

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШАДМАНОВА ДИЛАФРУЗ САМАДОВНА

**ЭКТОПИК ХОМИЛАДОРЛИК РИВОЖЛАНИШИНИНГ
ИММУНОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ ВА РЕЦИДИВЛАР
ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Шадманова Дилафруз Самадовна

Эктопик хомиладорлик ривожланишининг
иммуногинетик аспектлари ва рецидивлар
профилактикасини такомиллаштириш..... 3

Шадманова Дилафруз Самадовна

Иммуногенетические аспекты развития эктопической
беременности и усовершенствование
профилактики рецидивов..... 35

Shadmanova Dilafruz Samadovna

Immunogenetic aspects of the development of ectopic
pregnancy and improving the prevention of recurrences..... 62

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 70

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШАДМАНОВА ДИЛАФРУЗ САМАДОВНА

**ЭКТОПИК ХОМИЛАДОРЛИК РИВОЖЛАНИШИНИНГ
ИММУНОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ ВА РЕЦИДИВЛАР
ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2958 рақам билан рўйхатга олинган

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Шамсутдинова Максуда Ильясовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Мухамедов Рустам Султанович**
биология фанлари доктори, профессор

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

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

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда аёлларнинг репродуктив саломатлигини бузилишига олиб келадиган омиллардан бири ва дунёнинг кўплаб мамлакатларида кўпайиш тенденциясига эга бўлган эктопик ҳомиладорлик алоҳида ўрин тутмоқда. Касаллик оғир асоратлар ва ўлим билан боғлиқ патологиялардан бири бўлиб, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши, ногиронликка сабаб бўлиши билан соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири ҳисобланади. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «...эктопик ҳомиладорлик ҳомиладорликнинг умумий сонига нисбатан 1,2-1,4% ва туғилишга нисбатан 0,8-2,4% ни ташкил қилмоқда ва 29 ёшдан 39 ёшгача бўлган аёллар орасида кўп учрамоқда»¹. Аёлларда эктопик ҳомиладорлик оғир оқибатларга олиб келиши, патогенезнинг мураккаблиги, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари, ўз навбатида, ушбу ҳолатни эрта клиник-иммунонологик ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида аёллар касалликлари, жумладан аёллардаги эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш, прогнозлаш ва олиб боришни оптималлаштириш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада гинекологик касалликларда иммун тизим фаолияти ўзгаришини аниқлаш, эктопик ҳомиладорлик ҳолати келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, эктопик ҳомиладорликни такрорий эпизодларини олдини олиш масалаларига бағишланган тадқиқотлар, ҳомиладорларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги ва сифатини оширишнинг самарали моделларини яратиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда операциядан кейинги битишмалар пайдо бўлишини олдини олиш, жарроҳликдан кейин репродуктив фаолиятни тиклашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан аёллар саломатлигини муҳофаза қилиш, касалликларини олдини олиш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги

¹ Al Naimi, A., et al., Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reprod biol endocrinol*, 2021. 19(1): p. 79.

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

босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, аёлларда акушерлик ва гинекологик касалликларни барвақт аниқлаш, касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиётстратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Оналар касалланиши ва ўлимини олдини олиш чора–тадбирлари эрта ҳомиладорлик давридаги асоратларни профилактикаси ва преклиник диагностика қилишдир. Ҳозирги вақтда ҳомиладорликни бошқаришнинг энг мақбул усулини танлаш акушерлик хавфи даражасини ҳисобга олмасдан мумкин эмаслигига шубҳа йўқ. Бироқ, ҳомиладорлик акушерлик асоратлари билан кечиши мумкин бўлган аёллар гуруҳини аниқлашнинг услубий ёндашувлари етарли даражада ишлаб чиқилмаган ва амалда асосан клиник ва анамнестик маълумотларни мунтазам таҳлил қилиш билан чекланган, бу эса кўпчилик учун профилактика чораларини кўришга мажбур бўлган шифокорларни чалғитади.

Эктопик ҳомиладорликнинг клиник кўринишлари унинг ривожланишининг стационаргача бўлган даврида кам симптомлар билан тавсифланади, аксарият ҳолларда ҳеч қандай кўринишнинг йўқлиги ва кейинги ҳайзнинг атипик курси билан чегараланади. Клиник белгиларга асосланган прогрессив бачадон найи ҳомиладорликнинг аниқ ташхиси ҳозирги вақтда беморларнинг 69-70 фоизида ўрнатилади [Бурова Н.А. 2021]. Барча беморлар учун энг қулай ва информацион диагностика чораси - бу ультратовушсиз эктопик ҳомиладорликнинг сифатли ташхиси; диагностик қиймат 30% ни ташкил қилади, чунки ХГ синтези малигн неоплазмалар томонидан амалга оширилиши мумкин, қон таъминотига боглиқ ва 2 ҳафталик бачадон ва эктопик ҳомиладорлик даврида ХГ контцентратцияси ва динамикаси фарқ қилмайди [Макухина Т.Б., Макухина В.В. 2019].

Сўнгги йилларда жаҳон адабиётида турли хужайраларнинг бўлиниши ва дифференциациясини рағбатлантирадиган ёки ингибирлайдиган биологик фаол бирикмалар бўлган ўсиш омилларига катта эътибор берилмоқда [Mullany, k., et al., 2023]. Эндометрийдаги ангиогенез бўйича ишларнинг аксарияти ҳайз кўриш циклида бевосита иштирок этадиган VEGF га қаратилган. Умуман олганда, ангиогенез жараёни тизимнинг мувофиқлаштирилган иши билан кузатилади ва бошқарилади. Ўсиш омиллари эктопик ҳомиладорлик бўлган аёлларда VEGF даражасини проспектив ва ретроспектив тадқиқотлар ўсишини кўрсатди. Даниел ва бошқалар 200 пг / мл чегара даражасини VEGF ЭХ ни 60% сезувчанлик, 90% ўзига хослик ва 86% ижобий башорат қилиш қиймати билан ташхислаш мумкин деб таъкидлашади [Zhang, X. and C. Wang, 2021]. TNF-альфа ген полиморфизмининг эктопик ҳомиладорлик ривожланишидаги аҳамияти ва уларнинг функционал ўзаро боғлиқлиги, юқори хавф гуруҳидаги аёлларда ташхис ва прогноз учун маркерлар сифатида деярли ўрганилмаган, бу муаммонинг долзарблигини ва зарурлигини белгилайди, ушбу йўналишдаги мақсадли тадқиқотлар амалга оширилмоқда [Demir, M.B. and S.D. Cam, 2023].

Эктопик ҳомиладорлик пайтида асоратларнинг юқори частотаси ва унинг такрорланиши, шунингдек уни камайтириш тенденциясининг йўқлигини ҳисобга олган ҳолда, бундай касалликларни бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиш учун эктопик ҳомиладорликнинг мумкин бўлган ривожланишининг белгиларини аниқлаш зарурати туғилади. Эктопик ҳомиладорликни ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари мунтазам такомиллаштирилишига қарамай, касаллик энг мураккаб ва долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1100158 -сонли «Замонавий ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш» (2022-2026 йй.) амалий лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади эктопик ҳомиладорлик ривожланишининг иммуногенетик жихатлари ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазафалари:

эктопик ҳомиладорлик (ЭХ) кузатилган аёлларда репродуктив ва соматик ҳолатнинг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

COL1A1 (rs1800012) ва TNF- α 308G/A генлари полиморфизми ва эктопик ҳомиладорлик ривожланиши билан ассоциатив боғлиқликни аниқлаш;

эктопик ҳомиладор аёлларда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар ҳамда ўсиш омили (VEGF -A) синтези миъдорини аниқлаш;

такрорий эктопик ҳомиладорлик хавфини камайтириш учун эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларни олиб бориш алгоритмини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019-2023 йилларда Республика шошилиш тиббий ёрдам марказининг Жиззах ва Сирдарё филиаллари назоратида бўлган 20 ёшдан 40 ёшгача эктопик ҳомиладорлик билан 124 нафар ва 50 нафар бачадон ҳомиладорлик билан аёллар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ҳомиладор аёллар вена қони ва қон зардоби иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, ультратовуш ташхислаш, магнит-резонанс ташхислаш, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёллар организмида тизимли яллиғланиши кучайиши сабабли яллиғланишга хос (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) цитокинлар миқдорининг кескин ортиши аниқланган;

илк бор кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёллар организмида яллиғланиши ва ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли VEGF-A миқдорининг ишонарли даражада ортиши исботланган;

илк бор кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларда бачадон ҳомиладорлиги бўлган аёлларга нисбатан яллиғланишига қарши IL-4 цитокин миқдори тизимли яллиғланиш жараёнининг кучайиши сабабли камайиши аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб аёлларда эктопик ҳомиладорлик ривожланишига *COL1A1 rs1800012* гени полиморфизмининг гомозигот TT генотиби ҳамда *TNF α -308G/A* гени полиморфизмининг гетерозигот GA генотиби кўпроқ даражада тарқалганлиги сабаб бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор эктопик ҳомиладор аёллар қон зардобида яллиғланишга хос (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) ва қарши (IL-4) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланган;

илк бор аёлларда эктопик ҳомиладорнинг барча кўринишларида шаклларида қон-томир эндотелияси ўсиш омили (VEGF-A) миқдорини аниқлаш исботланган;

эктопик ҳомиладор аёлларда *COL1A1 rs1800012* гени *TNF α -308G/A* гени полиморфизмлари учраши даражасини аниқлаш асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган болалар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар

ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эктопик ҳомиладорлик ривожланишининг иммуногенетик жихатлари ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш кичик чанок аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёллар организмида тизимли яллиғланиши кучайиши сабабли яллиғланишга хос (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) цитокинлар миқдорининг кескин ортиши ва яллиғланишига қарши IL-4 цитокин миқдорининг камайиши аниқланганлиги, ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли VEGF-A миқдорининг ишонарли даражада ортиши исботланганлиги, ўзбек миллатига мансуб аёлларда эктопик ҳомиладорлик ривожланишига *COL1A1 rs1800012* гени полиморфизмининг гомозигот TT генотиби ҳамда *TNF α -308G/A* гени полиморфизмининг гетерозигот GA генотиби кўпроқ даражада тарқалганлиги сабаб бўлиши исботланганлиги касаллик патогенезининг янги жихатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эктопик ҳомиладор аёллар қон зардобида яллиғланишга хос (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) ва қарши (IL-4) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланганлиги, қон-томир эндотелияси ўсиш омили (VEGF-A) миқдорини аниқлаш исботланганлиги ва *COL1A1 rs1800012* гени *TNF α -308G/A* гени полиморфизмлари учраши даражасини аниқлаш асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Эктопик ҳомиладорлик ривожланишининг иммуногенетик жихатлари ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор кичик чанок аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёллар организмида тизимли яллиғланиши кучайиши сабабли яллиғланишга хос (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) цитокинлар миқдорининг кескин ортиши аниқланганлиги бўйича «Эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2023-йил 25-январдаги 01-00606-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах вилояти филиали бўйича 16.10.2023 йилдаги 74-сонли, Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Сирдарё вилояти филиали бўйича 20.10.2023 йилдаги 68-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини

камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, реабилитация муддатини қисқартиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иктисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика шошилич тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах ва Сирдарё вилоятлари филиаллари амалий фаолиятларига жорий этилиши эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усулини қўллаш клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш ва даволаш тактикасини тўғри танлаш ҳисобига стационарда даволаниш муддатини 3 кунга қисқаришига асосланган. *Хулоса*: кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларда тизимли яллиғланиши кучайиши сабабли яллиғланишга хос цитокинлар миқдорининг кескин ортиши асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёллар организмида яллиғланиши ва ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли VEGF-A миқдорининг ишонарли даражада ортиши исботланганлиги бўйича «Эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2023-йил 25-январдаги 01-00606-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика шошилич тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах вилояти филиали бўйича 16.10.2023 йилдаги 74-сонли, Республика шошилич тез тиббий ёрдам илмий марказининг Сирдарё вилояти филиали бўйича 20.10.2023 йилдаги 68-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, реабилитация муддатини қисқартиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иктисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика шошилич тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах ва Сирдарё вилоятлари филиаллари амалий фаолиятларига жорий этилиши эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усулини қўллаш клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш ва даволаш тактикасини тўғри танлаш ҳисобига стационарда даволаниш муддатини 3 кунга қисқаришига асосланган. *Хулоса*: кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларда яллиғланиши ва ангиоген жараёнининг кучайиши сабабли қон-томир эндотелияси ўсиш омили миқдорининг ортиши асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларда бачадон ҳомиладорлиги бўлган аёлларга нисбатан яллиғланишига қарши IL-4 цитокин миқдори тизимли яллиғланиш жараёнининг кучайиши сабабли

камайиши аниқланганлиги бўйича «Эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2023-йил 25-январдаги 01-00606-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах вилояти филиали бўйича 16.10.2023 йилдаги 74-сонли, Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Сирдарё вилояти филиали бўйича 20.10.2023 йилдаги 68-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, реабилитация муддатини қисқартиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах ва Сирдарё вилоятлари филиаллари амалий фаолиятларига жорий этилиши эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усулини қўллаш клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш ва даволаш тактикасини тўғри танлаш ҳисобига стационарда даволаниш муддатини 3 кунга қисқаришига асосланган. *Хулоса*: кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларда бачадон ҳомиладорлиги бўлган аёлларга нисбатан яллиғланишига қарши цитокин миқдори камайиши асосланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор ўзбек миллатига мансуб аёлларда эктопик ҳомиладорлик ривожланишига *COL1A1 rs1800012* гени полиморфизмининг гомозигот ТТ генотиби ҳамда *TNF α -308G/A* гени полиморфизмининг гетерозигот GA генотиби кўпроқ даражада тарқалганлиги сабаб бўлиши исботланганлиги бўйича «Эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси илмий кенгашининг 2023-йил 25-январдаги 01-00606-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Жиззах вилояти филиали бўйича 16.10.2023 йилдаги 74-сонли, Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий марказининг Сирдарё вилояти филиали бўйича 20.10.2023 йилдаги 68-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, реабилитация муддатини қисқартиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика шошинч тез тиббий ёрдам илмий

марказининг Жиззах ва Сирдарё вилоятлари филиаллари амалий фаолиятларига жорий этилиши эктопик ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва рецидивлар профилактикасини такомиллаштириш усулини қўллаш клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш ва даволаш тактикасини тўғри танлаш ҳисобига стационарда даволаниш муддатини 3 кунга қисқаришига асосланган. *Хулоса:* ўзбек миллатига мансуб аёлларда эктопик ҳомиладорлик ривожланиши *COL1A1 rs1800012* гени ва *TNF α -308G/A* гени полиморфизмлари аллел ва генотиплари билан боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 7 та, жумладан 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида бажарилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган илмий ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Эктопик ҳомиладорлик ҳақида замонавий тасаввурлар** (адабиётлар шарҳи)» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган, ЭХнинг келиб чиқиш сабаблари ва патогенези, ташхислашнинг иммуногенетик жиҳатлари, даволаш, ЭХнинг келиб чиқишида ҳужайралараро ўзаро таъсир омилларининг роли ҳақида замонавий тасаввурлар ёритилган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида Жиззах ва Сирдарё филиалларининг Республика шошилич тиббий ёрдам маркази негизида шошилич гинекология бўлимларида ўтказилган клиник, лаборатор ва функционал тадқиқот усуллари ўтказиш техникаси батафсил тавсифланган ҳолда текширилган аёлларнинг умумий тавсифи бўйича маълумотлар келтирилган. 20 ёшдан 40 ёшгача бўлган 124 нафар аёл текширилди, ўртача $25,72 \pm 3.8$ ёшни ташкил этди. Эктопик ҳомиладорликнинг энг кўп учраши 31 ёшдан 35 ёшгача бўлган ёшда

кузатилади. Гестация муддати 3 ҳафтадан 6 ҳафтагача бўлган. Текширилган аёлларнинг 62,9% (78) бирламчи ва 37,09% (46) такрорий ЭХ билан касалланган. Ушбу тадқиқот 2019 йилдан 2023 йилгача РШТЎИМ Жиззах филиали оператив гинекология бўлимида ўтказилган бўлиб, унда бачадон найларида эктопик ҳомиладорлик ташхиси билан 124 нафар аёл касалхонага ётқизилган. Текширилган аёлларнинг ёши 20 дан 40 ёшгача бўлган. Гестация муддати 3 ҳафтадан 6 ҳафтагача бўлган. Назорат гуруҳини худди шу муддатларда, аммо бачадон ҳомиладорлиги бўлган 50 нафар аёл ташкил этди.

Текширилган аёллар ҳайз кўришнинг кечикиши (85%), қорин пастида оғриқ (72%), жинсий йўллардан қонли ажралма (85%) шикоятлари билан муружаат қилишди. Аёлларда ҳайз кўришнинг кечикиши бўйича ҳомиладорлик муддати 5-7 ҳафтани ташкил этди. Барча беморларга тос аъзоларининг ультратовуш текшируви ўказилди, қонда β -ХГ даражаси аниқланди ва тос аъзоларининг МРТ текшируви ўтказилди. Текширилган аёллар 19 ёшдан 37 ёшгача бўлган. Биринчи босқичда ультратовуш текшируви маълумотларига кўра ЭХ ташхиси қўйилган ҳомиладорликка ижобий биокимёвий тестга эга бўлган аёлларнинг 15,3% (n=19) ЭХнинг МР (магнит-резонанс) -симптомларини текшириш мақсадида магнит-резонанс текширувларини (МРТ) ўтказилди. Иккинчи босқичда 24,19% (30) аёлларда ҳомиладорлик учун ижобий биокимёвий тест ва ҳайз кўришнинг турли муддатларида ноинформатив УТТ маълумотлари бўлган, тадқиқотнинг 1-босқичида ажратилган ЭХ- МРТнинг информатив қийматини аниқлаш мақсадида МРТ ўтказилди.

Дастлаб биз ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, ҳомиладорликнинг 4 ҳафтасидан 6 –7 ҳафтагача бўлган ҳайз кўриш кечикиш муддатларида адабиёт маълумотларига кўра энг аҳамиятли бўлган эктопик ҳомила тухуми ва найсимон ҳалқани ультратовуш белгиларига мос келадиган МРТларни ўргандик. Барча аёллар ҳайз кўришнинг кечикишидан шикоят қилишди, қорин пастидаги оғриқлар - 80%, жинсий йўллардан қонли ажралмалар - уларнинг 30%. Шифохонага ётқизилган куни ҳомиладорликнинг ҳайз кўриш муддати 6,9 ҳафтани ташкил этди. $\pm 0,75$ кун ва уларнинг барчасида ҳайз кўриш кечикишининг 6-9 ҳафталик интервалига тўғри келди. Аёлларнинг ўртача ёши $34,8 \pm 2,3$ ёшни ташкил этди. Аъзоларнинг интраоперацион кўриги бачадон ва ортиқларнинг ўлчамлари, уларнинг структуравий хусусиятлари, найсимон ҳосиланинг мавжудлиги, унинг тавсифи ва ўлчамлари, битишма жараёнининг мавжудлиги ва ифодаланганлик даражаси, гемоперитонеумнинг ҳажмини баҳолашни ўз ичига олган. Олиб ташланган бачадон найини макроскопик текшируви ўтказилди.

Олиб ташланган бачадон найининг морфологик текшируви органометрияни (бачадон найининг узунлиги, қалинлиги, ўлчамлари, жойлашуви ва ҳомила ўрнининг яхлитлигини ўлчаш), макроскопик ва гистологик текширувларни ўз ичига олган.

Макроскопик текширув, шунингдек, гистологик текширув учун препаратлар тайёрлаш РШТЎИМ Жиззах филиалининг патоморфологик

лабораториясида амалга оширилди. Макроскопик текширувда бачадон найининг ранги, бутунлиги, ўлчамлари баҳоланди, бачадон найини узунасига тайёрланди ва унинг таркиби баҳоланди: ҳомила тухуми, қон лахталари мавжудлиги. Текширилаётган аёлларнинг қонидаги β -суббирлик ХГ даражасини ўрганиш "Gonadotropin IFA-XG" ("AlkorBio" АЖ) реагентларидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил усули билан амалга оширилди. Ушбу гуруҳлардаги аёллар ҳомиладорлик муддати бўйича фарқ қилганлиги сабабли, биз қон зардобидаги β -ХГ миқдорий даражасининг барча қийматларини оналик нормал ҳомиладорлигига нисбатан таққосланадиган муддатларда ҳисоблаб чиқдик.

