

**ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ТАСТАНОВА ГУЛЧЕҲРА ЭШТАЕВНА

**ЙЎЛДОШ ҚОН ТОМИРЛАРИ ВА ТЎҚИМА СТРУКТУРАЛАРИНИНГ
ФИЗИОЛОГИК ВА АСОРАТЛАНГАН ГЕСТАЦИЯ ДАВРИДА
МОРФОЛОГИК ҲОЛАТИ**

14.00.02 – Морфология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctoral of science (DSc) dissertation

Тастанова Гулчехра Эштаевна

Йўлдош қон томирлари ва тўқима
структураларининг физиологик ва асоратланган
гестация даврида морфологик ҳолати..... 3

Тастанова Гулчехра Эштаевна

Морфологическое состояние кровеносных
сосудов и тканевых структур плаценты
при физиологической и осложненной гестации 31

Tastanova Gulchekhra Eshtaevna

Morphological state of blood vessels and
tissue structures of the placenta in physiological
and complicated gestation..... 63

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ТАСТАНОВА ГУЛЧЕҲРА ЭШТАЕВНА

**ЙЎЛДОШ ҚОН ТОМИРЛАРИ ВА ТЎҚИМА СТРУКТУРАЛАРИНИНГ
ФИЗИОЛОГИК ВА АСОРАТЛАНГАН ГЕСТАЦИЯ ДАВРИДА
МОРФОЛОГИК ҲОЛАТИ**

14.00.02 – Морфология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.4.DSc/Tib32 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.Ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Миршарапов Уткур Миршарапович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Азизова Феруза Хусановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юлдашев Бахром Сабиржанович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Стельникова Ирина Геннадьевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Тиб.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават мажлислар зали. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

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

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж. Усманов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...2020 йилда дунё бўйлаб ҳар куни 800 минг аёл ҳомиладорлик ва туғиш билан боғлиқ олдини олиш мумкин бўлган сабаблардан вафот этишган ва ҳар икки дақиқада битта оналар ўлими содир бўлади, 20 миллионга яқин янги туғилган чақалоқ кам вазн билан туғилади ва бу болалар ўлимига олиб келадиган сабаблардан биридир...»¹. Чақалоқлар ўлими билан боғлиқ ҳолатларнинг 42 фоизидан ортиғида бевосита ўлим сабаби перинатал давр патологияси ҳисобланади. Ҳомиладорлик аёл организми учун физиологик ҳолат бўлиб, клиник белгилар бўлмаса, одатий мослашиш жараёни сифатида кечади. Йўлдош патологияларининг клиник-морфологик моҳиятини билиш нафақат йўлдошнинг, балки киндикнинг ҳам таркибий тузилишининг умумий тамойиллари ва асоратланган ҳомиладорлик сабаблари ҳақида аниқ маълумотларни беради. Анте- ва перинатал даврдаги патологиянинг замонавий муаммоси ҳомиладорлик давридаги кўплаб патологик ҳолатларнинг натижаси бўлган, йўлдош тўқимаси тузилмаларида морфофункционал ўзгаришлар туфайли келиб чиққан, фетоплацентар етишмовчиликнинг (ФПЕ) ривожланиши ва она организми фетоплацентар тизимининг турли патологик шароитларга мураккаб реакцияси ҳисобланади. Антенатал даврда ҳомилани ҳимоя қилиш ва пренатал диагностика соҳасида эришилган сезиларли ютуқларга қарамай, баъзи ҳолларда турли хил ноқулай омиллар таъсири остида ҳомиладорликнинг эрта тугашига, ҳомиланинг бачадон ичидаги ўлимига ёки боланинг турли касалликлар билан туғилишига олиб келадиган бир қатор акушерлик патологиялари юзага келади.

Жаҳонда фетоплацентар етишмовчилик билан асоратланган ҳомиладорликда йўлдош ва унинг қон томир-стромал компонентлари морфологик ўзгаришларининг молекуляр механизмлари ҳамда перинатал ва оналар ўлимини олдини олишда патогенетик асосланган профилактик усуллари ишлаб чиқиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада антенатал ривожланиш бузилишларининг йўлдош механизмларини аниқлашга, йўлдош билан боғлиқ ҳомиладорлик асоратларининг шаклланишига, йўлдош перфузиясининг бузилишига олиб келадиган қон айланиши қайта қуриш кўрсаткичларини ўрганишга, фетоплацентар қон айланишини тартибга солувчи ангиоген омилларни қиёсий баҳолашга, йўлдош қон томир ва строма компонентлари ультрамикроскопик таркибий қисмларининг гестацион хусусиятларига, ҳомиладорлик эрта тўхташининг патоморфологик механизмларини аниқлашга, шунингдек, ҳомила-йўлдош етишмовчилигининг ривожланиши учун скрининг белгиларида ёшга боғлиқ ўзгаришларини баҳолашга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, репродуктив

¹WHO, 2024 <https://www.who.int/initiatives>, <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/database>.

