, в частности повышение (СДО ма 1,3; ИР ма 1,42; ПИ ма 1,45 в СДО па 1,38; ПИ па 1,5; ИР па 1,25) в 1,38 раз, и снижение показателя в СМА(СДО 1,25; ПИ 1,2; ИР 1,33) плода в 1,26 раз.

Основываясь на полученные вышеуказанные данные эти 25-пациентки были госпитализированы в стационар и проведена комплексная терапия, направленная на коррекцию структурно-функциональных нарушений плаценты. В комплексную терапию были включены: микронизированного прогестерон–по 200 мг в зависимости от уровня прогестерона в крови с 22 недель беременности, L-аргинин по 5-10 мл х 3 раза в день, антиагреганты- 75 мг 1 раз в день, антикоагулянт–по 0,4 мг п/к 1 раз в день, холекальциферол

500-1000МЕ в сутки, железо содержащие препараты по 1 таблетке 2 раза в сутки per os.

Доза микронизированного прогестерона подбирали в зависимости от содержания стероидных гормонов в крови. Беременным с незначительным снижением уровня прогестерона препарат назначался в дозе 600-800 мг вагинально на пике проявления клинических симптомов угрозы преждевременных родов, как правило, не более 2-3 дней, а затем на основании клинического наблюдения дозу снижали до 400-600 мг/сут, до достижения стабильного снижения риска развития преждевременных родов.

Всем беременным данной основной 2-группы, которые были разделены на 2 подгруппы: 2-А подгруппа 40 пациентки с клиническими проявлениями ПР и без отхождения околоплодных вод, 2-Б подгруппа 45 с ПР с отхождением околоплодных вод был проведен мониторинг изучаемых нами показателей с целью выбора адекватной акушерской тактики.

Из 40 беременных 2-А подгруппы у 10 было отмечено ухудшение кровотока в МПП системе по сравнению беременных контрольной группы (СДО ма 1,3; ИР ма 1,42; ПИ ма 1,3 в СДО па 1,18; ПИ па 1,23; ИР па 1,3) в 1,28 раз, а в среднемозговой артериях снижения показателей в 1,15 раз (СДО сма 1,2; ПИ сма 1,02; ИР сма 1,22), из них у 3 отмечалось критическое состояние внутриутробного плода, длина шейки матки соответствовала, более 2,5 см. На основании полученных данных порождалась ситуация для решения вопроса акушерской тактики.

Из 10 пациенток 3-м пациенткам был решен вопрос оперативного родоразрешения, учитывая критические показатели кровотока МПП системы, зрелости плаценты 3-степени и СОРП 2-степени. А у остальных 7 пациенток произошли самопроизвольные преждевременные роды, масса новорожденных в среднем составила $1100,0 \pm 200,0$ грамм У остальных 30 беременных проводимая комплексная терапия с включением токолитиков (антагонисты кальциевых каналов), микронизированного прогестерона—по 600-800 мг (интравагинально) оказалась эффективной и беременность была пролонгирована до срока доношенности, более 37 недель.

Из данной исследуемой 2-Б подгруппы 45 пациенток поступили в родильное отделение с отхождением околоплодных вод, в том числе 12 из них в сроках гестации 28-30 недель с развитием родовой деятельности в латентной фазе, а остальные 33-пациенток с преждевременным разрывом плодного пузыря без родовой деятельности, в том числе из них 12 в сроке гестации 31-32 недель, 14-пациенток в сроке гестации 33-34 недель и остальные 7 беременных в сроке 35-36 недель. Всем беременным для подтверждения отхождения вод был произведен осмотр шейки матки в зеркалах и было выявлено потекание околоплодных вод. После уточнения анамнестических и клинических данных с целью прогнозирования наступления родов и развития хорионамнионита были исследованы С-реактивный белок, прокальцитонин, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

У 12-пациенток в сроки гестации 28-30 недель, поступивших в латентной фазе, при доплерометрии сосудов фетоплацентарного комплекса было отмечено ухудшение показателей кровотока в пупочной и среднемозговой артерии плода у 5 рожениц, также повышение показателей СДО, ИР ($2,74 \pm 0,03$, $0,82 \pm 0,08$) в маточной артерии, в пупочной артерии СДО до $3,26 \pm 0,19$, ИР $0,82 \pm 0,05$. Нарушение кровотока в этих артериях соответственно привели к ухудшению кровотока СМА в более 1,5 раза с тенденцией её резкого снижения угрожаемой антенатального гибели плода, в связи с чем нами был решен вопрос оперативного родоразрешения-экстренного кесарево сечения. Родилось 5 недоношенных новорожденных с оценкой по шкале Сильвермана 1 балл со средней массой $1350,0 \pm 200$ грамм, неонатологами была оказана первичная реанимационная помощь, для дальнейшего наблюдения и лечения были переведены в интенсивную палату для новорожденных.