Иммунологик тадқиқотлар Иммунология ва инсон геномикаси институтининг иммунорегуляция лабораториясида ўтказилди. Қон зардобидаги IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α и VEGF-A концентрациялари "ВЕКТОР-БЕСТ" АЖ (Россия, Новосибирск) тест-тизимларидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил усули билан аниқланди. Натижаларни миқдорий баҳолаш калибрлаш эгри чизиғини қуриш усули ёки стандарт антиген учун оптик зичликнинг концентрацияга боғлиқлигини акс эттирувчи ва ўрганилаётган намуналарни у билан солиштириш имконини берувчи "Microplatemanager" тижорат компьютер дастуридан фойдаланган ҳолда ўтказилди. Аниқлаш илова қилинган йўриқномага мувофиқ амалга оширилди.

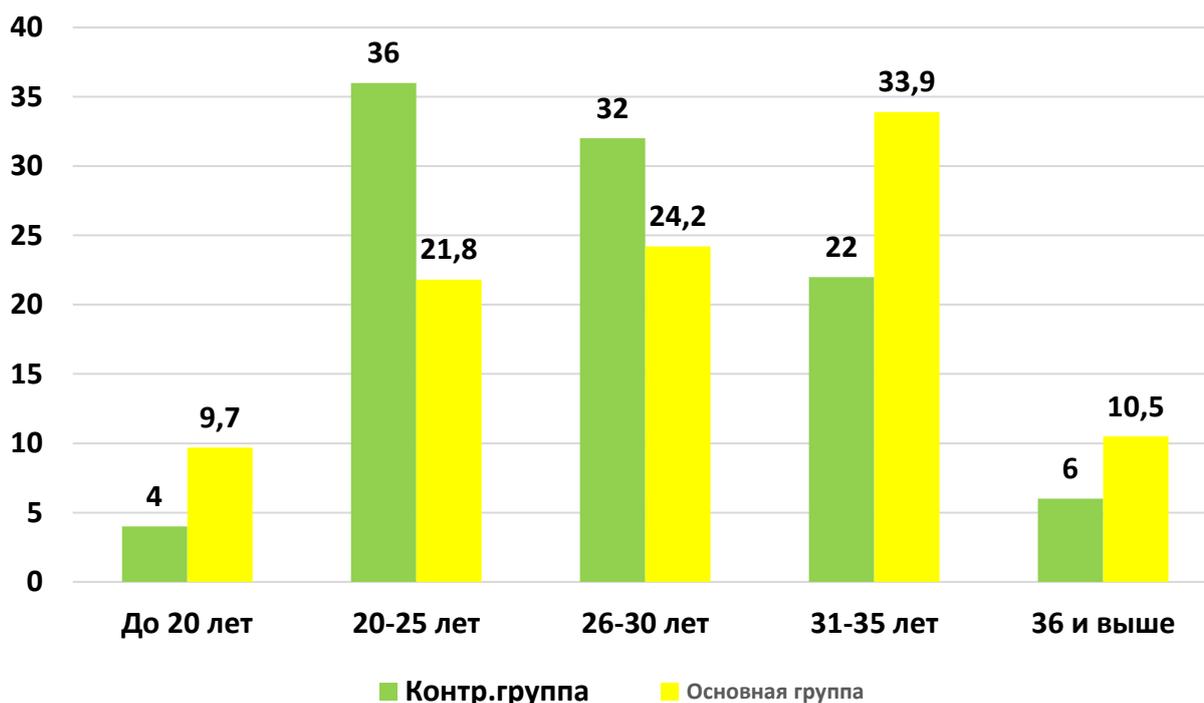
Ўзбек популяциясида COL1A1 (rs1800012) ва TNF- α (-308 G/A) генлари полиморфизми ҳамда ушбу полиморфизмларнинг эктопик ҳомиладорлик ривожланиши билан боғлиқлиги ўрганилди. Тадқиқотлар COL1a1 гени rs1800012 ва TNF- α 308G/A генотиплари полиморфизмининг бачадондан ташқари ҳомиладорлик билан боғлиқлигини ўрганиш мақсадида ўтказилди. ДНКни ажратиш учун материал сифатида тирсак венасидан 3-5 мл ҳажмдаги веноз қон (қон олиш учун Beckton-Dickinson вакутайнерлари ишлатилган) EDTA 15% трикалийли антикоагулянт/консервант (Ethendianin-tetraacetic acid) билан ишлатилган. Геном ДНКсини олиш учун қон хужайралари лизисининг икки босқичли усули қўлланилди. RCLB (Red cells lysis Buffer - эритроцитлар лизисли буфер) буфериди 1500 айл/мин тезликда бутун қон ҳажмини икки марта центрифугалаш йўли билан 15-20 дақиқа давомида эритроцитларни лизислаш амалга оширилди. Лейкоцитлар масса лизатларини кейинги тозалаш С. Миллер ва ҳаммуаллифлар бўйича спирт-туз билан ишлов бериш усулига асосланган. (1988) Стенфорд университети лабораторияси томонидан таклиф қилинган модификацияда. TNF α (308 G/A) генининг полиморф қисмларини генотиплаш полимераза занжир реакцияси (ПЦР) усули билан аллел-специфик праймерлар (НПФ "Litex," Москва) ва реакция маҳсулотларини агароз гелда электрофорез детекцияси билан ўтказилди, кўрсатилган SNP аввал тасдиқланган ва минор аллел частотаси 1% ва ундан юқори. Периферик қонда COL1A1 генининг молекуляр-генетик текшируви полимераза занжир реакцияси (ПЦР) усули билан ўтказилди. Тақдим этилган ишда 1-типдаги коллагеннинг G2046T полиморфизми

(полиморфизмнинг халқаро коди - rs1800012), биринчи интрон соҳасида COL1A1 генининг Sp1 транскрипция омили учун геннинг копировка қилмайдиган соҳасида гуанин нуклеотидининг тиминга нуқтали алмаштирилиши ўрганилди.

Амплификация маҳсулотларини идентификация қилиш ва уларни узунлик маркерига нисбатан тақсимлаш 15 дақиқа давомида электрофорездан кейин ультрабинафша нурда (310 нм) ёки 10% PAAG 29:1 да 300 В кучланишда (иккала ҳолатда ҳам югуриш масофаси 3-4 см) ва этидий бромид билан бўялган ҳолда амалга оширилди. Узунлик маркери сифатида pUC19 плазмидасини Msp1 рестриктаза билан қайнатишдан фойдаланилди.

Олинган натижаларни баҳолаш ва маълумотларга статистик ишлов бериш учун ушбу ишда Microsoft Excel, SISA9.17® ва SISA, Arlequin статистик дастурлар пакетидан фойдаланилди.

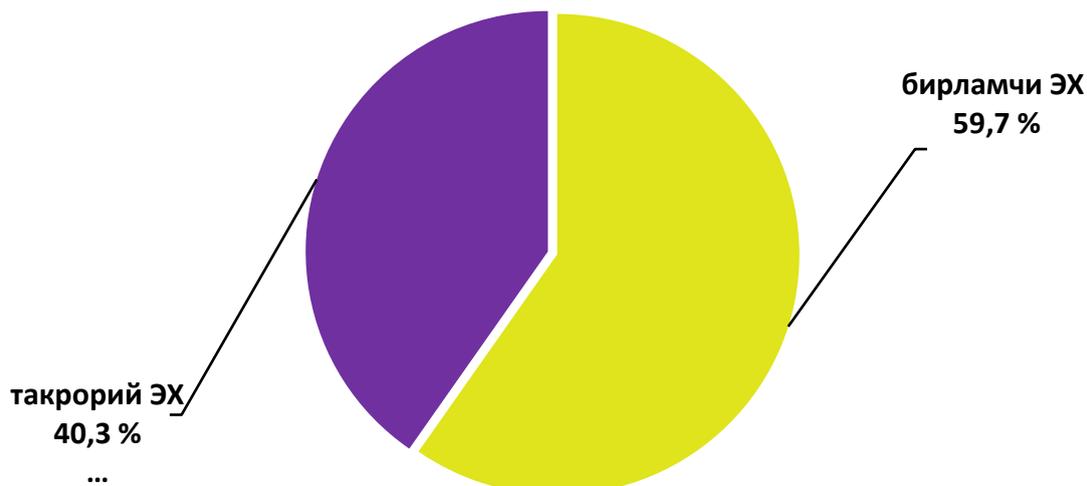
Диссертациянинг «**Эктопик ҳомиладорлиги бўлган аёлларнинг клиник-диагностик тавсифи**» деб номланган учинчи бобида текширилган аёлларнинг клиник тавсифига оид маълумотлар келтирилган.



1-расм. Текширилган аёлларнинг ёш анамнези.

Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида репродуктив ёшдаги аёллар ўлимининг энг кўп учрайдиган сабаби эктопик ҳомиладорликдир. Биз ЭХ билан 124 нафар ва бачадонидаги ҳомиладорлик билан 50 нафар аёлларни текширдик. Текширилган аёлларнинг анамнестик маълумотлари шуни кўрсатдики, ёш оралиғи 20 дан 40 ёшгача бўлган. Батафсилроқ таҳлил шуни кўрсатдики, 20 ёшгача бўлган 12 нафар (9,7%) ва 38 ёшгача бўлган 3 нафар (2,4%) аёллар ЭХ билан касалланган (1-расм).

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ЭХ аёллар асосан 26-35 ёш оралиғида бўлган. Эҳтимол, бу ушбу ёшдаги аёлларда турли яллиғланиш касалликлари кўпроқ учраши, юқумли омиллар кўпроқ учраши, шунингдек, ёрдамчи технологиялардан фойдаланишга қарор қилиш ва бошқалар билан боғлиқ. Текширилган аёлларнинг клиник маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, текширилган аёлларнинг 74 тасида бирламчи эктопик ҳомиладорлик, 46 тасида эса такрорий ҳомиладорлик бўлган (2-расм).



2-расм. Текширилган аёлларда эктопик ҳомиладорлик ривожланишининг частотаси

Шуни таъкидлаш керакки, бирламчи ЭХ билан оғриган аёлларнинг 79,48% (62) анамнезида 1 ва ундан ортиқ ҳомиладорлик бўлган, 13 аёл (16,7%) ҳомиладор бўлмаган, 18 аёл (23,07%) туғмаган. Барча текширилган аёллар орасида анамнезида эктопик ҳомиладорлик 18 нафар аёлда (14,51%) қайд этилган. Ўтмишда текширилган аёлларнинг 9 тасига (7,2%) 10 йил давом этган бепуштлиқ ташхиси қўйилган.

Аёллардаги яллиғланиш касалликлари барча жинсий касалликлар орасида катта улушни эгаллайди. Аёллар жинсий аъзоларининг яллиғланиш касалликлари (ЖАЯК) механик, термик, кимёвий шикастланишлар, бактериал зарарланиш натижасида пайдо бўлади. ЭХ аёлларнинг анамнестик маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, вульвит 12,09% ҳолларда учрайди (1-жадвал). Вульвитларда ташқи жинсий органларга таъсир қилинади. Бу вульванинг яллиғланиш жараёни билан боғлиқ бўлган аёллар ташқи жинсий аъзоларининг кенг тарқалган касалликларидан биридир. Касалликнинг асосий белгилари қичишиш, ачишиш, кўп миқдорда ажралма ажралиши, жинсий лабларнинг шишиши, сийдик чиқариш жараёни ва жинсий алоқа пайтида ноқулайлик. Ушбу касаллик маҳаллий гигиенияга тўлиқ

риоя қилмаслик, ташқи жинсий аъзолар жароҳатлари, жинсий ёки экстрагенитал касалликлар, шунингдек, эндокрин тизимнинг бузилиши натижасида пайдо бўлиши мумкин. Касаллик ўткир ёки сурункали бўлиши мумкин.

Жумладан, текширилган аёлларда вульвовагинит 34,67% да учрайди. Вульвовагинит турли сабаб ва кўринишларга эга бўлиши мумкин, лекин унинг асосий симптомлари қичишиш, ачишиш, қичишиш ва қиндан ажралмаларни ўз ичига олади.

1-жадвал.

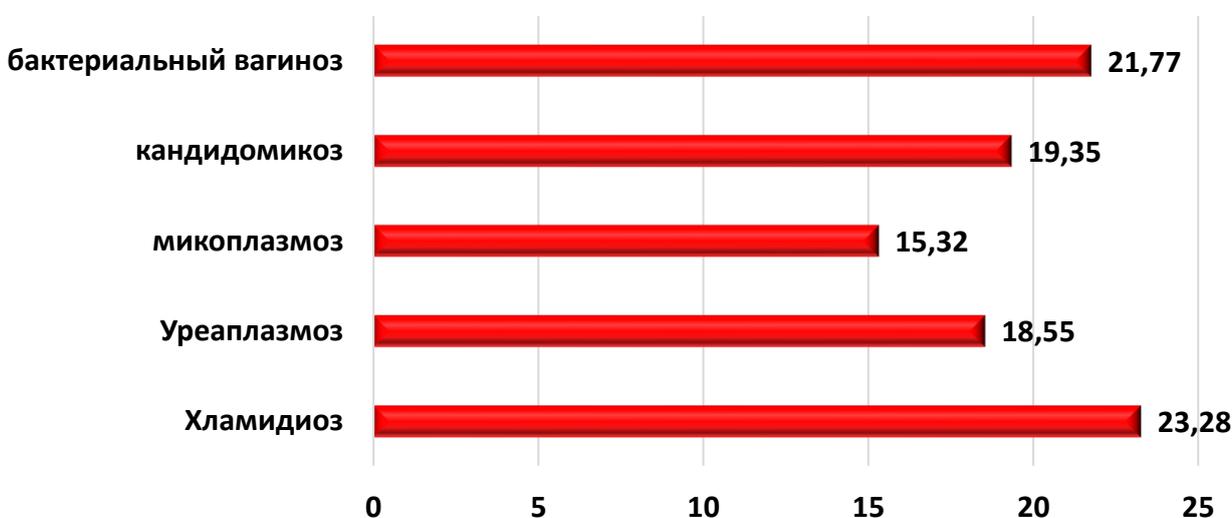
Эктопик хомиладор аёлларда яллиғланиш касалликлари

Касаллик	Асосий гуруҳ, n=124	Назорат гуруҳ, n=50
Вульвит	15/12,09%	3/6%
Вульвовагинит	43/34,67%	4/8%
Кольпит/вулвит	47/37,9%	6/12%
Цервицит	78/62,9%	3/6%
Эндометрит	82/66,13%	2/4%
Сальпингит	85/68,54%	5/10%
Оофарит	38/30,64%	2/4%

Жумладан, текширилган аёлларда вульвовагинит 34,67% да учрайди. Вульвовагинит турли сабаб ва кўринишларга эга бўлиши мумкин, лекин унинг асосий симптомлари қичишиш, ачишиш, қичишиш ва қиндан ажралмаларни ўз ичига олади. Сурункали вульвовагинит узоқ давом этади ва вақти-вақти билан зўрайиб бориши мумкин. Вульвовагинитнинг турли сабаблари бўлиши мумкин, шу жумладан инфекция агентлар (бактериялар, вируслар, замбуруғлар), аллергия реакциялар, кимёвий қўзғатувчилар ва ҳатто гормонал ўзгаришлар. Яллиғланиш касалликлари орасида цервицит (62,9%), эндометрит (66,13%) ва сальпингит (68,54%) энг кўп учради. Сальпингитда бачадон найлари зарарланган жойда бўлади. Эндометритни даволамаслик натижасида пайдо бўлади. Битишмалар пайдо бўлишига олиб келиши мумкин, бачадондан ташқари хомиладорлик ва бепуштлик ривожланиши учун хавф омили ҳисобланади. Бу касалликларнинг аксариятининг асосида ҳар хил инфекциялар ётади. Текширилган аёлларнинг анамнези таҳлили шуни кўрсатдики, аксарият яллиғланиш касалликлари асосида жинсий йўл билан юқадиган инфекция ётади. 3-расм маълумотларига кўра текширилган аёлларнинг 21,77 фоизида бактериал вагиноз, 23,28 фоизида эса хламидиоз бўлган. Бу инфекция шахсий гигиена қоидаларини бузиш, индивидуал воситалардан биргаликда фойдаланиш (сочиқ, ички кийим), қинга киритилган зарарланган ёт жисмлардан, масалан, жинсий йўл орқали пуркаш учун учликлардан фойдаланиш, тиббий муолажаларни ўтказиш қоидалари ва технологияларини бузиш (ичга ўрнатиш) натижасида

юқиши мумкин. иммунитетнинг пасайиши - туғиш, аборт, бошқа операциялар, ҳайз пайтидаги жинсий алоқа натижасида юзага келган жароҳатлар. Бинобарин, бактериял инфекциянинг мавжудлиги ҳам эктопик ҳомиладорлик ривожланишининг хавф омилidir.

Асосий гуруҳ беморларида стационарга мурожаат қилиш пайтида ҳақиқий ҳомиладорликнинг кечиши таҳлили шуни кўрсатдики, ҳар ўнинчи аёлда жорий ҳайз циклининг бузилиши кузатилган. Ушбу ҳолатнинг сабаби аёллар орал контрацептивларни қабул қилиш схемасининг бузилиши, шунингдек, олдинги ҳайз циклида амалга оширилган инструментал аралашувлар, шунингдек, эндометриозни даволашда қўлланилган Диферелин препаратини қабул қилишни бекор қилиш билан изоҳланди.

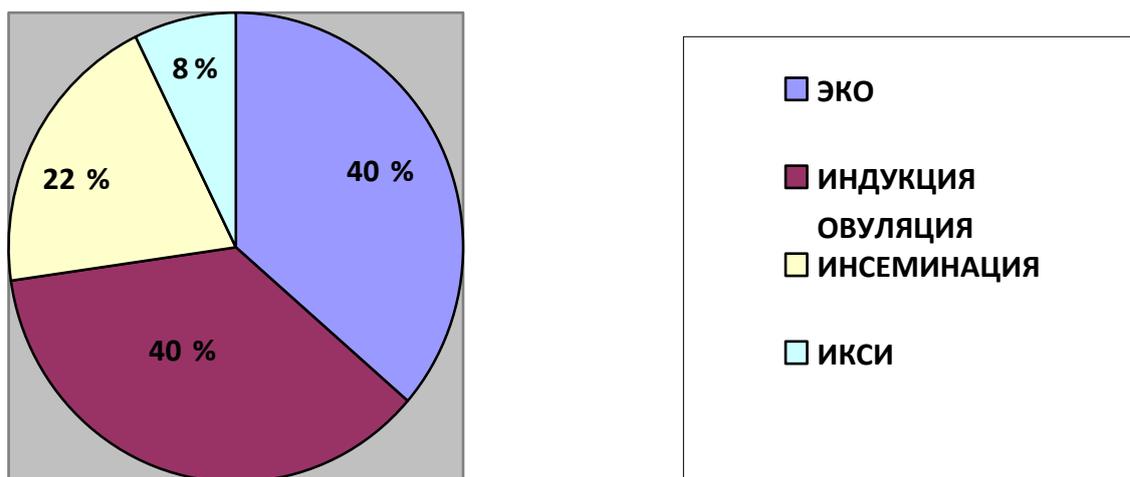


3-расм. Жинсий йўл билан юқадиган патоген бактериялар.

ЭХ билан оғриган аёлларда яллиғланиш касалликларининг белгилари қуйидагилар эди: 25% аёлларда - характерли бўлмаган ажралмалар. Кўпинча ЭХ да ранг, ҳид, консистенция бўйича меъёрдан четга чиқиш кузатилади; Оғриқ 100% аёлларда ЭХ белгилари билан бирга келади. Бунда оғриқ ҳар хил характерга эга бўлади. Оғриқнинг жойлашуви кўзғатувчининг жойлашуви билан мос келиши мумкин. Лекин касалликнинг манзараси хира бўлиши мумкин. Ҳар қандай ҳолатда ҳам оғриқ синдроми, шу жумладан кучсиз оғриқлар қўшимча ташхислашни талаб қиладиган "қўнғирок" ҳисобланади.

Текширилган аёлларнинг 68,54% жинсий алоқа пайтида ўзини ноқулай ҳис қилган. Аёлларни шилимшиқнинг қуруқлиги, оғриқ, қонли ажралмалар безовта қиларди, шунинг учун улар уз вақтида шифокорга мурожаат қилишлари керак эди.

Ушбу ҳомиладорлик бўйича анамнестик маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, 18та аёлларда эса ҳомиладорлик ЭКУ усули билан содир бўлган. Аёлларга овуляция индукцияси-8та, 12- аёлларга инсеминация ўтказилди. Ҳомиладорлик ИКСИ усули билан 14та аёлда содир бўлган.



4-расм - Турли усулларда ҳомиладорликнинг содир бўлиш частотаси.

4-расмда ушбу гуруҳдаги аёлларда ВРТнинг турли усуллари билан ҳомиладорликнинг пайдо бўлиш частотаси кўрсатилган.