Оставшимся 7 женщинам была проведена антибактериальная терапия-макролидами по 500 мг 3 раза в день и профилактика СДР путём назначения кортикостероидов по 8 мг через каждые 8 часов внутримышечно.

После проведенных мероприятий с наступлением регулярной родовой деятельностью и более благополучными параметрами МПП кровотока 7-роженниц были родоразрешены через естественные родовые пути. Родилось 7 новорожденных с оценкой по шкале Сильвермана 0-1 балл, средней массой тела $1500,0 \pm 200,0$ грамм оказано первичная помощь неонатологами, после 2-х часового наблюдения в род блоке дети переведены в удовлетворительном состоянии на совместное пребывание с матерью, и они не требовали реанимационных мероприятий. Оставшиеся 33-пациенток поступившие с ПДРПО, но без начала родовой деятельности, нами в зависимости от срока гестации была выбрана дифференцированная тактика ведения преждевременных родов, обоснованная по мониторингу изучаемых наших исследований.

Более худшие показатели были выявлены в сроке гестации 31-32 недели: положительные результаты прогнозирующие маркёры инфекции и нарушения кровотока в МПП у 4, положительные результаты прогнозирующие маркёры инфекции у 6, положительные результаты прогнозирующие маркёры инфекции и СОРП 2-степени выявлено у 2 пациенток и отсутствие зрелости шейки матки при длине её $> 2,5$ см. Родилось 12 новорожденных из них 9 со средней массой тела $1700,0 \pm 200,0$ грамм с оценкой по шкале Сильвермана 2-3 балла.

Учитывая отсутствия субклинических проявлений хориоамнионита 14 беременным женщинам с отхождением околоплодных вод в сроке гестации 33-34 недель с целью проведения профилактики СДР синдрома в интересах плода была выбрана выжидательная тактика на фоне антибактериальной терапии и профилактики СДР плода путём назначения дексаметазона по 8 мг в/м каждые 8 часов. Антибиотики назначали по схеме: пенициллины широкого спектра действия по 2,0 гр в/в, через каждые 6 часов, 10 женщинам была начата индукция родов простогландинами.

Таким образом, учитывая отсутствие зрелости шейки матки по шкале Бишопа у 10 беременных женщин решено провести индукцию родов

динопростом (ПГЕ2) гель вагинально; под контролем родовой деятельности, начальная доза 2 мг. При отсутствии родов 2 мг через 6 часов, максимальная доза динопристона составляло 4 мг. Из 10 пациенток у 2-х была отмечена безэффективность проводимой индукции родов и отмечено ухудшение внутриутробного состояния плода- неубедительное состояние плода, в связи с чем они были родоразрешены путём операции кесарева сечения в экстренном порядке, 8 родильницам после развития регулярной родовой деятельности роды вели под тщательным контролем состояния плода через естественные родовые пути, а у 4-произошли самопроизвольные ПР, средняя масса новорожденных составила $2200,0 \pm 200,0$ грамм, с оценкой по шкале Сильвермана 1-2 балла.

Остальным 7 пациенткам с отхождением околоплодных вод в сроках гестации 35-36 недель, сразу после поступления в родильный блок проводили профилактическую антибактериальную терапию в стандартном режиме. Из 7 родильниц 4 были родоразрешены оперативным путём, вследствие ухудшения состояния плодов из-за наслоения инфекции, 3 беременные женщины, у которых началось спонтанная родовая деятельность были родоразрешены через естественные родовые пути.

Таким образом, для выбора дифференцированной тактики ведения преждевременных родов необходимо оценить параметры маркёров нарушений кровотока маточно- плацентарной и плодовой системы и наслоения инфекции, особенно при преждевременном дородовом разрыве плодных оболочек, с целью прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов для улучшения перинатальных исходов и предотвращения септических осложнений у матери и новорожденного.

Беременным из 1-группы 65 и оставшимся 30 пациенткам из 2- группы на фоне комплексной терапии мы достигли пролонгирования беременности до 37-40 недель.

Основываясь на полученные нами данные можно сделать вывод о том, что при преждевременных родах в сроки гестации от 22 до 34 недель наиболее оптимальной является выжидательная тактика, целью которой является максимальное пролонгирование беременности. При резком ухудшении показателей кровотока в среднемозговой и пупочной артерии, подсказывающих о снижения компенсаторных механизмов плода на родовую агрессию, отсутствие «зрелости» шейки матки после получения данных УЗИ-доплерометрии оптимальным методом выбора для бережного родоразрешения является – кесарево сечение.

ВЫВОДЫ

1. Факторами повышающий риск ПР являются: поздний или ранний репродуктивный возраст, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, соматическая патология, как преморбидный фон для развития невынашивания беременности, неблагоприятные социально- экономические условия жизни.

2. У беременных с угрожающими преждевременными родами и с преждевременными родами установлено повышение в крови

провоспалительных цитокинов IL-1 β в 1,85, 2,36 и 3,56 раза, TNF- α в 2,85, 3,86 и 5,22 раза и снижение противовоспалительного цитокина IL-10 в 1,23, 2,42 и 3,0 раза соответственно, характеризующих развитие системной воспалительной реакции у беременных.

3. Мутантная аллель С полиморфизма гена IL-1 β (T31C - rs1143627) у женщин с угрозой преждевременных родов составила 53,1%, преждевременными родами 38,5%. У женщин с угрозой преждевременных родов распространённость генотипа мутантной гомозиготы C/C составила 27,2%. Полиморфизм rs1143627 (T31C) гена IL-1 β позволяет рассматривать мутантную аллель С и генотип C/C как потенциальные маркёры генетической предрасположенности к возникновению преждевременных родов у женщин узбекской национальности.

4. Мутантная аллель А полиморфизма гена IL-10(T31C-rs1143627) у беременных с угрожающими преждевременными родами составила 63,1%, тогда как при совершившихся преждевременных родах 61,5%. Показатель мутантной гомозиготы A/A полиморфизма гена IL-10 был несколько выше у беременных с угрожающими преждевременными родами, составив 46,2%, а у беременных с преждевременными родами 38,5%. Мутантная аллель А и генотип A/A полиморфизма гена IL-10 ((T31C-rs1143627) является фактором риска развития преждевременных родов и могут повышать риск развития преждевременных родов у беременных, как самостоятельный генетический маркёр.

5. Гемостазиологическими прогнозирующими маркёрами развития преждевременных родов являются: повышение показателей фибриногена в 1,2, 1,41 и 1,38 раз, Д-димера в 3,66, 3,08 и 2,8 раза соответственно в отношении группы контроля со второго триместра гестации, как основной провоцирующий фактор гипертромбозов приводящей к хронической гипоксии и органно- системным нарушениям матери и плода.

6. Предикторами развития преждевременных родов является повышение в сыворотке крови концентрации маркёра плодового происхождения α 1-микроглобулина в 1,4, 1,47 и 1,45 раза, снижение содержания стероидных гормонов- прогестерона в 2,44, 2,77 и 2,73 раза и эстрадиола в 1,85, 2,56 и 2,61 раза соответственно в отношении группы беременных с физиологическим течением гестации

7. Повышение показателей СРБ в сыворотке крови беременных с ПР с отхождением околоплодных вод в 2,56(p<0,001) раза, прокальцитонина в 9,6 (p<0,001) раза могут свидетельствовать о развитии хориоамнионита и требуют срочного проведения антибактериальной терапии вне зависимости от промежутка времени отхождения вод.

8. Своевременное выявление изменений биофизического профиля шейки матки-укорочение её длины менее 2,5 см, расширение внутреннего зева нарастание степени зрелости плаценты по данным PRi более 7 и повышение показателей СДО, ИР, ПИ в МА, ПА с последующим снижением кровотока в СМА позволяют-прогнозировать перинатальные исходы и своевременного ставить вопросы досрочного родоразрешения. При высоком перинатальном риске оптимальным методом родоразрешения

является кесарево сечение.