4-расмдан кўришиб турибдики, 2-гуруҳ аёлларида ЭҲ энг кўп овуляция ва ЭКУ индукциясидан кейин содир бўлган, камроқ улушни инсеминация ва ИКСИ ташкил этган ($\chi^2=12,5$; $p=0,0004$).

Беморлар стационарга турли даражадаги оғирликда ётқизилган. 18,3% аёлларда оғир ва ўртача оғирликдаги ҳолат аниқланган. Беморлар ҳолатининг оғирлиги тахмин қилинаётган ҳомиладорлик муддати билан тўғридан-тўғри корреляцияланди: ўртача ва оғир даражадаги ҳолат ҳомиладорликнинг 6 ҳафтасидан ортиқ муддатида олдинги даврга нисбатан кўпроқ кузатилди ($p=0,88$; $p=0,023$).

Аёлларнинг 38,7% (48) ҳолсизлик ва бош айланишидан шикоят қилган. 12,9% аёллар (16 та) касалхонага ётқизилганда ҳушини йўқотиш эпизодларини қайд этишган.

Шундай қилиб, касалхонага ётқизилган беморларнинг кўпчилигида аниқланган шикоятлар ва аломатлар таҳлили ҳайз кўришнинг кечикиши, қорин пастидаги оғриқлар ва жинсий йўллардан қонли ажралмалар билан тавсифланган, барча аёлларнинг 10% эса ЭҲ учун хос бўлган типик шикоятларни билдирмаган. Аёлларда намоён бўладиган клиник симптомлар ҳайз кўришнинг кечикиш муддатига боғлиқ бўлди. Ҳомиладорликнинг 6-8 ҳафтасига тўғри келадиган ҳайз кўришнинг кечикиши бўлган беморларда ҳушдан кетиш даражасигача бўлган оғир ҳолат кузатилган. Уларнинг учдан бир қисмида ташхис фақат операция столида аниқланган.

Бачадон найи ҳомиладорлик тасдиқланган 124 нафар беморнинг барчасига юқори частотали трансвагинал ва трансабдоминал эхография ўтказилди. Тадқиқот "Sono-Scaps" аппаратида 3,5 МГц частотали конвекс

трансабдоминал датчик ва 5 МГц частотали трансвагинал датчик ёрдамида ўтказилди.

Эктопик ҳомиладорликка шубҳа қилинганда ультратовуш текширувининг умумий тамойиллари қуйидагиларни ўз ичига олади: кичик муддатли бачадон ҳомиладорлигининг бевосита ва билвосита белгиларини аниқлаш. Бачадон ва бачадон ортиғи соҳасида "шубҳали" ўсмаларни аниқлаш ва талқин қилиш. Кичик чаноқ чуқурчаларида майда нуқтали тузилишга эга бўлган "эркин" суюқликнинг мавжудлиги.

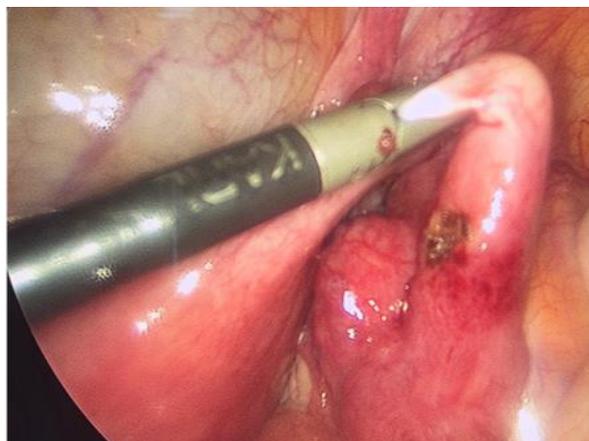
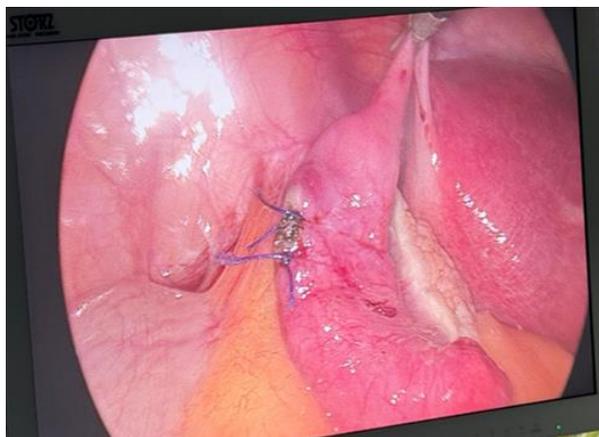
Анамнестик маълумотлар ва клиник симптоматика таҳлили найсимон ҳомиладорликнинг потенциал хавф омилларини аниқлашга имкон берди. Жарроҳлик лапароскопиясида қўшимча омиллар аниқланди: Кичик чаноқ бўшлиғида битишма жараёни (28; 22,6%), перитонеал эндометриоз (3; 2,4%). Шунини таъкидлаш керакки, 12 (9,6%) ҳолатда найсимон ҳомиладорлик ривожланишининг потенциал омилларини аниқлаш имкони бўлмади.

Ушбу тадқиқот турли хил клиник кўринишлар ва хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда найсимон ҳомиладорликни ташхислашда комплекс ёндашув муҳимлигини таъкидлайди.

Тадқиқотда 124 нафар найсимон ҳомиладорлик ташхиси қўйилган беморларга жарроҳлик йўли билан даво муолажалари ўтказилди. Улардан:

42 нафар аёлга 2-3 даражали геморрагик шок муносабати билан пастки ўрта лапаротомия бажарилган. 82 нафар беморда лапароскопия ўтказилди.

17 нафар бепушт ва такрорий аёлларда аъзони сақлаб қолувчи операциялар (сальпинготомия) ўтказилди (5-расм).



5-расм. Ўнг ва чап бачадон найи сальпинготомияси.

Эктопик ҳомиладорликнинг турли хил ультратовуш белгиларининг диагностик қиймати ўзгариб турди: эктопик ҳомила тухуми : ўзига хослик 100%, сезувчанлик 10-20%. Бир жинсли бўлмаган тухумдонлардан ташқари қўшимча ҳосила : сезувчанлик 60%, ижобий прогностик натижа частотаси 88,6%.

Гематосальпинкс : сезувчанлик 84%, спецификлик 99%, PRP 96%. Труба ҳалқаси: сезгирлиги 20%, PRP 97.8%. Эктопик ҳомиладорликни

ташхислашда ультратовуш текширувининг сезгирлиги ҳайз кўришнинг кечикиш муддатига боғлиқ бўлган ($p=0,507$, $p=0,01$):

6 ҳафтагача: 42%

6-9 ҳафта: 75,5%

9 ҳафтадан ортиқ: 35%

Шуни таъкидлаш керакки, баъзи бир муаллифлар маълумотларига кўра, клиник ва анамнестик маълумотлар ультратовуш билан биргаликда фақат 40% аёлларда касалхонага ётқизилган куни эктопик ҳомиладорлик ташхисини қўйиш имконини беради. Шундай қилиб, ультратовуш текшируви эктопик ҳомиладорликни ташхислашда асосий роль ўйнайди, аммо унинг самарадорлиги ҳомиладорлик муддатига боғлиқ бўлиб, клиник ва лаборатория маълумотларини ҳисобга олган ҳолда комплекс ёндашувни талаб қилади.

Бизнинг тадқиқотимиз шуни кўрсатдики, бирламчи ультратовуш текширувининг (УТТ) самарадорлиги ҳомиладорликнинг келиб чиқиш усулига боғлиқ. Эктопик ҳомиладорлик (ЭХ) билан оғриган беморларда ёрдамчи репродуктив технологиялардан сўнг ҳомила тухумининг жойлашуви табиий циклдаги ЭХ билан оғриган беморларга қараганда тез-тез аниқланмади ($\chi^2=5,70$; $p=0,017$). Бу ҳайз кўриш кечикишининг қисқалиги ва юқори репродуктив технологиялардан кейин ЭХнинг кам учрайдиган шаклларининг кўп учраши билан боғлиқ.

Ультратовуш белгиларининг пайдо бўлиш частотаси ҳайз кўришнинг кечикиш муддатларига ҳам боғлиқ эди: 9 ҳафтагача кечикканда: эктопик ҳомила тухуми ва найсимон ҳалқанинг ультратовуш белгилари мос равишда гематосальпинкс ва бир жинсли бўлмаган қўшимча ҳосилага қараганда 5 ва 3 баравар кўпроқ учради.

9 ҳафтадан ортиқ кечикишда: Бачадон ортиклари соҳасида ҳосилани борлиги ва бачадон найи ҳалқаси қуриниши ультратовуш белгилари ЭХга қараганда 3 баравар кўп учради. ЭХнинг ультратовуш белгиларини визуализация қилиш учун 6-9 ҳафталик ҳайз кўриш кечикишини оптимал муддат деб ҳисоблаш мумкин. Ушбу муддатда УТТ сезувчанлиги ЭХ ташхисига нисбатан 75% ни ташкил этди, 9 ва ундан ортиқ ҳафталарда эса энг паст (33%) бўлди.

Ҳайз кўришнинг кечикишида ЭХ хавфи бўлган аёлларда:

6 ҳафтагача: ультратовуш белгиларининг йиғиндиси 24-48-96 соатлик кўрик динамикасида мос равишда 42%, 77%, 90% да ЭХ ташхисини қўйиш имконини берди.

6 ҳафтадан ортиқ: ультратовуш белгиларининг йиғиндиси 24-48-96 соатдан кейин кўрик динамикасида мос равишда 75%, 86%, 99% да ЭХ ташхиси қўйишга имкон берди.

9 ҳафтадан ортиқ: ультратовуш белгиларининг йиғиндиси 35%, 90% беморларда 24-48-96 соат ичида ЭХ ташхисини қўйишга имкон беради.

Бироқ, 9 ҳафтадан ортиқ ҳайз кўриш кечикиши бўлган аёлларнинг 27% да ультратовуш қондаги β -ХГ даражаси 50% дан кам ёки дастлабки

даражадан пасайган ёки ясситоғда бўлганида маълумотга эга эмас эди. Бундай ҳолларда ташхис эндометрий ва лапароскопиянинг гистологик текшируви маълумотлари асосида қўйилди.

Ушбу натижалар ҳайз кўриш муддати, ультратовуш белгилари динамикаси ва β -ХГ даражасини ҳисобга олган ҳолда ЭХ ташхисига комплекс ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди. Ноаниқ локализациядаги ҳомиладорликни ташхислаш натижаларининг таҳлили.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, ноаниқ локализациядаги ҳомиладорлик кўпинча 6 ҳафтагача (58%) ва 9 ҳафтадан кўпроқ (65%) ҳайз кўриш кечикиши бўлган аёлларда кузатилган, 6-9 ҳафталик кечикишда эса бундай беморларнинг улуши атиги 24,5% ни ташкил этган. Адабиёт маълумотларига кўра, ҳомиладорлик ташхиси билан мурожаат қилган беморлар орасида ноаниқ локализациядаги ҳомиладорлик 5-42% ни ташкил қилади.

Аксарият муаллифларнинг фикрига кўра, ультратовуш текшируви ва қондаги β -ХГ даражасини аниқлашни ўз ичига олган ҳар 48 соатда динамикада кузатиш, ноаниқ локализациядаги ҳомиладорликнинг дастлабки ташхиси бўлган аёлларнинг 95% да бир ҳафта ичида ЭХни аниқлаш имконини беради. Бизнинг тадқиқотимиз ушбу маълумотларни тасдиқлади: табиий циклда ҳомиладор бўлган аёлларнинг 95% да ва юкори репродуктив технология қўлланилгандан кейин аёлларнинг 86% да ЭХ ташхиси 144 соат ичида ўрнатилди.

Ультратовуш маълумотлари ва қондаги β -ХГ даражаси динамикасида комбинацияланган таҳлилга асосланган ЭХни ташхислашнинг замонавий алгоритми 5% ҳолларда ёлғон манфий натижага эга. Ушбу беморларда, одатда, ЭХнинг кам учрайдиган шакллари ва касалликнинг ноодатий кечиши мавжуд бўлиб, бу клиник ва инструментал диагностика учун қийинчилик туғдиради.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, ЭХни ташхислашнинг анъанавий алгоритми самарасиз бўлганда кичик чаноқ аъзолари МРТсига номзодлар қуйидагилар бўлиши мумкин:

1. 6 ҳафтагача ҳайз кўриш кечикиши билан стационарга ётқизилган аёлларнинг 10%

2. 9 ҳафтагача кечикиш билан 2-3% аёллар, улар аниқланмаган ташхис билан шошилиш кўрсатмалар бўйича операция қилишга мажбур

3. 9 ҳафтадан ортиқ кечиккан аёлларнинг 27%

Шундай қилиб, ҳомиладор аёлларда қўлланилиши мумкин бўлган МРТ каби янги визуализация усулларининг имкониятларини ўрганиш ва уларнинг ЭБни эрта ташхислашнинг замонавий алгоритмидаги ўрнини аниқлаш оналар ўлимини камайтириш ва ҳомиладорлик натижаларини яхшилашга қаратилган.

Шифохонага ётқизилган ва аниқланмаган локализациядаги ҳомиладорлик гумон қилинган барча беморларга β -ХГ даражасини аниқлаш амалга оширилди.

Биокимёвий тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, бачадондан ташқари ҳомиладорлик билан оғриган беморларда қон зардобдаги β -ХГ концентрацияси 14600 мМЕ/мл га етади. Бироқ, бундай юқори рақамлар фақат ривожланиб бораётган ҳомиладорликда, эктопик ҳомила тухуми проекциясида яшовчанлик белгилари бўлган эмбрионни визуализатсия қилиш пайтида кузатилган. Бундай вазиятларда патологик ҳомиладорликнинг эхографик тасвири шу қадар типик эдики, ташхис шубҳа уйғотмади, β -ХГ ни текшириш эса соф илмий қизиқиш уйғотди. Ноаниқ клиник-ультратовуш манзараси бўлган беморларда найсимон ҳомила бузилишига шубҳа қилинганда β -ХГ даражасини баҳолаш муҳимроқ эди. Ушбу аёлларда β -ХГ даражаси 18 дан 3600 мМЕ/мл гача ўзгариб турди. Шу билан бирга, трубали ҳомиладорлик тасдиқланган аёлларнинг кўпчилигида (104/83,8%) зардобдаги β -ХГ қийматлари 160-1380 мМЕ/мл оралиғида бўлган.

Кичик муддатли (гестациянинг тахминий уруғлантириш пайтидан бошлаб 5 ҳафтагача) бачадон ҳомиладорлиги бўлган беморларда қон зардобдаги β -ХГ концентрацияси ҳам аниқ клиник вазият билан аниқланди. Аввало, тахмин қилинаётган ҳомиладорлик муддати ҳал қилувчи роль ўйнади. Ҳатто 2 ҳафтадан ошмаган физиологик ҳомиладорликда ҳам β -ХГ нинг бошланғич қийматлари найсимон ҳомиладорликдан фарқ қилмади. Бундан ташқари, 14,6% кузатувларда трофобластнинг эктопик нидассиясида β -ХГ нинг икки барабар кўпайиши бўйича ижобий тест қайд этилди. Шунингдек, β -ХГ абсолют қийматларининг кенг фарқлари кичик муддатдаги бачадон ҳомиладорлиги бузилишида қайд этилди - 1500-10000 мМЕ/мл.

Дессертациянинг «Ўзбек популяциясида *COL1a1* rs1800012 ва *TNF a-308G/A* генотиплари полиморфизмининг эктопик ҳомиладорлик билан боғланишини аниқлаш» деб номланган туртинчи бобида эктопик ҳомиладорликнинг ривожланиши ўртасидаги мумкин бўлган боғлиқликни аниқлашга қарор қилдик. Ҳомиладорлик ва *COL1a1* rs1800012 генининг полиморфизми .

COL1a1 rs1800012 генотипларининг қиёсий таҳлили беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади (OR = 0,649 ; 95% SI: 0,32 >0,649 > 1,317 ; 1,441 (p = 997)). Гетерозиготали ГТ генотипини таҳлил қилганда, беморлар ва назорат гуруҳида пайдо бўлиш частотаси ўртасида ҳам сезиларли фарқлар йўқ эди (мос равишда 23,88% ва 26,39%; OR = 0,875; 95% SI: 0,406 >0,875> 1,8120; (p =0,733526)). Юқоридаги жадвалдан кўриниб турибдики, Т аллелининг пайдо бўлиш частотасида, ўрганилган полиморфизм *COL1a1* rs1800012 ва ҳомозигот ТТ генотипининг генотипик таҳлилида сезиларли фарқ аниқланди (2-расм).

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, *COL1a1* rs1800012 полиморфизми ТТ генотипи ташувчиларда эктопик ҳомиладорликнинг ривожланишига сезувчанликка катта ҳисса қўшади.

2-жадвал.

Умумий гуруҳдаги беморларда *COL1a1* rs1800012 генининг аллеллари ва генотипларининг частоталарини тақсимлаш

Генотип	Бемор , n=67	Беморлар , %	Генотип	Назорат роли ,n=72	Бошқарув, %	χ^2	ЁКИ (95% СИ)
Г	98	73.13	Г	121	84.03	4,927 (p=0,02644 6)	0,288 >0,517< 0,931
Т	36	26.87	Т	23	15.97		1,074 >1,933< 3,476
ГГ	41	61.19	ГГ	51	70,83	1,441 (p=0,22999 7)	0,32>0,649 >1,317
ГТ	16	23.88	ГТ	19	26.39	0,116 (p=0,73352 6)	0,406 >0,875< 1,887
ТТ	10	14.93	ТТ	2	2.78	6,493 (p=0,011)	1,293 >6,140< 29.161

Изох; χ^2 - Пирсон бўйича ишончилиги кўрсаткичи; О Р – нисбий хавф;

Ҳомиладорликнинг физиологик босқичида фетоплацентар комплекс Т-хелпер тури I (Th1) томонидан ишлаб чиқарилган яллиғланишга қарши цитокинларнинг оптимал мувозанатини сақлайди: IL-1 β , TNF-a, IFN γ , IL -12, IL -18, хужайралардаги иштирок этади. Иммун жавоб ва Т-хелпер тури (Th2) томонидан ишлаб чиқарилган тартибга солувчи цитокинлар: IL -4, IL -5, IL-10, гуморал иммунитетни рағбатлантириш. Цитокин алмашинуви концепциясига кўра, ҳомиладорликнинг иммунитетини қўллаб-қувватлаш Th1-нинг пасайиши ва Th2-хужайра реактивлигининг ошиши билан она организмнинг тартибга солинадиган Th1 / Th2 балансига камаяди. Th2 NK нинг кўпайиши ва цитотоксик фаоллигини инҳибе қилади, бу эса ижобий герибилдирим принципига кўра Th2-типли воситачиларни ишлаб чиқаришни рағбатлантиради. Бу муҳим бўлиши мумкин, чунки Th1 томонидан ишлаб чиқарилган яллиғланишга қарши цитокинлар тўғридан-тўғри эмбриотоксик таъсирга эга бўлиб, инвазия ва трофобласт шаклланишини чеклайди. Яллиғланишга қарши ситокинларнинг ортиқча миқдори гемостаз тизимидаги

бузилишлар, тромбознинг ривожланиши, инфаркт, трофобластларнинг ажралиши ва эрта эмбрион йўқотишлари билан протромбиназаларни фаоллаштиради. Бундай шароитларда ҳомиладорликнинг давом этиши бирламчи плацента етишмовчилиги билан бирга келади. Ҳомиладорликнинг асоратлари ва Th1 тарқалиши ўртасидаги боғлиқлик тахминига қарамай, бир қатор тадқиқотлар ҳомиладорликнинг физиологик жараёнида эмбриогенез ва имплантациянинг дастлабки босқичлари Th1 иммунитетининг кучайиши ва яллиғланишга қарши микро муҳитни шакллантиришни талаб қилишини кўрсатди. Васкулогенезни ва муваффақиятли эмбрион имплантациясини рағбатлантириш учун зарур бўлган "она-платцента-ҳомила" тизимида. Бу ҳужжатда тасдиқланган виво экспериментал сичқонча чизикларида (IFN γ -/-). Вақт ўтиши билан узайган ҳомиладорликнинг ҳар бир босқичи яллиғланишга қарши профил билан тавсифланади ва ҳомила ва она танаси ўртасидаги аллотрансплантацияга нисбатан анча мураккаб бўлган ўзаро таъсир иммунитет тизимининг воситачилари томонидан белгиланади. Цитокинлар эмбрион имплантацияси, пролифератция, платцентанинг ўсиши ва етуклиги, ҳомила органогенези босқичларини бошқаради. Цитокин ишлаб чиқариш даражаси турли механизмлар билан тартибга солинади, улардан бири промотор худудларда жойлашган ва тегишли "биринчи тўлқин" яллиғланиш воситачиларининг ҳаддан ташқари кўпайиши билан боғлиқ бўлган ген полиморфизмлари. SNPsлар Цитокин генлари эмбрион ривожланишининг дастлабки босқичларини бузадиган яллиғланишга қарши ва яллиғланишга қарши воситачиларнинг мувозанатини номутаносиблигини аниқлаши мумкин. "Она-платцента-ҳомила" тизимидаги ўзаро таъсирларни бузиш хавфи билан цитокин генларининг аллел вариантлари ўртасидаги муносабатлар муҳокама қилинади, аммо маълумотлар жуда зиддиятли ва асосан ҳомиладорликнинг такрорий йўқолишига қаратилган. Яллиғланиш воситачиларининг SNP генлари таққосланадиган самарали асоратлар билан боғлиқ: IL-1 β (C 511 T , rs 16944), IL -17 A (G197 A , rs 2275913), IL -12 β (A 1188 C , rs 72), 321Ф а (308G/A, rs 1800629) ва IL-4 (C589T, rs 2243250) Миллий халқаро маълумотлар базаларини таҳлил қилиш йўли билан аниқланган. Марказ учун Биотехнология Ахборот , Спрингер, Ссиенсе Дирест, Ссиенсе Тадқиқот Портал, Гоогле Олим, СйберЛенинка, ХуГе Навигатор. Цитокин генларининг промотор худудларида уларнинг ифода даражасига та'сир қилувчи полиморфизмлар аниқ этник ўзига хосликка эга, аммо ахборот тизимларида бирлашма тўғрисида ма'лумотлар кам.