9. Изучение современных ранних диагностических маркёров и на основании их выбранная своевременная профилактическая комплексная терапия под контролем мониторинга функционального состояния плода даёт возможность пролонгирования беременности более 36 недель гестационного срока и является основным рычагом снижения частоты ПР, перинатальной заболеваемости и смертности.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc 04/30.04. 2022.Tib.93.02
FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES UNDER BUKHARA STATE
MEDICAL INSTITUTE NAMED ABU ALI IBN SINO

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED ABU ALI IBN SINO

SARKISOVA LYALYA VALEREVNA

**MODERN ASPECTS OF CLINICAL AND LABORATORY MARKERS IN
THE PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF PREMATURE BIRTH**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology
14.00.36 – Allergology and immunology

**ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc) DISSERTATION
IN MEDICAL SCIENCES**

Bukhara – 2025

The topic of the dissertation of doctor of science (DSc) in medical is registered with the higher Attestation Commission under the cabinet of ministers of the republic of Uzbekistan under № B2020.4. DSc/Tib476.

The dissertation was made at the Bukhara State Medical Institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.sammu.uz) and on the Information and Educational portal "ZiyoNET" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Negmatullaeva Mastura Nurullaevna Doctor of Medical Sciences, professor Inoyatov Amrillo Shodievich, Doctor of Medical Sciences, professor
Official opponents:	Abdullaeva Lagiya Mirzatullaevna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Startseva Nadezhda Mikhailovna Doctor of Medical Sciences, Professor, R.F. Faizullaeva Nigora Yakhyoevna Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher
The leading organization	Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Russian Federation)

Defense will take place on « » _____ 2025 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc04/30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State medical institute(address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Alisher Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number №). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Alisher Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on « » _____ 2024 year
(mailing report № on « » _____ 2024 year)

D.T.Xodgieva

Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

N.Sh.Axmedova

Scientific Secretary of the on time Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Science, docent

GA.Ihtiyarova

Chairman of a on time scientific seminar at the on time Scientific Council for the Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The objective of research work. To study the diagnostic value of determining maternal, placental-fetal markers in predicting premature birth, early diagnosis of their complications to reduce perinatal losses.

The object of study. Examined 400 pregnant women, 200 of them retrospectively and 200 prospectively, including 65 with threatened premature birth and 85 with premature birth, the control group consisted of 50 with physiological pregnancy.

The scientific novelty of the research work: In pregnant women of Uzbek nationality, polymorphism (T31C) of the IL-1 β gene, C allele, C/C mutant genotype and polymorphism (G1082A) of the IL-10 gene, indicators of allele A, mutant genotype A/A turned out to be very significant in determining threatening premature birth and premature birth; the nature of the relationship between the marker of the hemostasis system - D-dimer and regional uteroplacental blood flow in threatened premature birth has been studied;

specific risk factors for threatening preterm birth and preterm labor have been identified, and it has been revealed that clinical signs are manifested by an increase in interleukin 1- β (IL-1 β) tumor necrosis factor (TNF- α) and a decrease in interleukin-10 (IL-10), which are the most important biomarkers of the immune system and an increase in biochemical markers α 1-microglobulin, C-reactive protein, procalcitonin and a decrease in vitamin 25(OH), progesterone and estradiol in blood plasma and estradiol in saliva;

it has been proven that an increase in the proinflammatory cytokines of interleukin 1- β (IL-1 β) tumor necrosis factor (TNF- α), a decrease in the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 (IL-10), an increase in the hemostasis system (D-dimer va fibrinogen), an increase in the uterine artery resistance index and deterioration of fetoplacental blood flow, it is an indication for emergency delivery in pregnant women with premature birth.

It has been proved that the inclusion of micronized progesterone in the complex therapy of threatening preterm labor, based on immunological and biochemical predictors, allowed prolongation of pregnancy and improvement of perinatal outcomes.

Implementation of the research results. The obtained scientific results on forecasting, improving early diagnosis and a differentiated approach to obstetric tactics of threatening and premature birth were the basis for the development of methodological recommendations. Methodological recommendations "Diagnostic significance of immunological markers in prognosis and improvement of preterm birth outcomes" have been published. (conclusion No. 8h-r/1081 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 7, 2022), "The role of genetic markers in predicting premature birth" (conclusion No. 8h-r/1103 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 12, 2022), "Diagnostic significance of biochemical markers in predicting premature birth" (conclusion No. 8h-r/1092 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 12, 2022), which have been introduced into the clinical practice of practical healthcare, In particular, the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and

Practical Medical Center for Maternal and Child Health and the maternity complex No. 2 in the city of Andijan. These guidelines make it possible to predict, diagnose in a timely manner, and improve management tactics in pregnant women with threatening and premature labor.

The structure and scope of dissertation. The thesis is presented on 189 pages of computer text and includes an introduction, seven chapters of his own research, conclusion, conclusions, and a list of cited literature.

CONCLUCIONS

1. Factors that increase the risk of pregnancy are: late or early reproductive age, burdened obstetric and gynecological history, somatic pathology, as a premorbid background for the development of miscarriage, unfavorable socio-economic living conditions.

2. In pregnant women with threatening premature birth and with premature birth, an increase in the blood of proinflammatory cytokines IL-1b by 1.85, 2.36 and 3.56 times, TNF- α by 2.85, 3.86 and 5.22 times and a decrease in the anti-inflammatory cytokine IL-10 by 1.23, 2.42 and 3.0 times, respectively, characterizing the development of a systemic inflammatory reaction was found. in pregnant women.

3. The mutant allele C of the IL-1b gene polymorphism (T31C - rs1143627) in women at risk of premature birth was 53.1%, premature birth 38.5%. In women at risk of premature birth, the prevalence of the C/C mutant homozygote genotype was 27.2%. Polymorphism rs1143627 (T31C) of the IL-1b gene allows us to consider the mutant C allele and C/C genotype as potential markers of a genetic predisposition to premature birth in Uzbek women.

4. The mutant allele A of the IL-10 gene polymorphism(T31C-rs1143627) in pregnant women with threatening premature birth was 63.1%, whereas in those with preterm birth 61.5%. The rate of mutant homozygote A/A polymorphism of the IL-10 gene was slightly higher in pregnant women with threatening premature birth, amounting to 46.2%, and in pregnant women with premature birth 38.5%. The mutant allele A and genotype A/A polymorphism of the IL-10 gene ((T31C-rs1143627) is a risk factor for preterm birth and may increase the risk of preterm birth in pregnant women as an independent genetic marker.

5. Hemostasis predictive markers of the development of premature birth are: increased fibrinogen levels by 1.2, 1.41 and 1.38 times, D-dimer by 3.66, 3.08 and 2.8 times, respectively, in relation to the control group from the second trimester of gestation, as the main provoking factor of hyperthrombosis leading to chronic hypoxia and organ-system disorders of the mother and fetus.

6. Predictors of the development of premature birth are an increase in serum concentrations of the marker of fetal origin α 1-microglobulin by 1.4, 1.47 and 1.45 times, a decrease in the content of steroid hormones- progesterone by 2.44, 2.77 and 2.73 times and estradiol by 1.85, 2.56 and 2.61 times, respectively, in the group of pregnant women with the physiological course of gestation.

7. An increase in CRP in the blood serum of pregnant women with PR with amniotic fluid discharge by 2.56 ($p < 0.001$) times, procalcitonin by 9.6 ($p < 0.001$) times may indicate the development of chorionamnionitis and they require urgent antibacterial therapy, regardless of the time interval for the discharge of water.

8. Timely detection of changes in the biophysical profile of the cervix-a shortening of its length of less than 2.5 cm, an expansion of the internal pharynx, an increase in the degree of maturity of the placenta according to PRi data of more than 7 and an increase in the indicators of SD, IR, PI, MA, PA, followed by a decrease in blood flow to the SMA, make it possible to predict perinatal outcomes and timely raise questions of early delivery. With a high perinatal risk, cesarean section is the optimal method of delivery.