Беморларда ва назорат гуруҳида TNF α -308G/A генининг аллеллари ва генотипларининг частоталари таҳлили ўтказилди. Беморлар ва назорат гуруҳларида TNF α -308G/A аллеллари ва генотипларининг частоталарини тақсимлашни урганишда назорат гуруҳига нисбатан беморларда А аллелининг частотасининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши аниқланди (4,862% га нисбатан 11,94%; OR) . = 2,654; 95% SI: 1,056 >2,654> 6,67; χ^2 = 4,584 (p=0,032279)). Шу билан бирга, о'рганилган полиморфизмнинг G

аллели назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камроқ топилган ($OR = 0,377$; $95\% SI 0,15 > 0,377 > 0,947$; $\chi^2 = 4,584$ ($p = 0,032279$)) (3-жадвал).

3-жадвал.

Ушбу бобда, шунингдек, умумий гуруҳдаги беморларда *TNF a-308G/A* генининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимоти хусусиятлари келтирилган.

Генотип	Беморлар, н=67	Беморлар, %	Генотип	Назорат, н=72	Бошқарув, %	χ^2	ЁКИ (95% СИ)
Г	118	88.06	Г	137	95.14	4,584 ($p=0,032279$)	0,15 >0,377> 0,947
А	16	11.94	А	7	4.86		1,056 >2,654> 6,67
ГГ	51	76.12	ГГ	65	90.28	5,038 ($p=0,024796$)	0,131 >0,343> 0,897
ГА	16	23.88	ГА	7	9.72	5,038 ($p=0,024796$)	1,114 >2,913> 7,615
А.А.	0	0,00	А.А.	0	0,00		

Изох: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи OR - нисбий хавф;

GG генотипига кўра *TNF a-308G/A* генотипларининг қиёсий таҳлили беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади ($OR = 0,343$; $95\% СИ: 0,131 > 0,343 > 0,897$; $\chi^2 = 5,038$ ($p=0,964$)). Гетерозиготли ГА генотипини таҳлил қилганда, беморлар ва назорат гуруҳида пайдо бо'лиш частотаси о'ртасида фарқлар аниқланди (мос равишда 23,88% ва 9,72%; $OR = 2,913$; $95\% СИ: 1,114 > 2,913 > 7,615 = 5,08$ $p = 0,024796$)). Генотипик таҳлил пайтида ҳомозиготли АА генотипи аниқланмади.

4-жадвалда кўрсатилгандек, GG генотипи бўйича *COL1A1 rs1800012* генотипларини қиёсий таҳлил қилиш беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади (ёки = 0,335; $95\% СИ: 0,137 > 0,335 > 0,815$; $D. 2=6,023$ ($p=0,014121$)). Гетерозигота ГТ генотипини таҳлил қилишда беморлар ва назорат гуруҳи (34,88% ва 26,39%; ёки = 1,468; $95\% СИ: 0,58 > 1,468 > 3,713$; $2=0,662$ ($p=0,415975$)) ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмади. Юқоридаги жадвалдан кўриниб турибдики, т аллелининг пайдо бўлиш частотасида, ўрганилган полиморфизм *COL1A1 rs1800012* ва ушбу

кичик гуруҳдаги гомозиготли ТТ генотипининг генотипик таҳлилида сезиларли фарқ топилди (мос равишда 20,69% ва 2,78%; ёки = 9,13; 95% СИ: 1.722 > 9.13 > 48.415; p=9.094 (p=0.002564)). Бундан ташқари, ушбу кичик гуруҳда тос аъзоларининг яллиғланиш жараёнлари бўлмаган аёллар гуруҳидаги беморларда TNF α -308G/A генининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш табиати ўрганилди.

4-жадвал.

Яллиғланиш жараёнлари бўлмаган аёллар гуруҳидаги COL1A1 rs1800012 генининг аллеллари ва генотипларининг частоталарини тақсимланиши

Генотип	Бемор n=29	Бемор %	Генотип	Назорат n=72	назорат %	χ^2	OR (95% CI)
G	36	62,07	G	121	84,03	11.515 (p=0.000 691)	0.156 >0.311> 0.622
T	22	37,93	T	23	15,97		
GG	13	44,83	GG	51	70,83	6.023 (p=0.014 121) *	0.137 >0.335> 0.815
GT	10	34,48	GT	19	26,39	0.662 (p=0.415 975)	0.58 >1.468> 3.713
TT	6	20,69	TT	2	2,78	9.094 (p=0.002 564)	1.722 >9.13> 48.415

Изоҳ: Пирсон бўйича ишончлилиқ кўрсаткичи; ёки нисбий хавф;

Бундан ташқари, 5-жадвалдан кўриниб турибдики, беморлар гуруҳларида TNF α -308G/A генининг аллеллари ва генотипларининг частоталари таҳлили ўтказилди ва беморларда а аллелининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошмади. назорат гуруҳида топилган, шунингдек, ўрганилаётган полиморфизмнинг G аллелининг тарқалишини ўрганаётганда, бу назорат гуруҳига нисбатан бироз камроқ тарқалган. GG генотиби бўйича TNF α -308G/A генотипларини қиёсий таҳлил қилиш, шунингдек аллелик вариантларни ўрганиш беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади. Гетерозиготли

GA генотипини таҳлил қилиш беморларда ва назорат гуруҳида (17,24% ва 9,72) пайдо бўлиш частотаси ўртасидаги кичик фарқларни аниқлади аммо улар ҳақиқий аҳамиятга эриша олмадилар. Генотипик таҳлил пайтида гомозиготки *AA* генотипи қайд етилмаган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, полиморфизм - *COL1a1 rs1800012* ТТ генотипи ташувчиларида эктопик ҳомиладорликка мойилликка янада муҳим ҳисса қўшади, ўрганилган *TNFA-308G/A* бу намунада ҳеч қандай рол ўйнамайди.

5-жадвал.

Яллиғланиш жараёнлари бўлмаган аёллар гуруҳидаги беморларда *TNF a -308G/A* генининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимоти

Генотип	Бемор, n=29	Бемор %	Генотип	Назорат, n=72	Назорат, %	χ^2	OR (95% CI)
G	53	91,38	G	137	95,14	1.046 (p=0.306 456)	0.165 >0.542< 1.781
A	5	8,62	A	7	4,86		0.561 >1.846< 6.073
GG	24	82,76	GG	65	90,28	1.116 (p=0.290 695)	0.15 >0.517< 1.785
GA	5	17,24	GA	7	9,72	1.116 (p=0.290 695)	0.56 >1.935< 6.681
AA	0	0,00	AA	0	0,00		

Изох:.. -Пирсон бўйича ишонччилик кўрсаткичи; ёки нисбий хавф;

Бундан ташқари, *GG* генотипи томонидан *COL1a1 rs1800012* генотипларининг қиёсий таҳлили беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади (ёки = 1,153; 95% СИ: 0,477 >1,153< 2,788; 2=0,1 (p=0,751974)). Гетерозиготли *GT* генотипини таҳлил қилиш, шунингдек, беморлар ва назорат гуруҳи (мос равишда 15,79% ва 26,39%; ёки = 0,523; 95% СИ: 0,189 >0,523< 1,447; p=1,591 (p=0,207161)) билан касалланиш ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади. Юқоридаги

жадвалдан кўриниб турибдики, Т аллелининг пайдо бўлиш частотаси, ўрганилган полиморфизм *Coll1a1* rs1800012 ва гомозиготли ТТ генотипининг генотипик таҳлили ҳам топилмади. Олинган маълумотлар полиморфизм-*COL1a1* rs1800012 эктопик ҳомиладорликнинг ривожланишига сезиларли ҳисса қўшмаслигини кўрсатади (6-жадвал).

6-жадвал.

Яллиғланиш жараёнлари бўлган аёллар гуруҳидаги беморларда *Coll1a1* rs1800012 генининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимооти

Генотип	Бемор, n=38	Бемор %	Генотип	Назорат n=72	Назорат %	χ^2	OR (95% CI)
G	62	78,48	G	121	84,03	0.213 (p=0.644 242)	0.405 >0.842< 1.749
T	14	17,72	T	23	15,97		0.572 >1.188< 2.46
GG	28	73,68	GG	51	70,83	0.1 (p=0.751 974)	0.477 >1.153< 2.788
GT	6	15,79	GT	19	26,39	1.591 (p=0.207 161)	0.189 >0.523< 1.447
TT	4	10,53	TT	2	2,78	2.896 (p=0.088 812)	0.718 >4.118< 23.604

Изоҳ:-Пирсон бўйича ишончилик кўрсаткичи; ёки нисбий хавф;

Бундан ташқари, (7-жадвал), яллиғланиш жараёнлари бўлган аёллар гуруҳида ва назорат гуруҳида генининг аллеллари ва генотипларининг частоталари таҳлил қилинди.

Бемор гуруҳларида ва назоратда *TNF a -308G/A* аллеллари ва генотипларининг частота тақсимоотини ўрганишда беморларда а аллелининг частотасининг назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши аниқланди (13,92% ва 4,862%; ёки = 3,312; 95% SI: 1,288 >3.312 > 8.936; 2=6.119 (p=0.013376). Шу билан бирга, ўрганилаётган полиморфизмнинг г аллели назорат гуруҳига нисбатан анча кам тарқалган (ёки = 0,302; 95% SI: 0.112 >0.302> 0.815; p=6.119 (p=0.013376).

GG генотиби бўйича TNF α -308G/A генотипларининг қиёсий таҳлили беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади (ёки = 0,264; 95% СИ: 0,093 >0,264> 0,754; p=2,717 (p=0,009549)).

7-жадвал.

Яллиғланиш жараёнлари бўлган аёллар гуруҳидаги беморларда TNF α -308G/A генининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимооти

Генотип	Бемор n=38	Бемор, %	Генотип	назорат n=72	назорат %	χ^2	OR (95% CI)
G	65	82,28	G	137	95,14	6.119 (p=0.0133 76)	0.112 >0.302>
A	11	13,92	A	7	4,86		1.228 >3.312>
GG	27	71,05	GG	65	90,28	6.717 (p=0.0095)	0.093 >0.264>
GA	11	28,95	GA	7	9,72	6.717 (p=0.0095)	1.326 >3.783>
AA	0	0,00	AA	0	0,00		

Изох; - Пирсон бўйича ишончилик кўрсаткичи; ёки нисбий хавф;

Гетерозиготли GA генотипининг таҳлили беморларда пайдо бўлиш частотаси ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқларни аниқлади (мос равишда 23,88% ва 9,72%; ёки = 3,783; 95% СИ: 1.326 >3.783> 10.795; -2=6.717 (p=0.009549)). Генотипик таҳлил пайтида Гомозигота AA генотиби қайд этилмаган.

Диссертациянинг «**Клиник ҳолатга боғлиқ ҳолда эктопик ҳомиладор аёлларда қон зардобадаги ситокинлар даражаси**» деб номланган бешинчи бобида кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари (КЧАЯК) мавжудлиги ва мавжуд эмаслигига боғлиқ ҳолда ЭАли аёлларда ўрганилган цитокинлар маълумотлари келтирилган. Тўғри талқин қилиш учун текширилган 73 нафар ЭХли аёллар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ - КЧАЯКсиз ЭХли 35 нафар аёл ва 2-гуруҳ - КЧАЯК фониди ЭХли 38 нафар аёл. Назорат гуруҳини худди шу гестация муддатларида нормал бачадон ҳомиладорлиги бўлган 25 нафар аёл ташкил этди.

Биз яллиғланишни қўлловчи (IL-1 β , IL-6, IL-8 ва TNF α) ва яллиғланишга қарши (IL4) цитокинлар, шунингдек, ўсиш омили - VEGF A даражасини ўргандик.

Турли хужайра популяцияларида биологик ўзгаришлар. У шунингдек, гемостазда маълум роль ўйнайди, эндотелиал хужайраларга таъсир қилиб, прокоагуляцияни қўзғатади ва антикоагуляцион фаолликни пасайтиради, қон томир ўтказувчанлигини ва лейкоцитларнинг тўқимага миграциясини тартибга солади. КЧАЯК бўлмаган ЭХ билан оғриган аёлларда ушбу цитокин даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошди ($P < 0,05$). КЧАЯК фонида ЭХ аёлларда эса ИЛ-1 β даражаси назорат гуруҳини ташкил этган ҳомиладор аёллар кўрсаткичларидан 1,37 марта ($P < 0,05$) юқори бўлди.

8-жадвал.

Текширилган ҳомиладор аёлларда цитокинлар даражаси.

р	Цитокинла Пг/мл	Назорат гуруҳи, n=25	1- гуруҳ, n=35	2- гуруҳ, n=38
	ИЛ-1 β	159,2 \pm 10,9	192,3 \pm 14,6*	219,3 \pm 13,1* ^
	ИЛ-4	230,4 \pm 10,5	167,8 \pm 9,3*	138,6 \pm 8,2* ^
	ИЛ-6	41,3 \pm 2,3	68,5 \pm 8,4*	87,6 \pm 7,3* ^
	ИЛ-8	104,5 \pm 8,7	153,2 \pm 9,2*	185,7 \pm 15,8* ^
	TNF α	36,8 \pm 2,4	75,6 \pm 6,3*	99,3 \pm 7,3* ^
	VEGF A	137,4 \pm 12,3	227,4 \pm 12,3*	332,4 \pm 14,8* ^

Изоҳ: * назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик кўрсаткичи. Қийматлар 1-гуруҳга нисбатан ишончлиги ($P < 0,05 - 0,001$).

ИЛ-4 даражасини ўрганиш натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомиладорликнинг физиологик кечишида яллиғланишга қарши цитокин даражаси ўртача 230,4 \pm 6,5 пг/мл ни ташкил этди. Ушбу цитокин биологик таъсирнинг кенг спектрига эга бўлиб, энг машҳурлари яллиғланиш жавобини бостириш ва гуморал иммунитетни оширишдир. ИЛ-4 прогестерон билан биргаликда эндометрийни имплантацияга тайёрлашда иштирок этиб, ЕК, макрофаглар фаоллигини, Т-супрессорларни фаоллаштиришни, стероид гормонлар учун ретцепторларни экспрессиясини чеклаш орқали маҳаллий иммуносупрессияни таъминлайди. Тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, ЭТ билан оғриган аёлларда ИЛ-4 даражаси назорат гуруҳи маълумотлари билан таққослаганда 1,37 марта сезиларли даражада пасайган ($P < 0,01$), КЧАЯК фонида ЭХ билан оғриган аёлларда эса ИЛ-4 даражаси яна ҳам паст бўлган, 1,66 марта, ($P < 0,001$). Бинобарин, яллиғланишга қарши цитокин даражаси, айниқса яллиғланиш мавжуд бўлганда, сусайган.

ИЛ-6 В-хужайраларнинг иммуноглобулин ишлаб чиқарувчи хужайраларга айланиш жараёнини рағбатлантиради. Бизнинг тадқиқотларимизда назорат гуруҳидаги аёлларда ИЛ-6 даражаси ўртача

41,3±2,3 пг/мл ни ташкил этди. Эктопик ҳомиладорлик IL-6 даражасининг ошиши билан тавсифланади - назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,66 баравар юқори ($P<0,01$). Бирок, яллиғланиш жараёнлари IL-6 даражасининг янада ошишига ёрдам беради - назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2 баравар юқори ($P<0,001$) ва яллиғланиш жараёни бўлмаган ЭХ аёллар кўрсаткичларидан 1,3 баравар юқори ($P<0,05$). С.Дас ва ҳаммуаллифларнинг маълумотларига кўра. IL-6, бошқа цитокинлар билан бир қаторда, бластотцитлар имплантациясига ёрдам бериб, ламинин ва коллаген ($\alpha 1$ ва $\alpha 2$ - интегринлар) рецепторларининг аутокрин/паракрин экспрессиясини рағбатлантиришда иштирок этади.

IL-8 хемокинлар оиласининг вакили. Репродуктив биологияда бу молекулалар овуляция, ҳайз кўриш, уруғланиш ва эмбрион имплантацияси жараёнларида иштирок этади. Эрта босқичдаги физиологик ҳомиладорликда IL-8 даражаси ўртача $104,5 \pm 8,7$ пг/мл ни ташкил қилади. Хемокинлар ишлаб чиқарилишини икки томонлама тартибга солиш амалга оширилади деб тахмин қилинади: бир томондан, гормонал (прогестерон), иккинчи томондан - имплантация қилинган эмбрион томонидан. IL-8 физиологик ҳомиладорлик давомида йўлдошда ишлаб чиқарилади, аммо патологияда унинг ишлаб чиқарилиши кўпаяди. Гемопоестик ва бошқа репродуктив йўл хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган иммуносупрессив полипептидлар қаторига TNF- α киради. Бу энг плеётроп цитокинлардан бири бўлиб, барча хужайраларга таъсир қилади, уларнинг ўсишини, дифференциациясини ва омон қолишини ўзгартиради, баъзан қарама-қарши функционал ўзгаришларни келтириб чиқаради. Бачадон меъёрий ҳомиладорлигида фаоллаштирилган макрофаглар томонидан синтезланадиган TNF- α синтези эрта муддатларда ўртача $36,8 \pm 2,4$ пг/мл ни ташкил этиши кўрсатилган. Бир қатор муаллифлар томонидан ушбу цитокин одам эндометриясида ва детцидуал қобикда I триместрда экспрессияланиши аниқланган, аммо унинг имплантация жараёнидаги роли аниқланмаган. TNF- α каламуш трофобластида I синф МНС антигенлари экспрессиясини индукциялаши ва *in vitro* трофобласт хужайралари ўсишини пасайтириши, лекин эмбрион фибробластлари ўсишини рағбатлантириши кўрсатилган. Эктопик ҳомиладор аёлларда TNF- α даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2 баравар юқори бўлди ($P<0,01$). Ҳомиладорлик даврида томирлар эндотелийсининг ўсиш омили (VEGF-A) алоҳида аҳамиятга эга. Йўлдошнинг уйғун ривожланиши томир ўсиш омилларининг ўзаро ҳамкорлигига боғлиқ.

Физиологик ҳомиладорлик шароитида VEGF-A трофобластда кўп миқдордаги оксиллар ва гормонлар ишлаб чиқарилишини, аёлнинг репродуктив тизимида ангиогенезнинг фаоллашувини назорат қилади, трофобластнинг пролиферациясини рағбатлантиради ва ДНК-хужайраларининг цитотоксиклигига чидамлилигини оширади. Бизнинг тадқиқотларимизда физиологик ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида VEGF A даражаси ўртача $137,4 \pm 12,3$ пг/мл ни ташкил этди. Бир қатор тадқиқотларда ўз-ўзидан ҳомила тушиши, анамнезида одатий ҳомила

тушиши ва бачадондан ташқари ҳомиладорлик бўлган аёлларнинг хорион тўқималари ва периферик қонида VEGF-A экспрессияси ошганлиги аниқланган. 7-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, эктопик ҳомиладорликда VEGF A даражаси ўртача $227,6 \pm 12,3$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,66 баравар юқори ($P < 0,01$). Яллиғланиш жараёнлари фонида ЭХда эса ушбу ўсиш омили даражаси янада юқори бўлди - $332,5 \pm 14,8$ пг/мл ($P < 0,001$). Ушбу ўсиш омилининг биологик хусусиятлари ва механизмларига асосланиб, биз трофобластнинг бачадон найлари деворига кириш чуқурлигининг эҳтимолий ошиши ЭБ билан оғриган аёллар қон зардобида VEGF-A концентрациясининг ошиши билан ижобий боғлиқлигини тахмин қиламиз.

Шундай қилиб, цитокинлар даражаси ва ўсиш омилини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳомиладорлик пайтида яллиғланиш олди цитокинлари даражаси ҳомиладор бўлмаган аёлларга нисбатан кўпаяди, аммо бу ўсиш физиологик чегараларда бўлиб, Th-2 типигаги (иммун жавобнинг гуморал тури) синтезланадиган цитокинлар устунлик қилади. Ушбу мувозанатнинг бузилиши акушерлик патологиясига, хусусан, яллиғланиш омилларининг устунлиги туфайли ҳомиладорликнинг тўхташига олиб келадиган эктопик ҳомиладорликка олиб келади. Шу нуқтаи назардан, эктопик ҳомиладорликда Th-1 ситокинларининг роли яллиғланишга қарши ситокинларнинг (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) эмбриотоксик таъсири ва яллиғланишга қарши ситокинларнинг (IL-4) пасайиши кузатилади.

Диссертациянинг "Цитокин ҳолати натижаларининг ЭХ билан оғриган аёлларнинг клиник ва лаборатория маълумотлари билан боғлиқлиги" кичик бобида ўрганилган цитокинлар даражасининг клиник, инструментал ва гормонал (β -ХГ) параметрлари билан боғлиқлиги кўрсатилган, бу эса ЭХ ривожланишини эрта ташхислаш имконини беради.

Олинган натижаларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 6-9 ҳафталик муддатда эктопик ҳомиладорлик аниқланган аёлларда ўрганилаётган цитокинларнинг юқори даражаси фонида прогностик мезон билан: IL-1 β - < 160 пг/мл, IL-6 - > 60 пг/мл, IL-4 - < 180 пг/мл, IL-8 - > 130 пг/мл, TNF- α - > 60 пг/мл, VEGF -A - > 200 пг/мл ўсиш $> 53\%$, β - - ультратовуш белгилари йиғиндиси билан эктопик ҳомиладорлик ташхиси кўйилган

Цитокинларнинг биологик хусусиятлари ва механизмларига асосланиб, биз трофобластнинг бачадон найлари деворига кириш чуқурлигининг ошиши ЭХ билан оғриган аёллар қон зардобида яллиғланиш олди цитокинлари концентрациясининг ошиши ва қон томир эндотелийсининг ўсиш омили билан ижобий боғлиқлигини тахмин қиламиз. Кўриниб турибдики, асосий цитокинларнинг кўпайиши трофобластик тўқиманинг бачадон найлари деворига янада чуқурроқ кириб боришини ва кейинчалик имплантация қилинишини таъминлайди.

Юқори сезувчанлик, тест тизимларининг ўзига хослиги, шунингдек, қон зардобидаги яллиғланиш олди цитокинлари ва VEGF -A ўсиш омилининг прогностик аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, бу омиллар трофобластларнинг

чуқур инвазияси ва натижада ЭХда бачадон найлари деворининг кўпроқ емирилишининг яхши предиктори деб тахмин қилиш мумкин.

ХУЛОСА

1. Кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш касалликлари (66,7%), жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар (35,5%), эндометриоз (33,3%), бепуштлик (18,9%), шунингдек, қорин бўшлиғи аъзоларида жарроҳлик аралашувлар (12%) хавф омиллари ҳисобланади.

2. COL1A1 rs1800012 гени полиморфизми ўзбек популяциясида ТТ генотиби ташувчиларида бачадондан ташқари ҳомиладорлик ривожланишига мойиллигига сезиларли ҳисса кўшиши кўрсатилган; ўзбек популяциясида TNF α генининг GA гетерозигот генотиби эктопик ҳомиладорлик ривожланишига мойиллигига сезиларли ҳисса кўшади;

3. Эктопик ҳомиладор аёлларда асосий про- (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-4) цитокинлар синтези сезиларли даражада ошганлиги аниқланди; кичик чаноқ аъзолари яллиғланиш касалликлари фонида ЭХ аёлларда ўрганилаётган цитокинлар даражаси КЧАЯК бўлмаган аёлларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги кўрсатилди. КЧАЯК фонида ЭХли аёлларда VEGF A ўсиш омили синтези КЧАЯК бўлмаган аёлларга қараганда сезиларли даражада юқори ($P < 0,001$);

4. Нохуш ижтимоий ҳолат, анамнезда бепуштлик, ўтказилган жарроҳлик аралашувлари, жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари, жинсий йўл билан юқадиган касалликлар, биринчи клиник белгилар пайдо бўлган пайтдан бошлаб операция бошлангунга қадар бўлган вақт, бачадон найларида консерватив операциялар, операциядан кейинги даврнинг мураккаб кечиши каби белгилар тақрорий ЭХ ривожланиш хавфини оширади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ШАДМАНОВА ДИЛАФРУЗ САМАДОВНА

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ
ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан В2022.2.PhD/Tib2958.

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Ташкентский медицинской академии .
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz)

Научный руководитель:	Шамсутдинова Максуда Илясовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Мухамедов Рустам Султанович доктор биологических наук, профессор Нуралиев Неккадам Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущее учреждение:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qir.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 года).

Т.У.Арипова
Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М.Хатамов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.А.Исмаилова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность проблемы. В последние годы особое место занимает внематочная беременность, которая является одним из факторов, приводящих к нарушениям репродуктивного здоровья женщин и имеет тенденцию к увеличению во многих странах мира. Заболевание является одной из патологий, связанных с тяжелыми осложнениями и смертностью, и является одной из серьезных проблем системы здравоохранения, так как приводит к снижению качества жизни пациента, инвалидности. По данным некоторых авторов,..."¹³ внематочная беременность составляет 1,2-1,4% от общего количества беременностей и 0,8-2,4% от рождаемости и чаще встречается среди женщин в возрасте от 29 до 39 лет." Тяжелые последствия внематочной беременности у женщин, сложность патогенеза, социально-экономические последствия, в свою очередь, требуют ранней клинико-иммунологической диагностики этого состояния, разработки лечебных мероприятий и внедрения их в практическую медицину.

В мировом масштабе особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на оптимизацию ранней диагностики, прогнозирования и ведения женских заболеваний, в том числе внематочной беременности у женщин, и совершенствование лечебных мероприятий. В связи с этим определение изменений функции иммунной системы при гинекологических заболеваниях, выявление факторов риска возникновения и развития внематочной беременности, исследования, посвященные вопросам профилактики повторных эпизодов внематочной беременности, создание эффективных моделей повышения эффективности и качества медицинской помощи беременным остается приоритетным направлением научных исследований. Наряду с этим, профилактика послеоперационных спаек, разработка эффективных методов восстановления репродуктивной функции после операции и определение необходимых профилактических мер является одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами в данной области.

В нашей стране реализуются комплексные программные мероприятия, направленные на социальную защиту населения и совершенствование системы здравоохранения, в том числе на охрану здоровья женщин, профилактику заболеваний, раннюю диагностику и снижение осложнений. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, при поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как..."повышение качества оказания

¹Al Naimi, A., et al., Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reprod biol endocrinol*, 2021. 19(1): p. 79.

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

квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...."²

Исходя из этого, особое значение приобретает поднятие на новый уровень качества медицинского обслуживания населения, создание здоровой среды, особенно раннее выявление акушерских и гинекологических заболеваний у женщин, снижение уровня заболеваемости.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан No УП-60 от 28 января 2022 года "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы" и No УП-6610 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ," Постановлениях Президента Республики Узбекистан No ПП-3071 от 20 июня 2017 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы" и No ПП-4891 от 12 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике," а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. В соответствии с приоритетным направлением "Медицина и фармакология."

Степень изученности проблемы. Меры профилактики материнской заболеваемости и смертности включают профилактику осложнений ранней беременности и доклиническую диагностику. В настоящее время нет сомнений в том, что выбор оптимального метода ведения беременности невозможен без учета уровня акушерского риска. Однако методические подходы к определению группы женщин, беременность которых может протекать с акушерскими осложнениями, разработаны недостаточно и на практике в основном ограничиваются систематическим анализом клиничко-анамнестических данных, что для многих отвлекает врачей, которые вынуждены принимать профилактические меры.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. В соответствии с приоритетным направлением "Медицина и фармакология."

Степень изученности проблемы. Меры профилактики материнской заболеваемости и смертности включают профилактику осложнений ранней беременности и доклиническую диагностику. В настоящее время нет

сомнений в том, что выбор оптимального метода ведения беременности невозможен без учета уровня акушерского риска. Однако методические подходы к определению группы женщин, беременность которых может протекать с акушерскими осложнениями, разработаны недостаточно и на практике в основном ограничиваются систематическим анализом клинико-анамнестических данных, что для многих отвлекает врачей, которые вынуждены принимать профилактические меры.

Клинические проявления внематочной беременности в догоспитальном периоде ее развития характеризуются минимальными симптомами, в большинстве случаев ограничиваются отсутствием каких-либо проявлений и атипичным течением последующих менструаций. Точный диагноз прогрессирующей маточной беременности на основании клинических признаков в настоящее время устанавливается у 69-70% пациенток [Бурова Н.А. 2021]. Наиболее доступной и информативной диагностической мерой для всех пациенток является качественная диагностика не ультразвуковой внематочной беременности; диагностическая ценность составляет 30%, поскольку синтез ХГЧ может осуществляться злокачественными новообразованиями, зависит от кровоснабжения и концентрация и динамика ХГЧ не различаются в течение 2 недель матки и внематочной беременности [Макухина Т.Б., Макухина В.В. 2019].

В последние годы в мировой литературе большое внимание уделяется факторам роста, которые являются биологически активными соединениями, стимулирующими или ингибирующими деление и дифференцировку различных клеток [Mullany, k., et al., 2023]. Большая часть работ по ангиогенезу эндометрия сосредоточена на VEGF, которая непосредственно участвует в менструальном цикле. В целом, процесс ангиогенеза контролируется и управляется скоординированной работой системы. Факторы роста Проспективные и ретроспективные исследования уровня VEGF у женщин с внематочной беременностью показали рост. Даниэль и др. утверждают, что пороговый уровень 200 пг/мл можно диагностировать при VEGF EX с чувствительностью 60%, специфичностью 90% и положительным прогностическим значением 86% [Zhang, X. and C. Wang, 2021]. Значение полиморфизма гена TNF-альфа в развитии внематочной беременности и их функциональная взаимосвязь в качестве маркеров для диагностики и прогноза у женщин группы высокого риска практически не изучены, это определяет актуальность и необходимость проблемы, в этом направлении проводятся целевые исследования [Demir, M.B. and S.D. Cam, 2023].

Учитывая высокую частоту осложнений и их рецидивов при внематочной беременности, а также отсутствие тенденции к их снижению, возникает необходимость выявления признаков возможного развития внематочной беременности для разработки алгоритма ведения таких заболеваний. Несмотря на постоянное совершенствование новых методов диагностики и лечения внематочной беременности, заболевание остается одной из самых сложных и актуальных проблем.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках прикладного проекта No 01.1100158 "Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики" (2022-2026 гг.).

Целью исследования является изучение иммуногенетических аспектов развития внематочной беременности и совершенствование профилактики рецидивов.

Задачи исследования:

оценка особенностей репродуктивного и соматического статуса у женщин с внематочной беременностью (ВБ);

определение ассоциативной связи с полиморфизмом генов COL1A1 (rs1800012) и TNF- α 308G/A и развитием внематочной беременности;

определение уровня синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и фактора роста (VEGF-A) у внематочной беременности;

совершенствование алгоритма ведения женщин с внематочной беременностью для снижения риска повторной внематочной беременности.

Объектом исследования были 124 женщины в возрасте от 20 до 40 лет с внематочной беременностью и 50 женщин с маточной беременностью, находившихся под наблюдением Джизакского и Сырдарьинского филиалов Республиканского центра экстренной медицинской помощи в период с 2019 по 2023 год.

Предметом исследования явились венозная кровь и сыворотка крови беременных женщин для иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, ультразвуковые, магнитно-резонансные, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые выявлено резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) в организме женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза в связи с усилением системного воспаления;

Впервые доказано достоверное повышение уровня VEGF-A в организме женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза вследствие усиления воспалительного и ангиогенного процессов;

Впервые установлено, что у женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза уровень противовоспалительного цитокина IL-4 снижается по сравнению с

женщинами с маточной беременностью из-за усиления системного воспалительного процесса;

Впервые развитие внематочной беременности у женщин узбекской национальности обусловлено более высокой распространенностью гомозиготного генотипа ТТ полиморфизма гена COL1A1 rs1800012 и гетерозиготного генотипа GA полиморфизма гена TNF α -308G/A.

Практические результаты исследования:

Впервые обосновано определение уровня провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови эктопических беременных;

впервые доказано определение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) у женщин во всех формах внематочной беременности;

Определение частоты встречаемости полиморфизмов гена TNF α -308G/A гена COL1A1 rs1800012 у внематочной беременности.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением в работе подходов и методов, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством обследованных детей, обработкой клиничко-лабораторными, иммунологическими, молекулярно-генетическими и статистическими методами исследования, а также подтверждением выводов и полученных результатов компетентными органами, сопоставлением результатов исследования с международными и отечественными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что иммуногенетические аспекты развития внематочной беременности и совершенствование профилактики рецидивов выявили резкое увеличение количества провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и снижение количества противовоспалительного цитокина IL-4 в организме женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза, доказано достоверное увеличение количества VEGF-A вследствие усиления ангиогенного процесса, доказано, что развитие внематочной беременности у женщин узбекской национальности обусловлено более распространенным гомозиготным генотипом ТТ полиморфизма гена COL1A1 rs1800012 и гетерозиготным генотипом GA полиморфизма гена TNF α -308G/A, что позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется обоснованностью определения уровней провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови женщин с эктопической беременностью, доказанностью измерения концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), а также обоснованностью выявления частоты встречаемости полиморфизмов генов COL1A1 rs1800012 и TNF α -308G/A.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по иммуногенетическим аспектам развития внематочной беременности и совершенствованию профилактики рецидивов:

первая научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация "Метод ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов" по выявлению резкого повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) в организме женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза в связи с усилением системного воспаления (заключение Научного совета Ташкентской медицинской академии No 01-00606 от 25 января 2023 г.). Данное предложение внедрено в практику Джизакского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Внедрено в практику Сырдарьинским областным филиалом Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи приказом No 68 от 20.10.2023 г. (Справка Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 7 от 22 октября 2024 г.); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет проводить раннюю диагностику, оптимизировать тактику лечения, снижать развитие осложнений, повышать качество медицинской помощи, сокращать сроки реабилитации и улучшать качество жизни; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Джизакского и Сырдарьинского областных филиалов Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи основано на сокращении срока стационарного лечения на 3 дня за счет выявления клинико-иммунологических маркеров и правильного выбора тактики лечения, применения метода ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов. *Заключение:* обосновано увеличение количества фактора роста эндотелия сосудов у женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза вследствие усиления воспалительного и ангиогенного процессов.

вторая научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация "Метод ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов" по доказательству достоверного повышения уровня VEGF-A в организме женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза вследствие усиления воспалительного и ангиогенного процессов (заключение Научного совета Ташкентской медицинской академии No 01-00606 от 25 января 2023 г.). Данное предложение внедрено в практику приказами Джизакского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи No 74 от 16.10.2023 г. и Сырдарьинского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи No 68 от 20.10.2023 г. (Справка Научно-

технического совета при Министерстве здравоохранения No 7 от 22 октября 2024 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволит оптимизировать раннюю диагностику, тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Джизакского и Сырдарьинского областных филиалов Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи основано на сокращении срока стационарного лечения на 3 дня за счет выявления клинко-иммунологических маркеров ранней диагностики внематочной беременности и применения метода совершенствования профилактики рецидивов и правильного выбора тактики лечения. *Заключение*: обосновано увеличение количества фактора роста эндотелия сосудов у женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза вследствие усиления воспалительного и ангиогенного процессов.

третья научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация "Метод ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов" по снижению уровня противовоспалительного цитокина IL-4 у женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза по сравнению с женщинами с маточной беременностью (заключение Научного совета Ташкентской медицинской академии No 01-00606 от 25 января 2023 г.). Данное предложение внедрено в практику Джизакского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи; *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет оптимизировать раннюю диагностику, тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Джизакского и Сырдарьинского областных филиалов Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи основано на сокращении срока стационарного лечения на 3 дня за счет применения метода ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов, выявления клинко-иммунологических маркеров и правильного выбора тактики лечения. *Заключение*: обосновано снижение уровня противовоспалительного цитокина у женщин с внематочной беременностью на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза по сравнению с женщинами с маточной беременностью.

четвертая научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация "Метод ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов" (заключение Ученого совета Ташкентской медицинской академии No 01-00606 от 25 января 2023 г.) для

доказательства того, что развитие внематочной беременности у женщин узбекской национальности обусловлено более высокой распространенностью гомозиготного генотипа ТТ полиморфизма гена COL1A1 rs1800012 и гетерозиготного генотипа GA полиморфизма гена TNF α -308G/A. Данное предложение внедрено в практику приказами Джизакского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи No 74 от 16.10.2023 г., Сырдарьинского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи No 68 от 20.10.2023 г. (Справка Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения No 7 от 22 октября 2024 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет оптимизировать раннюю диагностику, тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Джизакского и Сырдарьинского областных филиалов Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи основано на сокращении сроков стационарного лечения на 3 дня за счет применения метода ранней диагностики внематочной беременности и совершенствования профилактики рецидивов, выявления клинико-иммунологических маркеров и правильного выбора тактики лечения. *Заключение*: обоснована связь развития внематочной беременности у женщин узбекской национальности с аллелями и генотипами полиморфизмов гена COL1A1 rs1800012 и гена TNF α -308G/A.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7, в том числе 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертации составляет 103 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «**Современные представления о эктопической беременности (обзор литературы)**» диссертации представляется литературный обзор по данным отечественной и зарубежной литературы, освещены современные представления о ЭБ, причины возникновения и патогенез, иммуногенетические аспекты диагностики, лечение, роль факторов межклеточного взаимодействия в генезе ЭБ.

Во второй главе «**Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования**» диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных женщин с подробным описанием техники проведения клинических, лабораторных и функциональных методов исследования, которые были проведены в отделениях экстренной гинекологии на базе Центра Республиканской экстренной медицинский помощи Джизакского и Сирдарьинского филиалов. Обследованы 124 женщин в возрасте от 20 до 40 лет, в среднем составляя $25,72 \pm 3.8$ лет. Наибольшая частота встречаемости эктопической беременности наблюдается в возрасте от 31 до 35 лет. Сроки гестации были в пределах от 3 до 6 недель. Среди обследованных женщин 62,9% (78) были с первичной ЭБ и 37,09% (46) были с повторной ЭБ. Настоящее исследование было проведено в отделение оперативной гинекологии Джизакского филиала РНЦЭМП в период с 2019 по 2023гг, куда были госпитализированы 124 женщины с диагнозом эктопическая беременность в маточных трубах. Возраст обследованных женщин был в пределах от 20 до 40 лет. Срок гестации был от 3 до 6 недель. Контрольную группу составили 50 женщин в тех же сроках, но с маточной беременностью.

Обследованные женщины поступили с жалобами: на задержку месячных (85%), боли внизу живота (72%), кровянистые выделения из половых путей (85%). Срок беременности по менструальной задержке у женщин составил 5-7 недель. Всем пациенткам было выполнено УЗИ органов малого таза, определен уровень β -ХГ в крови и выполнено МРТ органов малого таза. Обследованные женщины были в возрасте от 19 до 37 лет. На первом этапе 15,3% женщинам ($n=19$), имеющим положительный биохимический тест на беременность, с установленным диагнозом ЭБ по данным УЗИ, выполняли магнитно-резонансные исследования (МРИ) с целью верификации МР (магнитно-резонансных)-симптомов ЭБ. На втором этапе 24,19% (30) женщинам, имеющим положительный биохимический тест на беременность и неинформативные данные УЗИ в разные сроки менструальной задержки, используя ЭБ-паттерны, выделенные на 1 этапе исследования, выполняли МРИ с целью определить информативную ценности МРТ.