9. The study of modern early diagnostic markers and, based on them, the selected timely preventive complex therapy under the supervision of monitoring the functional state of the fetus makes it possible to prolong pregnancy for more than 36 weeks of gestational age and is the main lever for reducing the frequency of pregnancy, perinatal morbidity and mortality.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Саркисова Л.В, Каюмова Г.М, Бафаева Н.Т. Причины преждевременных родов и пути их разрешения// Проблемы биологии и медицины- Самарканд, 2019. №4.2(115). -С.137-138 (14.00.00. №19).
2. Негматуллаева М.Н, Саркисова Л.В. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза//Новый день в медицине-Ташкент, 2020. -№ 4(34) -С.383-385 (14.00.00. №22).
3. Саркисова Л. В. Иммунологические аспекты при преждевременных родах// Вестник врача- Самарканд, 2021-С. 171-176 (14.00.00. №20).
4. Саркисова Л.В, Насретдинова Д. Э. Взаимосвязь биохимических и гемодинамических показателей при преждевременных родах // Вестник врача №2(99).- Самарканд, 2021. № 2 (99) –С.89-94 (14.00.00. №20).
5. Саркисова Л.В, Негматуллаева М.Н, Шарипова Н.М. Factors of fetoplacental system infection in premature labor// Новый день в медицине Ташкент, 2021.-№ (35\1)–С.240-243(14.00.00.№22).
6. Саркисова Л.В, Иноятов А.Ш. Роль цитокинов и полиморфизма генов в ранней диагностике преждевременных родов// Новый день в медицине, Ташкент, 2021-№.6(38/1). -С.415-418 (14.00.00. №22).
7. Негматуллаева М.Н, Саркисова Л.В, Состояние фетоплацентарной системы при преждевременных родах// Новый день в медицине- Ташкент, №-(34/3), 2021.-С.302-304 (14.00.00. №22).
8. Sarkisova L.V Modern approach of assessment of the Risk of preterm birth.- //American journal of medicine sciences 2021.- 11(9).002 -P.630-634.
9. Саркисова Л.В, Негматуллаева М.Н. Современный взгляд на проблему преждевременных родов// Вестник Тошкентской Медицинской Академии- Ташкент, -№7. 2022. -С. 34-36. (14.00.00. №13).
10. Sarkisova L.V. The role of genetic markers in predicting preterm birth// Pharmaceutical negative results. -Journal of Pharmaceutical Negative Results Скопус.-Volume 13 Special issue 8. 2022.-P.714-722. (Scopus).
11. Саркисова Л.В. Профилактика преждевременных родов путём определения цитокинов// Новый день в медицине- Ташкент, 7(45)2022.-С.357-359 (14.00.00.№22).
12. Саркисова Л.В, Шарипова Н.М. Недостаток Витамина D- нерешенная проблема 21 века // Новый день в медицине. - Ташкент, 2023. - №4 (54).-С.289-294 (14.00.00.№22).
13. Саркисова Л.В. Состояние маточно-плацентарного и плодового кровотока при преждевременных родов. // Новый день в медицине - Ташкент, -5 (67) 2024. –С.361-366 (14.00.00.№22).

14. Саркисова Л.В. Диагностическая значимость иммунологических маркёров в прогнозировании и улучшении исходов преждевременных родов. // Новый день в медицине- Ташкент- 7(69), 2024.-С.306-311 (14.00.00.№22).

15. Sarkisova L.V. Diagnostic significance of genetic prediktors in predicting premature birth.- //American journal of medicine sciences 2024.- 14(9). -P.2372-2375.

16. Саркисова Л.В. Диагностическая значимость генетических предикторов в прогнозировании преждевременных родов.// Вестник врача, Самарканд, - №3 (115) 2024.- С. 87-90.

II бўлим (II часть; II part)

17. Саркисова Л.В. Концепсус преждевременных родов в 21 веке. //Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции. -2-3 декабря. -Бухара, 2015.-С.110-111

18. Саркисова Л. В, Каюмова Г.М. Перинатальный риск и исход преждевременных родов. // Проблемы медицины и биологии. -Кемерово-12-13 апреля. 2018.-С.169-174

19. Саркисова Л.В, Каюмова Г.М, Умидова Н.Н. Современные взгляды на проблему преждевременных родов. //Новый день в медицине. -№3(23). -Тошкент, 2018. июль-сентябрь.-С.183-185.

20. Саркисова Л.В. Современные взгляд на проблему преждевременных родов// “Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения”. Сборник тезисов. -Бухара, -28-29-мая. 2020-С. 80.