Сначала мы изучили МР-паттерны, соответствующие УЗ-симптомам эктопическое плодное яйцо и трубное кольцо как наиболее значимых (100% и 98% ППЦ в диагностике ЭБ соответственно) по данным литературы и наиболее ожидаемых симптомов ЭБ в сроки беременности от 4 до 6/7 недель менструальной задержки по результатам нашего ретроспективного анализа. Жалобы на менструальную задержку имели все женщины, боли внизу живота

– 80%, кровянистые выделения из половых путей – 30% из них. Менструальный срок беременности в день поступления в стационар составил 6,9 нед. \pm 0,75 дня и у всех соответствовал интервалу 6-9 недель менструальной задержки. Средний возраст женщин составил $34,8 \pm 2,3$ лет. Интраоперационный осмотр органов включал оценку размеров матки и придатков, их структурных особенностей, наличие трубного образования его характеристика и размеры, наличие и степень выраженности спаечного процесса, объём гемоперитонеума. Проводили макроскопическое исследование удаленной маточной трубы.

Морфологическое исследование удаленной маточной трубы включало органометрию (измерение длины, толщины маточной трубы, размеры, локализацию и целостность плодместилища), макроскопическое и гистологическое исследования.

Макроскопическое исследование, а также приготовление препаратов для гистологического исследования осуществлялось в патоморфологической лаборатории Джизакского филиала РНЦЭМП. При макроскопическом исследовании оценивали цвет, целостность, размеры маточной трубы, препарировали маточную трубу продольно и оценивали её содержимое: наличие плодного яйца, сгустков крови.

Исследование уровня β -субъединицы ХГЧ в крови обследуемых женщин выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Гонадотропин ИФА-ХГЧ» (ЗАО «АлкорБио»). Поскольку женщины в этих группах различались по сроку беременности, все значения количественного уровня β -ХГ в сыворотке крови мы пересчитали относительно маточное нормальной беременности в сопоставимые её сроки.

Иммунологические исследования были проведены в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Концентрации IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α и VEGF-A в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО "ВЕКТОР-БЕСТ" (Россия, Новосибирск). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой или с использованием коммерческой компьютерной программы "Microplatemanager", которая отражает зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяет сравнивать с ним исследуемые образцы. Определение проводили согласно прилагаемой инструкции.

Проводили исследование полиморфизма генов COL1A1 (rs1800012) и TNF- α (-308 G/A), а также ассоциации этих полиморфизмов с развитием эктопической беременности в узбекской популяции. Исследования проводились с целью изучения ассоциации полиморфизма генотипов гена col1a1 rs1800012 и TNF α -308G/A с внематочной беременностью. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь из локтевой вены объемом 3–5 мл (для забора крови использовались вакутайнеры Beckton-Dickinson) с антикоагулянтом/консервантом 15% трикалиевым EDTA (Ethendianin-

tetraacetic acid). Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови. Путем двойного центрифугирования всего объема цельной крови в буфере RCLB (Red cells lysis buffer - эритроцитарный лизирующий буфер) при скорости 1500 об/мин в течение 15–20 минут осуществлялось лизирование эритроцитов. Дальнейшая очистка лизатов лейкоцитарной массы основана на методе спиртово-солевой обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации, предложенной лабораторией Стенфордского Университета. Генотипирование полиморфных участков гена TNF (G-308A) проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», Москва) и электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле, указанные SNP являются ранее подтвержденными и имеют частоту минорного аллеля 1% и более. Молекулярно-генетическое исследование гена COL1A1 в периферической крови проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В представленной работе исследовался полиморфизм G2046T коллагена-1 типа (международный код полиморфизма - rs1800012), точечная замена нуклеотида гуанина на тимин в некопирующей области гена для фактора транскрипции Sp1 гена COL1A1 в области первого интрона.

Идентификацию продуктов амплификации и их распределение по отношению к маркеру длин проводили в ультрафиолетовом свете (310 нм) после электрофореза в течение 15 минут либо в 10% ПААГ 29:1 при напряжении 300 В (в обоих случаях пробег составлял 3-4 см) и окрашивания бромистым этидием. В качестве маркера длин использовали перевар плазмиды pUC19 рестриктазой Msp1. Для оценки полученных результатов и проведения статистической обработки данных в данной работе использовался пакет программ Microsoft Excel, SISA9.17® и в статистическом программном пакете SISA, Arlequin.

В третьей главе **«Клинико-диагностическая характеристика женщин с эктопической беременностью»** диссертации представлены данные, касающиеся клинической характеристики обследованных женщин.

Самой частой причиной смерти женщин репродуктивного возраста в первом триместре беременности является эктопическая беременность. Нами были обследованы 124 женщин с ЭБ и 50 женщин с маточной беременностью. Анамнестические данные обследованных женщин показали, что возрастной диапазон был от 20 до 40 лет. Более подробный анализ выявил, что в возрасте до 20 лет были 12 женщин с ЭБ (9,7%) и в возрасте 38 лет были 3 (2,4%) женщины, (рис.1).

Как видно из представленных данных, женщины с ЭБ в основном были в возрасте 26 – 35 лет. Вероятно, это связано с тем, что у женщин в этом возрасте чаще встречаются различные воспалительные заболевания, чаще встречаются инфекционные факторы, а также решение использовать вспомогательные технологии и др.

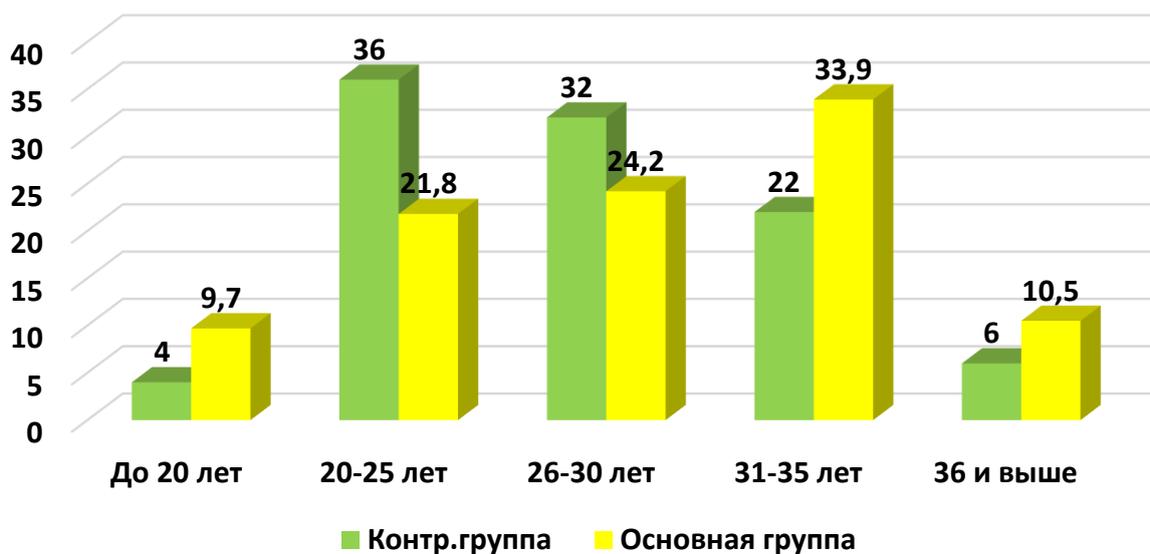


Рис.1. Возрастной анамнез обследованных женщин.

Как видно из представленных данных, женщины с ЭБ в основном были в возрасте 26 – 35 лет. Вероятно, это связано с тем, что у женщин в этом возрасте чаще встречаются различные воспалительные заболевания, чаще встречаются инфекционные факторы, а также решение использовать вспомогательные технологии и др. Анализ клинических данных обследованных женщин показал, что из числа обследованных - у 74 женщин.

была первичная эктопическая беременность, а у 46 – повторная, (рис.2).

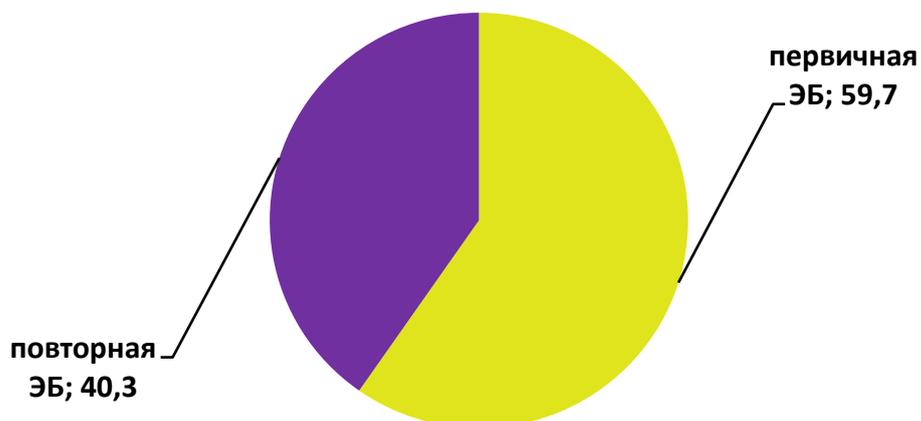


Рис.2. Кратность развития эктопической беременности у обследованных женщин.

Необходимо отметить, что среди женщин с первичной ЭБ 79,48% (62) имели в анамнезе 1 и более беременностей, а 13 женщин (16,7%) не имели беременности, у 18 женщин (23,07%) не было родов. Эктопическая беременность в анамнезе среди всех обследованных женщин была зафиксирована у 18 женщин (14,51%). В прошлом 9 женщинам (7,2%) из

числа обследованных был поставлен диагноз бесплодие с длительностью 10 лет (рис. 2).

Воспалительные заболевания у женщин занимают большую долю всех заболеваний половой сферы. Воспалительные заболевания женских половых органов (ВЗПО) появляются в результате механических, термических, химических повреждений, бактериального заражения. Анализ анамнестических данных женщин с ЭБ показал, что вульвит встречается в 12,09% случаев, (табл.1). При вульвитах затрагиваются внешние половые органы. Является одним из распространённых заболеваний наружных женских половых органов, которое связано с воспалительным процессом вульвы. Основные признаки заболевания - зуд, жжение, обильные выделения, отечность половых губ, дискомфорт при процессе мочеиспускания и половом акте. Данный недуг может возникнуть в результате полного несоблюдения местной гигиены, получения травм наружных половых органов, генитальных либо экстрагенитальных болезней, а также нарушений эндокринной системы. Заболевание может иметь острый либо хронический характер.

Таблица 1.

Воспалительные заболевания у женщин с ЭБ

Заболевания	Основная группа, n=124	Контрольная группа, n=50
Вульвит	15/12,09%	3/6%
Вульвовагинит	43/34,67%	4/8%
Кольпит/вульвит	47/37,9%	6/12%
Цервицит	78/62,9%	3/6%
Эндометриит	82/66,13%	2/4%
Сальпингит	85/68,54%	5/10%
Воспаление яичников	38/30,64%	2/4%

Из числа обследованных женщин вульвовагинит встречается у 34,67%. Вульвовагинит может иметь различные причины и проявления, но его основные симптомы включают зуд, жжение, раздражение и выделения из влагалища. Хронический вульвовагинит длится долго и может периодически обостряться. Вульвовагинит может иметь различные причины, включая инфекционные агенты (бактерии, вирусы, грибки), аллергические реакции, химические раздражители и даже гормональные изменения. Из числа воспалительных заболеваний, наиболее часто встречался цервицит (62,9%), эндометриит (66,13%) и сальпингит (68,54%). При сальпингите в зоне поражения находятся маточные трубы. Возникает в результате отсутствия лечения эндометриита. Может привести к появлению спаек, является фактором риска развития внематочной беременности и бесплодия. В основе большинства этих заболеваний лежит различная инфекция. Анализ анамнеза обследованных женщин показал, что в основе большинства воспалительных заболеваний лежит инфекция, передаваемая половым путем. Согласно данным (рис. 3), у 21,77% обследованных был бактериальный вагиноз, а у

23,28% женщин был хламидиоз. Заражение этой инфекцией возможно в результате нарушения правил личной гигиены, совместного использования индивидуальных средств (полотенце, нижнее белье), использования зараженных инородных тел, вводимых во влагалище, например, наконечники для спринцевания, через половой путь, нарушения правил и технологий при проведении медицинских манипуляций (установка внутриматочных спиралей), появления условий к заражению, снижения иммунитета — травмы, возникшие в результате родоразрешения, аборта, прочих операций, половой контакт во время менструации. Следовательно, наличие бактериальной инфекции также является фактором риска развития эктопической беременности.

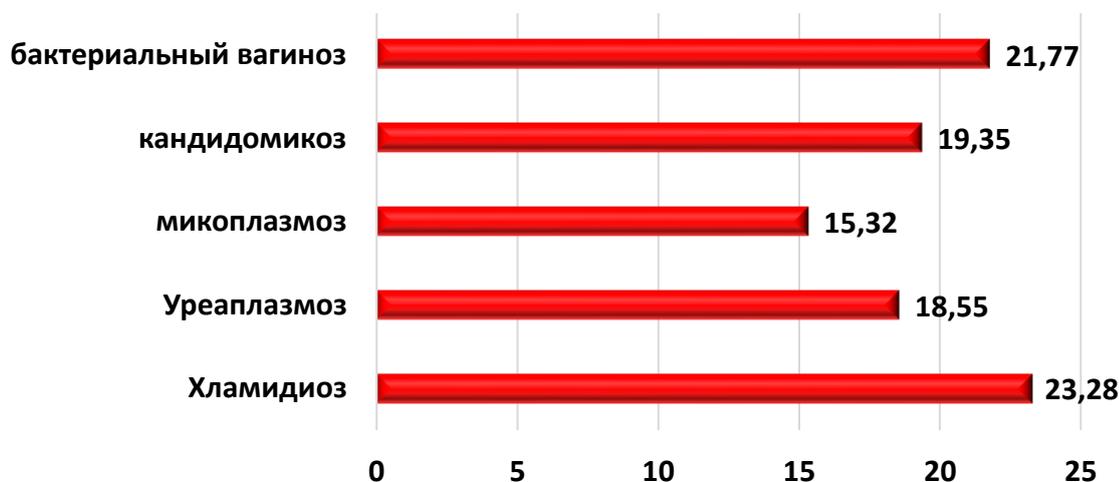


Рис.3. Патогенные бактерии, передающиеся половым путем.

Анализ течения настоящей беременности у пациенток основной группы на момент обращения их в стационар показал, что у каждой десятой женщины имело место нарушение текущего менструального цикла (НМЦ). Причину этого состояния женщины объясняли нарушением схемы приема оральных контрацептивов, а также инструментальными вмешательствами, которые они проводили в предыдущем менструальном цикле, а также отменой приема препарата Диферелин, который они использовали при лечении эндометриоза.

Симптомами воспалительных заболеваний у женщин с ЭБ были: у 25% женщин — нехарактерные выделения. Часто при ЭБ наблюдаются отклонения от нормы по цвету, запаху, консистенции; Боль сопровождает признаки ЭБ у 100% женщин. Причем боль различного характера в любой части половых органов. Локализация боли может совпадать с заселением возбудителя. Но возможна размытая картина заболевания. В любом случае, болевой синдром, включая несильные ноющие боли является «звонком», которые требуют дополнительной диагностики.

68,54% из числа обследованных женщин чувствовали дискомфорт во время полового акта. Беспокоили женщин сухость слизистой, боль, кровянистые выделения, что и стало поводом обратиться к доктору.

Анализ анамнестических данных по настоящей беременности показал, у 18 женщин наступление беременности было способом ЭКО, 8 женщинам проводили индукцию овуляции, инсеминацию проводили 12 женщинам. Способом ИКСИ беременность наступила у 14 женщин. На рисунке 4 представлена частота наступления беременности разными способами ВРТ у женщин этой группы.

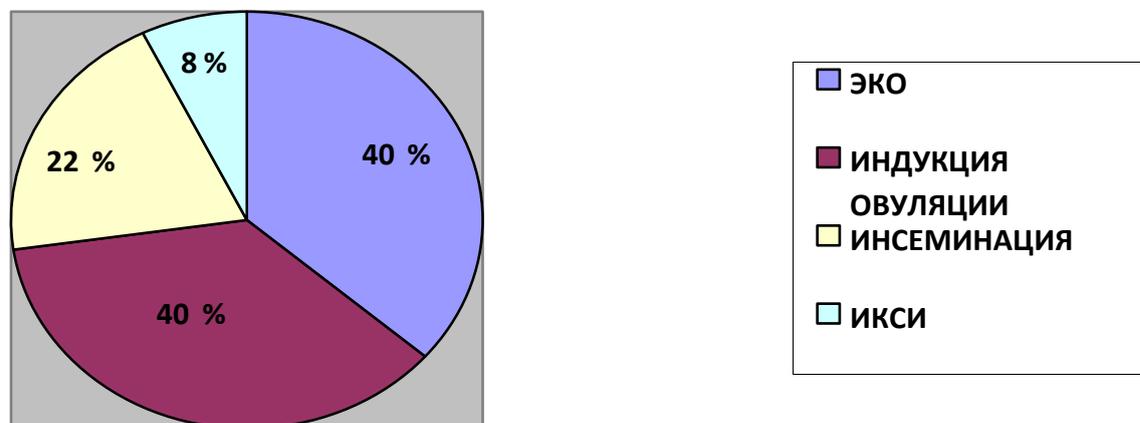


Рис.4. – Частота наступления беременности различными способами.

Как следует из рисунка 2, ЭБ у женщин 2 группы наиболее часто наступала после индукции овуляции и ЭКО, меньшую долю составили инсеминация и ИКСИ ($\chi^2=12,5$; $p=0,0004$).

Пациентки в стационар поступали в состоянии различной степени тяжести. Тяжелое и средней тяжести состояние было установлено у 18,3% женщин. Тяжесть состояния пациенток прямо коррелировала со сроком предполагаемой беременности: состояние средней и тяжелой степени чаще наблюдалось при сроке беременности более 6 недель по сравнению с более ранним ($r=0,88$; $p=0,023$).

Жалобы на слабость и головокружение предъявляли 38,7% женщин (48). Эпизоды потери сознания при поступлении в стационар отмечали 12,9% женщин (16).

Таким образом, анализ жалоб и симптомов, выявленных у большинства пациенток при поступлении в стационар, характеризовался задержкой месячных, болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей, а 10% всех женщин типичные жалобы, характерные для ЭБ, не предъявляли. Клинические симптомы, предъявляемые женщинами, зависели от срока менструальной задержки. Тяжелое состояние, вплоть до потери сознания, наблюдали у пациенток при менструальной задержке, соответствующей 6-8 неделям беременности. У трети из них диагноз был уточнен только на операционном столе.

Всем 124 пациенткам с верифицированной трубной беременностью была выполнена высокочастотная трансвагинальная и трансабдоминальная эхография. Исследование проводилось на аппарате "Sono-Scaps" с

использованием конвексного трансабдоминального датчика частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика частотой 5 МГц.

Общие принципы ультразвукового сканирования при подозрении на эктопическую беременность включали: обнаружение прямых и косвенных признаков маточной беременности малого срока. Идентификацию и интерпретацию "подозрительных" новообразований в области придатков матки и вне проекции яичников. Наличие "свободной" жидкости с мелкоточечной структурой в углублениях малого таза. (Давыдов А.И. и др., 2016).

Анализ анамнестических данных и клинической симптоматики позволил выделить потенциальные факторы риска трубной беременности. Дополнительные факторы были выявлены при оперативной лапароскопии: Спаечный процесс в полости малого таза (28; 22,6%), Перитонеальный эндометриоз (3; 2,4%). Следует отметить, что в 12 (9,6%) случаях не удалось установить потенциальные факторы развития трубной беременности.

Данное исследование подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике трубной беременности, учитывая разнообразие клинических проявлений и факторов риска.

В исследовании 124 пациенткам с диагнозом трубная беременность было проведено оперативное лечение. Из них:

42 женщинам выполнена нижнесрединная лапаротомия в связи с геморрагическим шоком 2–3 степени. 82 пациенткам проведена лапароскопия.

Органосохраняющие операции (сальпинготомия) были выполнены у 17 пациенток с бесплодием и повторной трубной беременностью в анамнезе (Рис. 5).

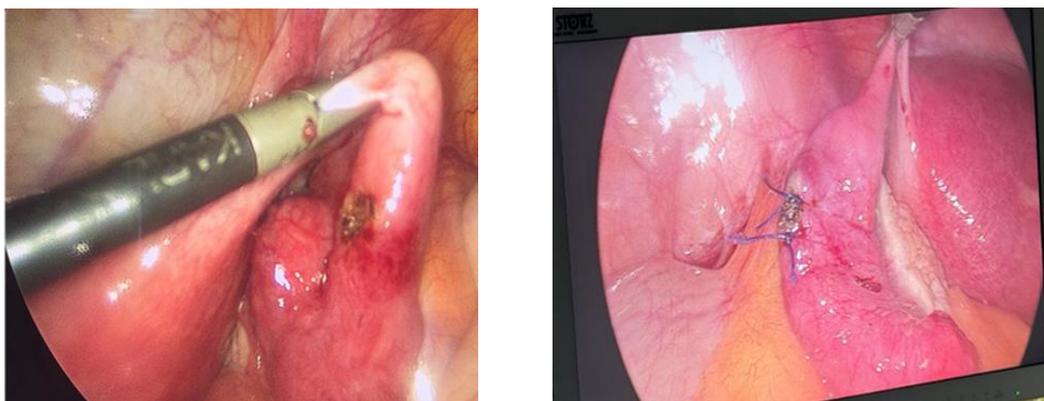


Рис.5. Сальпинготомия правой и левой маточной трубы.