21. Саркисова Л.В. Полиморфизмы генов при преждевременных родах//Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования. Сборник научных трудов. -Бишкек, 2021 –С. 216-217.

22. Саркисова Л.В. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах на основании молекулярно генетических факторов.// Проблемы биологии и медицины. Международная научно-практическая конференция. Здоровье женщины здоровье нации.-Самарканд, 2021.- №1.1(126).-С.454-456.

23. Саркисова Л.В, Насретдинова Д.Э. Биохимические и гемодинамические параллели при преждевременных родах. //Сборник статей актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения.- Екатеринбург, 8-9 апреля. 2021.-С.105-109.

24. Саркисова Л.В, Насретдинова Д.Э. Прогнозирование и оптимизация преждевременных родов. //Сборник статей актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Екатеринбург 8-9 апреля. 2021.-С.109-113.

25. Саркисова Л.В, Шарипова Н.М. Влияние дефицита витамина Д и вагинальных инфекций на течение преждевременных родов//“Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения”. Сборник тезисов. -Бухара, 2021.-С. 72-73.

26. Sarkisova L.V, Nasretdinova D.E. Effect of vitamin D deficiency and vaginal infections on premature labor. Scientific collection «Interconf»// - № 7-8 October, 2021.-P.341-342.

27. Саркисова Л.В. Муддатидан олдинги туғруқларда биокимёвий ва гемодинамик текширишлар параллеллари. -25.05.2021.DGU 11921.-С.22

28. Sarkisova L.V. Interconnection of biochemical and hemodynamic indicators in premature labor// Web of scientist international scientific research journal. -Impact Factor:7.565, -Volume. 3.- issue 7.- july-2022.-P.34-42.

29. Sarkisova L.V. Causes of premature birth and fetters and warnings// Web of scientist: international scientific research journal. -Impact Factor:7.565, -Volume. 3. -issue 7.- july-2022. –P.43-49.

30. Саркисова Л.В, Негматуллаева М.Н, Иноятов. А.Ш. Диагностическая значимость иммунологических маркёров в прогнозировании и улучшении исходов преждевременных родов. -Ташкент.Методические рекомендации.-2022. – С.-18.

31. Саркисова Л.В. Муддатидан олдинги туғруқнинг генетик ва биокимёвий предикторлари. -11.01.2022. DGU 16524.-С.23.

32. Саркисова Л.В, Негматуллаева М.Н, Иноятов А.Ш. Диагностическая значимость биохимических маркёров в прогнозировании преждевременных родов. Методические рекомендации. -Ташкент, 2022. – С.1-19.

33. Саркисова Л.В, Негматуллаева М.Н, Иноятов А.Ш. Роль генетических маркёров в прогнозировании преждевременных родов. -Ташкент. Методические рекомендации. 2022.– С.-23.

34. Саркисова Л.В. Диагностическая значимость молекулярно-генетических факторов в прогнозировании преждевременных родов. //Научно-практическая конференция. Будущее акушерства гинекологии, репродуктологии, перинатальной медицины. -1-2мая 2023.-С.34-36.

35. Sarkisova L.V. Diagnostic Significance of Indicators of the Fetoplacental System in Preterm Birth// SCHOLASTIC. -Journal of Natural and Medical Education.- Volume. 2 Issue 5.- Year May- 2023.-P.253-256.

36. Саркисова Л.В. Современные предикторы преждевременных родов. Монография. -Бухара, 2023.-С.1-143.

37. Саркисова Л.В. Современные предикторы преждевременных родов.// Монография. -Бухара, 2023.-С.1-143.

38. Саркисова Л.В. Прогностическая значимость витамина Д при преждевременных родов. //Международно-практическая конференция Эндоскопическая хирургия в гинекологии и репродуктологии: Международный опыт и перспективы развития. -Ташкент, 23 мая 2024.-С.209-211.

39. Sarkisova L.V Karimova N, Hikmatova N, Shodiyev B, Kadyrbayeva M and Suleymanova G. BIO Web of Conferences 121/04011(2024) -Immunological predictors bin predicting premature birth. (Scopus).

40. Саркисова Л.В, Муддатидан олдинги туғруқларда акушерлик тактикасининг замонавий жихатлари // Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастур.- 11.01.2024. DGU 34302.-С.21.