Диагностическая ценность различных ультразвуковых симптомов эктопической беременности варьировала: эктопическое плодное яйцо (ЭПЯ): специфичность 100%, чувствительность 10-20%. Неоднородное некистозное внеяичниковое придатковое образование : чувствительность 60%, частота положительного прогностического результата (ППР) 88,6%.

Гематосальпинкс: чувствительность 84%, специфичность 99%, ППР 96%. Трубное кольцо : чувствительность 20%, ППР 97.8%. Чувствительность ультразвукового исследования в диагностике эктопической беременности зависела от срока менструальной задержки ($r=0,507$, $p=0,01$):

До 6 недель: 42%

6-9 недель: 75,5%

Более 9 недель: 35%

Важно отметить, что, согласно К. Т. Barnhart (2009), клинико-анамнестические данные в сочетании с УЗИ позволяют установить диагноз эктопической беременности в день поступления в стационар только у 40% женщин.

Таким образом, ультразвуковое исследование играет ключевую роль в диагностике эктопической беременности, однако его эффективность зависит от срока гестации и требует комплексного подхода с учетом клинических и лабораторных данных.

Влияние способа наступления беременности на результативность УЗИ.

Наше исследование показало, что результативность первичного ультразвукового исследования зависела от способа наступления беременности. У пациенток с эктопической беременностью (ЭБ) после вспомогательных репродуктивных технологий локализацию плодного яйца не удавалось установить чаще, чем у пациенток с ЭБ в естественном цикле ($\chi^2=5,70$; $p=0,017$). Это обусловлено как малым сроком менструальной задержки, так и большей частотой встречаемости редких форм ЭБ после ВРТ.

Частота встречаемости ультразвуковых симптомов также зависела от сроков менструальной задержки:

При задержке до 9 недель: УЗ-симптомы эктопического плодного яйца и трубного кольца встречались в 5 и 3 раза чаще, чем гематосальпинкс и неоднородное придатковое образование соответственно.

При задержке более 9 недель: УЗ-симптомы неоднородное некистозное внеяичниковое придатковое образование и трубное кольцо встречались в 3 раза чаще, чем гематосальпинкс и эктопической беременность. Оптимальным сроком для визуализации УЗ-симптомов ЭБ можно считать 6-9 недель менструальной задержки. Чувствительность УЗИ в отношении диагностики ЭБ в этом сроке составила 75%, тогда как при 9 и более неделях она была наименьшей (33%).

У женщин группы риска по ЭБ при менструальной задержке:

До 6 недель: совокупность УЗ-симптомов позволила установить диагноз ЭБ у 42%, 77%, 90% в динамике осмотра 24-48-96 часов соответственно.

Более 6 недель: совокупность УЗ-симптомов позволила установить диагноз ЭБ у 75%, 86%, 99% в динамике осмотра через 24-48-96 часов соответственно.

Более 9 недель: совокупность УЗ-симптомов позволили установить

диагноз ЭБ у 35%, 90%, 100% в динамике осмотра через 24-48-96 часов соответственно.

Однако у 27% женщин с менструальной задержкой более 9 недель УЗИ оказалось неинформативным при уровне β -ХГЧ в крови с приростом менее 50% или снижением от исходного, или находящимся на плато. В таких случаях диагноз устанавливали на основании данных гистологического исследования эндометрия и лапароскопии.

Данные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к диагностике ЭБ, учитывающего сроки менструальной задержки, динамику УЗ-симптомов и уровень β -ХГЧ. Анализ результатов диагностики беременности неясной локализации.

Исследование показало, что беременность неясной локализации (БНЛ) чаще наблюдалась у женщин с менструальной задержкой до 6 недель (58%) и более 9 недель (65%), в то время как при задержке 6–9 недель доля таких пациенток составила только 24,5%.

Большинство авторов сходятся во мнении, что наблюдение в динамике каждые 48 часов, включающее УЗИ и определение уровня β -ХГЧ в крови, позволяет у 95% женщин с предварительным диагнозом БНЛ установить ЭБ в течение недели. Наше исследование подтвердило эти данные: диагноз ЭБ был установлен в течение 144 часов у 95% женщин с беременностью в естественном цикле и у 86% женщин после применения ВРТ.

Современный алгоритм диагностики ЭБ, основанный на комбинированном анализе в динамике данных УЗИ и уровня β -ХГЧ в крови, в 5% случаев имеет ложноотрицательный результат. Эти пациентки, как правило, имеют редкие формы ЭБ и нетипичное течение заболевания, что представляет трудности для клинико-инструментальной диагностики.

Исследование показало, что кандидатами на МРТ органов малого таза при неэффективности традиционного алгоритма диагностики ЭБ могут являться:

1. 10% женщин, поступивших в стационар с менструальной задержкой до 6 недель
2. 2–3% женщин с задержкой до 9 недель, которые вынуждены оперироваться по экстренным показаниям с неустановленным диагнозом (БНЛ)
3. 27% женщин с задержкой более 9 недель

Таким образом, изучение возможностей новых методов визуализации, допустимых к применению у беременных, таких как МРТ, и определение их места в современном алгоритме ранней диагностики ЭБ направлено на снижение материнской смертности и улучшение исходов беременности.

Всем пациенткам, поступающим стационар и у которых подозревалась беременность неустановленной локализации, выполнялось определение уровней ХГЧ.

Как показали итоги биохимического исследования, концентрации сывороточного ХГЧ у пациенток с внематочной беременностью варьируют в достаточно широких пределах, достигая 14600 мМЕ/мл. Однако столь

высокие цифры наблюдали только при прогрессирующей беременности, когда в проекции эктопического плодного яйца визуализировали эмбрион с признаками жизнеспособности. В таких ситуациях эхографическое изображение патологической беременности было настолько типичным, что диагноз не вызывал сомнений, а тестирование ХГЧ представляло сугубо научный интерес. Более важным являлась оценка уровней ХГЧ при подозрении на нарушенную трубную беременность у пациенток с неясной клинико-ультразвуковой картиной. У этих женщин уровни ХГЧ колебались от 18 до 3600 мМЕ/мл. Вместе с тем у большинства женщин с верифицированной трубной беременностью (104/83,8%) значения сывороточного ХГЧ были в пределах 160-1380 мМЕ/мл.

У пациенток с маточной беременностью малых сроков (до 5 недель гестации от предполагаемого момента оплодотворения) концентрации сывороточного ХГЧ также определялись конкретной клинической ситуацией. Прежде всего, решающую роль играл предполагаемый срок гестации. Даже при физиологической беременности сроком не более 2-х недель начальные значения ХГЧ не отличались от таковых при трубной беременности. Более того, в 14,6% наблюдений отмечали положительный тест удвоения ХГЧ при эктопической nidации трофобласта. Также широкие различия абсолютных значений ХГЧ регистрировали при нарушенной маточной беременности малых сроков – 1500-10000 мМЕ/мл.

В четвертой главе **«Изучение ассоциации полиморфизма генотипов гена *Coll1a1* rs1800012 и *TNFα* -308G/A с внематочной беременностью в узбекской популяции»** диссертации мы решили определить возможную взаимосвязь между развитием внематочной беременности и полиморфизмом гена *Coll1a1*rs1800012.

Далее при сравнительном анализе генотипов *Coll1a1*rs1800012 по GG генотипу не были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 0.649; 95% CI: 0.32 >0.649> 1.317; 1.441 (p=0.229997)). При анализе гетерозиготного генотипа GT также не были выявлены значимые различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (23,88% и 26,39% соответственно; OR = 0.875; 95% CI: 0.406 >0.875> 1.887; $\chi^2=0.116$ (p=0.733526)). Как видно из таблицы 2, была обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости аллеля T, исследуемого полиморфизма *Coll1a1*rs1800012, и при генотипическом анализе гомозиготного TT генотипа (Таб. 2).

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм - *Coll1a1*rs1800012 вносит значительный вклад в предрасположенность к развитию внематочной беременности у носителей TT генотипа.

Далее (таб.2), был проведен анализ частот аллелей и генотипов гена *TNFα* -308G/A у больных и в контрольной группе. При изучении распределения частот аллелей и генотипов *TNFα* -308G/A в группах больных и в контроле установлено статистически значимое увеличение частоты A

аллеля у больных по сравнению с контрольной группой (11,94% против 4,862%; OR = 2.654; 95% CI: 1.056 >2.654> 6.67; $\chi^2=4.584$ (p=0.032279)).

В тоже время G аллель исследуемого полиморфизма встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой (OR = 0.377; 95% CI: 0.15 >0.377> 0.947; $\chi^2=4.584$ (p=0.032279)).

Таблица 2.

Распределение частот аллелей и генотипов гена *Coll1a1rs1800012* у больных в общей группе.

Генотип	Пациенты, n=67	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=72	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
G	98	73,13	G	121	84,03	4,927 (p=0.02644 6)	0.288 >0.517> 0.931
T	36	26,87	T	23	15,97		1.074 >1.933> 3.476
GG	41	61,19	GG	51	70,83	1.441 (p=0.22999 7)	0.32>0.649 > 1.317
GT	16	23,88	GT	19	26,39	0.116 (p=0.73352 6)	0.406 >0.875> 1.887
TT	10	14,93	TT	2	2,78	6.493 (p=0.011)	1.293 >6.140> 29.161

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск;

При сравнительном анализе генотипов *TNFA -308G/A* по GG генотипу были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 0.343; 95% CI: 0.131 >0.343> 0.897; $\chi^2=5.038$ (p=0.024796)). При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (23,88% и 9,72% соответственно; OR = 2.913; 95% CI: 1.114 >2.913> 7.615; $\chi^2=5.038$ (p=0.024796)). При генотипическом анализе гомозиготного AA генотипа не было зарегистрировано (таб. 3).

Как показано в таблице 4, при сравнительном анализе генотипов *Coll1a1rs1800012* по GG генотипу были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 0.335; 95% CI: 0.137 >0.335> 0.815; $\chi^2=6.023$ (p=0.014121)). При анализе гетерозиготного генотипа GT не были выявлены значимые различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (34,88% и 26,39% соответственно; OR = 1.468; 95% CI: 0.58 >1.468> 3.713; $\chi^2=0.662$ (p=0.415975)).

Таблица 2.

Распределение частот аллелей и генотипов гена *TNFα* -308G/A у больных в общей группе

Генотип	Пациенты, n=67	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=72	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
G	118	88,06	G	137	95,14	4.584 (p=0.03227 9)	0.15 >0.377> 0.947
A	16	11,94	A	7	4,86		1.056 >2.654> 6.67
GG	51	76,12	GG	65	90,28	5.038 (p=0.02479 6)	0.131 >0.343> 0.897
GA	16	23,88	GA	7	9,72	5.038 (p=0.02479 6)	1.114 >2.913> 7.615
AA	0	0,00	AA	0	0,00		

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск;

Таблица 3.

Распределение частот аллелей и генотипов гена *Colla1* rs1800012 у больных в группе женщин без воспалительных процессов

Генотип	Пациенты, n=29	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=72	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
G	36	62,07	G	121	84,03	11.515 (p=0.000691)	0.156 >0.311> 0.622
T	22	37,93	T	23	15,97		
GG	13	44,83	GG	51	70,83	6.023 (p=0.014121) *	0.137 >0.335> 0.815
GT	10	34,48	GT	19	26,39	0.662 (p=0.415975)	0.58 >1.468> 3.713
TT	6	20,69	TT	2	2,78	9.094 (p=0.002564)	1.722 >9.13> 48.415

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск;

Таблица 4.

Распределение частот аллелей и генотипов гена *TNFα* -308G/A у больных в группе женщин без воспалительных процессов

Генотип	Пациенты, n=29	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=72	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
G	53	91,38	G	137	95,14	1.046 (p=0.306 456)	0.165 >0.542 1.781
A	5	8,62	A	7	4,86		0.561 >1.846 6.073
GG	24	82,76	GG	65	90,28	1.116 (p=0.290 695)	0.15 >0.517 1.785
GA	5	17,24	GA	7	9,72	1.116 (p=0.290 695)	0.56 >1.935 6.681
AA	0	0,00	AA	0	0,00		

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск;

Как видно из таблицы выше, была обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости аллеля T, исследуемого полиморфизма *coll1a1* rs1800012, и при генотипическом анализе гомозиготного TT генотипа в данной подгруппе (20,69% и 2,78% соответственно; OR = 9.13; 95% CI: 1.722 >9.13> 48.415; $\chi^2=9.094$ (p=0.002564)).

Далее, в этой подгруппе был изучен характер распределения аллелей и генотипов гена *TNFα* -308G/A у больных в группе женщин без воспалительных процессов в органах малого таза.

Далее, как видно из таб.5, был проведен анализ частот аллелей и генотипов гена *TNFα* -308G/A в группах больных и в контроле не установлено статистически значимое увеличение частоты A аллеля у больных по сравнению с контрольной группой, так же как и при изучении распределении G аллеля исследуемого полиморфизма, который встречался незначительно реже по сравнению с контрольной группой.

При сравнительном анализе генотипов *TNFα* -308G/A по GG генотипу также как и при изучении аллельных вариантов, не были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой. При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены небольшие различия между частотой встречаемости у больных и в контрольной группе (17,24% и 9,72% соответственно), однако они не достигали истинной значимости. При генотипическом анализе гомозиготного AA генотипа не было зарегистрировано.

Таблица 5.

Распределение частот аллелей и генотипов гена *Coll1a1* rs1800012 у больных в группе женщин с наличием воспалительных процессов

Генотип	Пациенты, n=38	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=72	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
G	62	78,48	G	121	84,03	0.213 (p=0.644 242)	0.405 >0.842< 1.749
T	14	17,72	T	23	15,97		0.572 >1.188< 2.46
GG	28	73,68	GG	51	70,83	0.1 (p=0.751 974)	0.477 >1.153< 2.788
GT	6	15,79	GT	19	26,39	1.591 (p=0.207 161)	0.189 >0.523< 1.447
TT	4	10,53	TT	2	2,78	2.896 (p=0.088 812)	0.718 >4.118< 23.604

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск;

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм - *coll1a1* rs1800012 вносит более значимый вклад в предрасположенность к развитию внематочной беременности у носителей TT генотипа, тогда как исследуемый ОНП *TNF α* -308G/A не играет никакой роли в данной выборке. Далее, при сравнительном анализе генотипов *coll1a1* rs1800012 по GG генотипу не были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 1.153; 95% CI: 0.477 >1.153< 2.788; $\chi^2=0.1$ (p=0.751974)). При анализе гетерозиготного генотипа GT также не были выявлены значимые различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (15,79% и 26,39% соответственно; OR = 0.523; 95% CI: 0.189 >0.523< 1.447; $\chi^2=1.591$ (p=0.207161)). Как видно из таблицы выше, в частоте встречаемости аллеля T, исследуемого полиморфизма *coll1a1* rs1800012, и при генотипическом анализе гомозиготного TT генотипа, также не были найдены.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм - *coll1a1* rs1800012 не вносит значительный предрасполагающий вклад к развитию внематочной беременности.

Далее, (табл.6) был проведен анализ частот аллелей и генотипов гена *TNF α* -308G/A в группе женщин с наличием воспалительных процессов и в контрольной группе. При изучении распределения частот аллелей и генотипов *TNF α* -308G/A в группах больных и в контроле установлено статистически значимое увеличение частоты A аллеля у больных по

сравнению с контрольной группой (13,92% против 4,862%; OR = 3.312; 95% CI: 1.228 >3.312> 8.936; $\chi^2=6.119$ (p=0.013376). В тоже время G аллель исследуемого полиморфизма встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой (OR = 0.302; 95% CI: 0.112 >0.302> 0.815; $\chi^2=6.119$ (p=0.013376).

Таблица 6.

Распределение частот аллелей и генотипов гена *TNF α* -308G/A у больных в группе женщин с наличием воспалительных процессов

Генотип	Пациенты, n=38	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=72	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
G	65	82,28	G	137	95,14	6.119 (p=0.013376)	0.112 >0.302> 0.815
A	11	13,92	A	7	4,86		1.228 >3.312> 8.936
GG	27	71,05	GG	65	90,28	6.717 (p=0.009549)	0.093 >0.264> 0.754
GA	11	28,95	GA	7	9,72	6.717 (p=0.009549)	1.326 >3.783> 10.795
AA	0	0,00	AA	0	0,00		

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск;

При сравнительном анализе генотипов *TNF α* -308G/A по GG генотипу были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 0.264; 95% CI: 0.093 >0.264> 0.754; $\chi^2=6.717$ (p=0.009549)). При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (23,88% и 9,72% соответственно; OR = 3.783; 95% CI: 1.326 >3.783> 10.795; $\chi^2=6.717$ (p=0.009549)). При генотипическом анализе гомозиготного AA генотипа не было зарегистрировано.

В пятой главе «Уровень сывороточных цитокинов у женщин с эктопической беременностью в зависимости от клинического состояния» диссертации представлены данные изученных цитокинов у женщин с ЭБ в зависимости от наличия и отсутствия воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). В целях адекватной интерпретации, 73 обследованных женщин с ЭБ были разделены на 2 группы: 1-я группа - 35 женщин с ЭБ без ВЗОМТ и 2-я группа – 38 женщин с ЭБ на фоне ВЗОМТ. Контрольную группу составили 25 женщин с нормальной маточной беременностью в тех же сроках гестации.

Нами были изучены уровни провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α) и противовоспалительных (IL4) цитокинов, а также ростового фактора – VEGF A. Как в видно из данных таблицы 1, уровень IL-1 β при маточной беременности составил в среднем $159,2 \pm 10,9$ пг/мл. IL-1 β является одним из ключевых факторов иммунной реакции, способный индуцировать широкий

Таблица 7.

Уровень цитокинов у обследованных беременных женщин

Цитокины, Пг/мл	Контрольная группа, n=25	1-я группа, n=35	2-я группа, n=38
IL-1 β	$159,2 \pm 10,9$	$192,3 \pm 14,6^*$	$219,3 \pm 13,1^* \wedge$
IL-4	$230,4 \pm 10,5$	$167,8 \pm 9,3^*$	$138,6 \pm 8,2^* \wedge$
IL-6	$41,3 \pm 2,3$	$68,5 \pm 8,4^*$	$87,6 \pm 7,3^* \wedge$
IL-8	$104,5 \pm 8,7$	$153,2 \pm 9,2^*$	$185,7 \pm 15,8^* \wedge$
TNF α	$36,8 \pm 2,4$	$75,6 \pm 6,3^*$	$99,3 \pm 7,3^* \wedge$
VEGF A	$137,4 \pm 12,3$	$227,4 \pm 12,3^*$	$332,4 \pm 14,8^* \wedge$

Примечание: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе

\wedge Значения достоверны по отношению к 1-й группе (P<0,05 – 0,001).

спектр биологических изменений в различных клеточных популяциях. Он также играет определенную роль в гемостазе, воздействуя на эндотелиальные клетки, индуцируя прокоагуляционную и снижая антикоагуляционную активность, регулируя сосудистую проницаемость и миграцию лейкоцитов в ткани []. У женщин с ЭБ без ВЗОМТ уровень данного цитокина был достоверно повышен относительно контрольной группы (P<0,05). А у женщин с ЭБ на фоне ВЗОМТ уровень IL-1 β в 1,37 раза (P<0,05) был выше значений женщин с маточной беременностью, составивших контрольную группу.

Анализ результатов изучения уровня IL-4 показал, что при физиологическом течении беременности уровень противовоспалительного цитокина составил в среднем $230,4 \pm 6,5$ пг/мл. Этот цитокин обладает широким спектром биологического действия, наиболее известными являются угнетение воспалительного ответа и увеличения гуморального иммунитета. IL-4 участвует совместно с прогестероном в подготовке эндометрия к имплантации обеспечивая локальную иммуносупрессию путем ограничения активности ЕК, макрофагов, активации Т-супрессоров, экспрессии рецепторов для стероидных гормонов. В наших исследованиях было выявлено, что уровень IL-4 у женщин с ЭБ достоверно снижен, в 1,37 раза, в сравнении с данными контрольной группы (P<0,01), а у женщин с ЭБ на фоне ВЗОМТ уровень IL-4 был еще ниже, в 1,66 раза, (P<0,001). Следовательно, уровень противовоспалительного цитокина супрессирован, особенно при наличие воспаления.

IL-6 стимулирует окончательное созревание В-клеток в иммуноглобулинпродуцирующие клетки. В наших исследованиях уровень IL-6 у женщин контрольной группы составил в среднем $41,3 \pm 2,3$ пг/мл.

Эктопическая беременность характеризуется повышенным уровнем IL-6 - в 1,66 раза выше значений контрольной группы ($P < 0,01$). Однако воспалительные процессы способствуют еще большему повышению уровня IL-6 - в 2 с лишним раза ($P < 0,001$) выше значений контрольной группы и в 1,3 раза выше значений женщин с ЭБ без воспалительных процессов ($P < 0,05$). По данным S.Das и соавт. (2002), IL-6, наряду с другими цитокинами, участвует в стимуляции аутокринно/паракринным способом экспрессии рецепторов ламинина и коллагена (α_1 - и α_2 - интегрины), способствуя имплантации бластоцисты.

IL-8 является представителем семейства хемокинов. В репродуктивной биологии эти молекулы участвуют в процессах овуляции, менструации, оплодотворения и имплантации эмбриона. Уровень IL-8 при физиологической беременности на раннем этапе составляет в среднем $104,5 \pm 8,7$ пг/мл. Предполагается, что осуществляется двойная регуляция продукции хемокинов: с одной стороны, гормональная (прогестерон), с другой – имплантирующимся эмбрионом. IL-8 продуцируется в плаценте в течение физиологической беременности, но его продукция увеличивается при патологически протекающей беременности. Так, у женщин с ЭБ уровень этого хемокина возрастал почти в 1,5 раза, ($P < 0,01$) и еще больше возрастал, когда развивается ЭБ на фоне воспаления, ($P < 0,001$). Повышенный уровень IL-8 является ранним событием при эктопической беременности, которое предшествует появлению клинических симптомов.

К числу иммуносупрессивных полипептидов, продуцируемых гемопоэтическими и другими клетками репродуктивного тракта, относится TNF α . Это один из наиболее плеiotропных цитокинов, влияющих на все клетки, изменяющий их рост, дифференцировку и выживание, индуцирующий широкий ранг функциональных изменений, иногда противоположных. Показано, что синтез TNF α , синтезируемый активированными макрофагами при маточной нормальной беременности в ранние сроки составляет в среднем - $36,8 \pm 2,4$ пг/мл. Рядом авторов выявлено, что этот цитокин экспрессируется в эндометрии человека и в децидуальной оболочке в I триместре, но роль его в процессе имплантации не установлена. Показано, что TNF α индуцирует экспрессию антигенов I класса МНС на трофобласте крысы и угнетает рост клеток трофобласта *in vitro*, но стимулирует рост фибробластов эмбриона (Hant J. Et al., 2002). У женщин с ЭБ уровень TNF α был в 2 раза выше значений контрольной группы ($P < 0,01$). Возрастает количество данных, подтверждающих причинную связь между субклинической внутриутробной инфекцией и выкидышами. Точка зрения ряда исследователей согласуется с тем, что бактериальные продукты увеличивают биосинтез простагландинов и это, в свою очередь ведет к процессу изгнания плода – микробные продукты активируют макрофагально-моноцитарную систему хозяина и цитокины сигнализируют о начале изгнания плода. Поэтому, не удивительно, что при ЭБ на фоне воспалительных процессов уровень TNF α почти в 3 раза возрастает,

($P < 0,001$).

Особое значение приобретает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) при беременности. Гармоничное развитие плаценты зависит от содружественного взаимодействия сосудистых факторов роста.

В условиях физиологической беременности VEGF A, контролирует выработку большого количества белков и гормонов в трофобласте, активацию ангиогенеза в репродуктивной системе женщины, стимулирует пролиферацию трофобласта и повышает его устойчивость к цитотоксичности НК-клеток. В наших исследованиях при физиологической беременности на ранних этапах уровень VEGF A составил в среднем $137,4 \pm 12,3$ пг/мл. В ряде работ установлено, что экспрессия VEGF A повышена в тканях хориона и в периферической крови женщин со спонтанным выкидышем, привычным невынашиванием в анамнезе и при внематочной беременности. Как видно из представленных данных в табл.1, уровень VEGF A при эктопической беременности составил в среднем $227,6 \pm 12,3$ пг/мл, что в 1,66 раза выше показателей контрольной группы ($P < 0,01$). А при ЭБ на фоне воспалительных процессов уровень этого фактора роста еще более был высоким – $332,5 \pm 14,8$ пг/мл ($P < 0,001$). Основываясь на биологических свойствах и механизмах данного ростового фактора мы предполагаем, что вероятное увеличение глубины проникновения трофобласта в стенку маточных труб положительно коррелирует увеличением концентрации VEGF-A в сыворотке крови женщин с ЭБ.

Таким образом, проведенное исследование по изучению уровня цитокинов и ростового фактора показало, что при беременности наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов относительно небеременных женщин, но это повышение находится в физиологических пределах, а преобладают цитокины синтезируемые Th-2 типа (гуморальный тип иммунного ответа). Нарушение этого баланса приводит к акушерской патологии, в частности к эктопической беременности, которая в силу превалирования воспалительных факторов, приводит к прерыванию беременности. В этом плане, роль Th-1 цитокинов при эктопической беременности объясняется эмбриотоксичным действием провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и снижением противовоспалительных цитокинов (IL-4).

В подглаве «Взаимосвязь результатов цитокинового статуса с клинико-лабораторными данными женщин с ЭБ» показана связь уровня изученных цитокинов с клиническими, инструментальными и гормональными (β -ХГ) параметрами, что дает возможность ранней диагностики развития ЭБ.

Анализируя полученные результаты было показано, что у женщин с выявленной эктопической беременностью в сроках 6-9 недель на фоне повышенного уровня изученных цитокинов с прогностическим критерием: IL-1 β - < 160 пг/мл, IL-6 - > 60 пг/мл, IL-4 - < 180 пг/мл, IL-8 - > 130 пг/мл, TNF α -

>60 пг/мл, VEGF A - >200 пг/мл, β -ХГЧ – прирост >53%, с совокупностью УЗ-симптомом диагностируется эктопическая беременность.

Основываясь на биологических свойствах и механизмах цитокинов мы предполагаем, что увеличение глубины проникновения трофобласта в стенку маточных труб положительно коррелирует увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови женщин с ЭБ. Видимо, повышенная продукция ключевых цитокинов делает возможным более глубокое проникновение трофобластической ткани в стенку маточных труб для дальнейшей вероятной имплантации.

Учитывая высокую чувствительность, специфичность тест-систем, а также прогностическую ценность содержания провоспалительных цитокинов и ростового фактора VEGF-A в сыворотке, можно предположить, что эти факторы являются хорошим предиктором глубокой инвазии трофобластов и, как следствие, большего разрушения стенки маточных труб при ЭБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Факторами риска ЭБ явились: воспалительные заболевания органов малого таза (66,7%), инфекции, передаваемые половым путем (35,5%), эндометриоз (33,3%), бесплодие (18,9%), а также оперативные вмешательства на органах брюшной полости (12%).

2. Показано, что полиморфизм гена - *COL1A1* rs1800012 вносит значительный вклад в предрасположенность к развитию внематочной беременности у носителей TT генотипа в узбекской популяции; гетерозиготный генотип GA гена *TNF α* вносит значительный вклад в предрасположенность к развитию эктопической беременности у женщин узбекской популяции;

3. Выявлено, что синтез ключевых про- (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов у женщин с эктопической беременностью достоверно повышен; показано, что у женщин с ЭБ уровни изученных цитокинов на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза достоверно выше, чем у женщин без ВЗОМТ. Синтез фактора роста VEGF A у женщин с ЭБ на фоне ВЗОМТ достоверно выше ($P < 0,001$), чем у женщин без ВЗОМТ;

4. Высокой степени риск развития повторной ЭБ имеют такие признаки, как неблагополучный социальный статус, бесплодие в анамнезе, перенесенные хирургические вмешательства, воспалительные заболевания гениталий, заболевания, передающиеся половым путем, время с момента появления первых клинических признаков до начала операции, консервативные операции на маточных трубах, осложненное течение послеоперационного периода.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SHADMANOVA DILAFRUZ SAMADOVNA

**IMMUNOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF ECTOPIC PREGNANCY AND IMPROVING THE
PREVENTION OF RECURRENCES**

14.00.36–Allergology and immunology

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

TASHKENT – 2025

The The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2022.2.PhD/Tib2016.

The dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) was completed at the Tashkent Medical Akademi.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.sammi.uz) and the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser: **Shamsutdinova Maksuda Ilyasovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Mukhamedov Rustam Sultanovich**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lead organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The dissertation will be defended on "" __ 2025 at __ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. Address: 100060, Tashkent, Ya. Gulyamova street, house 74. Tel./fax: (+99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (registered under No. ____). Address: 100060, Tashkent, Y. Gulyamova street, house 74. Tel./fax: (+99871) 233-08-55.

The abstract of the dissertation was sent on " ____ " ____ ____ 2025.
(distribution protocol No. ____ dated ____ 2025).

T.U. Aripova

Academic Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

Kh.M.Khatamov

Scientific secretary of the scientific council for the award scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council on awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)

The purpose of the study is to study the immunological and genetic aspects of ectopic pregnancy and optimize the prevention of relapses.

The objects of the study were 124 patients with ectopic pregnancy, women were divided into 2 groups: 1 group of patients with a primary ectopic pregnancy and 2 group of patients with repeated ectopic pregnancy, who were hospitalized in the period 2019-2023. at the clinical base of the Jizzakh branch of the Republican Research Center for Emergency Medicine in the department of operative gynecology.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, the pathogenetic mechanisms of the significance of laparotomic and laparoscopic approaches during surgical intervention for primary and repeated EP are presented, and an assessment of organ-preserving operations in the genesis of the occurrence of repeated ectopic pregnancy is given.

For the first time, based on a statistical analysis of the results of studying the somatic status, reproductive history, the nature of the surgical intervention, and the characteristics of the postoperative period, the most significant risk factors for the occurrence of recurrent EP were identified, a prognostic method was developed and tested for assessing the degree of risk of recurrent EP in women who had previously suffered it.

For the first time, the method of complex rehabilitation therapy after surgery for EP using therapeutic resources has been scientifically substantiated and its effectiveness has been assessed based on clinical data, diagnostic laparoscopy, monitoring of cytokine status and evaluation over follow-up.

For the first time, the diagnostic significance of VEGF and TNF-alpha in the early prediction of ectopic pregnancy will be clarified. The sensitivity, specificity and prognostic significance of each indicator in the early diagnosis of ectopic pregnancy will be calculated.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the immunogenetic aspects of the development of ectopic pregnancy and the improvement of recurrence prevention:

first scientific novelty: for the first time, a methodological recommendation "Method for early diagnosis of ectopic pregnancy and improvement of recurrence prevention" was developed to identify a sharp increase in the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) in the body of women with ectopic pregnancy against the background of inflammatory diseases of the pelvic organs due to increased systemic inflammation (Certificate of the Scientific Council of the Tashkent Medical Academy No. 01-00606 dated January 25, 2023). This proposal has been implemented in the practice of the Jizzakh Regional Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care. Introduced into practice by the Syrdarya regional branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care by order No. 68 dated 20.10.2023 (Certificate of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 7 dated October 22, 2024); *social effectiveness:* the introduction of scientific results into clinical

practice allows for early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction of complications, improvement of the quality of medical care, reduction of rehabilitation time, and improvement of the quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Jizzakh and Syrdarya regional branches of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care is based on the reduction of the period of inpatient treatment by 3 days due to the identification of clinical and immunological markers and the correct choice of treatment tactics, the use of a method for early diagnosis of ectopic pregnancy and improvement of recurrence prevention. *Conclusion*: an increase in the number of vascular endothelial growth factor in women with ectopic pregnancy against the background of pelvic inflammatory diseases due to the intensification of inflammatory and angiogenic processes has been substantiated.

second scientific novelty: for the first time, a methodological recommendation "Method for early diagnosis of ectopic pregnancy and improvement of recurrence prevention" was developed to prove a reliable increase in the level of VEGF-A in the body of women with ectopic pregnancy against the background of inflammatory diseases of the pelvic organs due to the intensification of inflammatory and angiogenic processes (Certificate of the Scientific Council of the Tashkent Medical Academy No. 01-00606 dated January 25, 2023). This proposal was put into practice by order of the Jizzakh Regional Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 74 dated 16.10.2023 and the Syrdarya Regional Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 68 dated 20.10.2023 (Certificate of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 7 dated October 22, 2024); *social effectiveness*: the introduction of scientific results into clinical practice will optimize early diagnosis, treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, reduce the duration of rehabilitation and improve the quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Jizzakh and Syrdarya regional branches of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care is based on reducing the length of inpatient treatment by 3 days due to the identification of clinical and immunological markers for early diagnosis of ectopic pregnancy and the use of a method for improving the prevention of recurrence and correct choice of treatment tactics. *Conclusion*: an increase in the number of vascular endothelial growth factor in women with ectopic pregnancy against the background of pelvic inflammatory diseases due to the intensification of inflammatory and angiogenic processes has been substantiated.

third scientific novelty: for the first time, a methodological recommendation "Method for early diagnosis of ectopic pregnancy and improvement of recurrence prevention" was developed to reduce the level of the anti-inflammatory cytokine IL-4 in women with ectopic pregnancy against the background of pelvic inflammatory diseases compared to women with uterine pregnancy (Certificate of the Scientific Council of the Tashkent Medical Academy No. 01-00606 dated

January 25, 2023). This proposal was introduced into the practice of the Jizzakh Regional Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care; *social effectiveness*: the introduction of scientific results into clinical practice allows optimizing early diagnosis, treatment tactics, reducing the development of complications, improving the quality of medical care, reducing rehabilitation time, and improving the quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Jizzakh and Syrdarya regional branches of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care is based on reducing the period of inpatient treatment by 3 days due to the use of the method of early diagnosis of ectopic pregnancy and improving the prevention of recurrence, identifying clinical and immunological markers, and correctly choosing treatment tactics. *Conclusion*: a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine in women with ectopic pregnancy against the background of inflammatory diseases of the pelvic organs compared to women with uterine pregnancy was substantiated.

Fourth scientific novelty: for the first time, a methodological recommendation "Method for early diagnosis of ectopic pregnancy and improvement of recurrence prevention" was developed (conclusion of the Scientific Council of the Tashkent Medical Academy No. 01-00606 dated January 25, 2023) to prove that the development of ectopic pregnancy in Uzbek women is due to the higher prevalence of the homozygous TT genotype of the COL1A1 rs1800012 gene polymorphism and the heterozygous GA genotype of the TNF α -308G/A gene polymorphism. *social effectiveness*: the introduction of scientific results into clinical practice allows optimizing early diagnosis, treatment tactics, reducing the development of complications, improving the quality of medical care, reducing rehabilitation time, and improving the quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Jizzakh and Syrdarya regional branches of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care is based on reducing the time of inpatient treatment by 3 days due to the use of the method of early diagnosis of ectopic pregnancy and improving the prevention of recurrence, identifying clinical and immunological markers, and correctly choosing treatment tactics. *Conclusion*: the relationship between the development of ectopic pregnancy in women of Uzbek nationality and the alleles and genotypes of the COL1A1 rs1800012 gene and the TNF α -308G/A gene polymorphisms was substantiated.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, including a review of the literature and chapters of own research, a conclusion, conclusions and practical recommendations, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 103 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. M.I.Shamsudinova, F.N.Norquziev, D.S.Shadmanova, R.I.Isroilov. Signs of Morpofunctional Insufficiency of the Fallopian Tube in the Development of Ectopic Pregnancy. // Journal «American Journal of Medicine and Sciences», 2023.13(5), pp.691-694. (14.00.00; №2).

2. Д.С.Шадманова Д.С., М.И.Шамсутдинова, З.С.Камалов. Иммуногенетические маркёры для диагностики развития эктопической беременности». // Назарий ва клиник тиббиёт журнали.-Ташкент. 2022. - №4.- С -96-99. (14.00.00; №3).

3. Д.С.Шадманова, М.И.Шамсутдинова, Д.Д.Саиджалилова. Роль факторов риска развития внематочная беременности и метода ее лечения в развитии осложнений // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент. -2023. -№8. -С.110-113. (14.00.00; №13).

4. Д.С.Шадманова, М.И.Шамсутдинова, З.С.Камалов. Роль сосудисто-эндотелиального фактора (СЭФР) и его рецептора при эктопической беременности // Журнал гуманитарных и естественных наук. ISSN:2181-4007. Ташкент. 2024. -№16 (11), -С.236-239. (14.00.00 №26).

II бўлим (II часть; II part)

5. Д.С.Шадманова Ш.М.Ропиева, Ш.С.Носирова З.Г.Худоёрова Х.А.Сафарова. Апоплексия яичника в клинике неотложной гинекологии. // Материалы 13-й Республиканской научно-практической конференции - Ташкент. // Вестник экстренной медицины-Ташкент-2016-№2. -С.225-226.

6.Шадманова Д.С, Ш.М.Ропиева , Ш.С.Носирова, А.С.Камарин. Роль сосудисто-эндотелиального фактора роста при эктопической беременности. Материалы 13-й Республиканской научно-практической конференции Ташкент. //Вестник экстренной медицины-Ташкент-2016-№2. С-220-221.

7. Д.С. Шадманова, Ф.Н.Норкузиев, А.С. Камарин. Роль сосудисто-эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при эктопической беременности //ISCIENCE.IN.UA. Актуальные вызовы современной науки X Международная научная конференция. Украина. 2017. Выпуск 10, Часть 2. - С. 83-88. Сертификат № 1702076.

8. Д.С.Шадманова, Б.Ж.Хамракулов. Клинические наблюдения разрывов матки во втором триместре беременности // Материалы IV съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана -Ташкент, 2018 г. // Вестник экстренной медицины-Ташкент-2018-№ 2. -С.174

9. Д.С.Шадманова, М.И.Шамсутдинова. Иммуногенетические аспекты развития эктопической беременности у женщин // Сборник материалов. Международной научно-практической конференции «Современные научные

исследования в медицине: Актуальные вопросы, Достижения и инновации» Термиз. 13 мая 2022.- С.311-312.

10. М.И.Шамсутдинова, Д.С.Шадманова. Иммуногенетические аспекты для диагностики развития эктопической беременности. // MATERIALS. «Problems of modern surgery. International scientific and practical Conference with the Participation of Foreign Scientists» 12 October 2022. Andijan. -С.366-368.

11.Шадманова Д.С, М.И.Шамсутдинова. Изучение асоциации полиморфизма генотипов гена COL1A1 RS 1800012 и TNFA-308G/A с внематочной беременностью в узбекской популяции // Назарий ва клиник тиббиёт журналы.-Ташкент -2023.-№3, -С.185.

12. Д.С.Шадманова, М.Т. Хусанходжаева, Ф.Т. Исмаилова. Оптимизация диагностических критериев при трубной беременности на догоспитальном этапе. Материалы VIII съезда Республиканский научно-практической конференции. Бухара, Узбекистан. // Вестник экстренной медицины. Бухара-2023, том 16, -№ 3. -С.164-165.

13. Д.С.Шадманова, М.Т. Хусанходжаева, Ф.Т. Исмаилова. Изучение полиморфизма генотипов гена coll1a1 rs1800012 и tnfa-308g/a при внематочной беременности». Материалы VIII съезда Республиканский научно-практической конференции. Бухара, Узбекистан. // Вестник экстренной медицины. Бухара-2023, том 16, -№ 3. -С.162-163.

14.Д.С.Шадманова, З.С.Камалов. Роль генов TNF-308/GA при развитие эктопической беременности // International scientific-online conference. Journal The Oretical Aspects in the Formation of Pedagogical Sciences. GB (Великобритания) 2024. Т.3, Выпуск 20. -С. 55-58.

15.Д.С.Шадманова, М.И.Шамсутдинова, З.С.Камалов. Способ ранней диагностики эктопической беременности и усовершенствование профилактики рецидивов // Методические рекомендации.Ташкент.2023.-20 с.

Автореферат “Nazariy va klinik tibbiyot” журнали таҳририяти томонидан таҳрирдан ўтказилди, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Буюртма № 311

Шартли босма табоги: 4,5 б.т , Бичими: 60x84 1/16

Адади: 100 дона, 2025 йил чоп этилди

Тошкент Тиббиёт Академияси Босмахонаси
100047, Тошкент шаҳри, Маҳтумкули кучаси-103уй.

Тел: +99871 289 44 01; Моб: +99893 503 60 03