саломатликни таъминлаш, перинатал ва оналар ўлимини камайтириш, профилактик тиббиётни шакллантиришга йўналтирилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда хомиладорлик даврида пайдо бўладиган турли акушерлик асоратлар ривожланишидаги бузилишларнинг патогенезини баҳолашга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори 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 йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Она-йўлдош-ҳомила функционал тизимларини шакллантиришнинг морфологик асосларини ўрганиш ва плацентация жараёнларининг бузилиши сабабларини аниқлашга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Olborsk университетининг тиббиёт факультети, Charite University (Германия); The Hospital for Sick Children, Toronto (Канада); Copenhagen Center for Arthritis Research (Дания); Department of Pathology, Oregon Health and Science University (АҚШ); Department of Pathology, Oregon Health and Science University, School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College London (Буюк Британия); Cairo University (Миср); Université de Versailles, Data Science Department, EURECOM (Франция); La Paz University Hospital (Испания); Universidad Nova de Lisboan (Португалия); University Hospitals Leuven (Бельгия); University of Amsterdam (Нидерланд), University of Thessaly

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

³ Диссертация мавзуси бўйича халқаро тадқиқотларга шарҳ: www.acog.org, www.nih.gov, www.cusbrescia.it, www.sdu.dk, ki.se/en, unimelb.edu.au, www.cpc.unc.edu, www.fadergs.edu.br, ksu.edu.sa/en, www.anouk.org, unideb.hu/en, www.aichi-u.ac.jp, www.usu.ac.id, www.oxford.universityguides.com, www.washington.edu, www.uic.edu, www.yokohama-cu.ac.jp, www.qdu.edu.cn, www.eco.unicamp.br, www.asu.edu, www.units.it, www.BMJ, www.bsnu.by, ва бошқа манбалар асосида.

(Греция); Anhui Medical University (Хитой); В.А.Алмазов номидаги «Миллий тиббий тадқиқотлар маркази», Федерал давлат муассасаси «Акад. В.Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази», А.Авсин номидаги Одам морфологияси илмий-тадқиқот институти (Россия); С.Д. Асфендияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети (Қозоғистон); «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш республика ихтисослаштирилган илмий-амалий маркази» давлат муассасаси, Тошкент тиббиёт академияси, Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Турли генезга эга бўлган йўлдош етишмовчилигининг ривожланишида она-йўлдош-хомила функционал тизимидаги ўзгаришларнинг патологик механизмларини тушуниш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: гестация жараёнидаги бузилишлар асосида трофобластик инвазияларнинг биринчи ва иккинчи тўлкинлари кечиши динамикасидаги ўзгаришлари ётади (University of Amsterdam (Нидерландия)); гипоксик жараёнлари ривожланаётган хомилада полиорган етишмовчилиги шаклланиши, она-йўлдош-хомила функционал тизимининг гемодинамикаси қайта моделлаштириш асосида эндотелиал дисфункциясини ривожланишига олиб келиши аниқланган (National Institutes of Health, Bethesda (АҚШ)); онанинг хомила-бачадон қон айланиш тизимининг етишмовчилигининг шаклланишига генетик мойиллиги аниқланган ва йўлдош қон айланиш тизимини тартибга соладиган молекуляр механизмларни ўрганилган (Translational Medicine of The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario (Канада)); про- ва антиангион омиллар тизими томонидан афункционал фетоплацентар қон томир ўзани регуляция жараёнларида онанинг генетик мойиллигини аниқланган (Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, (Ҳиндистон)); юрак-қон томир касалликларининг ривожланиши асосида постнатал онтогенезидаги ангио- ва васкулогенез жараёнларининг бузилишларини ётиши аниқланган ва бу ўзгаришлар аниқ клиник кўринишига эга (Department of Maternal-Fetal Medicine, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (Барселона, Испания)); трофобластларнинг эндометрийга инвазияси ва хомилага толерантликнинг шаклланишидан бошлаб апоптоз жараёнларининг ривожланиш механизми ёритилган (Department of Anatomy II, University Hospital RWTH, Aachen (Германия)); хомиладорлик даврида йўлдош билан боғлиқ асоратларнинг ривожланишида йўлдош ва унинг ҳосилаларида кечадиган морфологик ўзгаришларга янги ёндошув такомиллаштирилган (Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон)).

Дунёда физиологик ва асоратланган хомиладорлик даврида она-йўлдош-хомила функционал тизими шакллантириш хусусиятлари бўйича қатор, жумладан, қуйидаги йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: фетоплацентар етишмовчилик ривожланишида қон томир-тўқима компонентларидаги морфо-функционал ўзгаришларни асослаш; фетоплацентар етишмовчилигида пайдо бўлган она ва хомила мальперфузия

ҳолатларида морфологик ўзгаришларни такомиллаштириш; физиологик ва асоратланган ҳомиладорликда ангио- ва васкулогенез омилларнинг қиёсий таҳлили орқали трансплацентар қон айланиш морфологик ўзгаришларни аниқлаш; оналик, пренатал ва постнатал ўлимни камайтириш учун патогенетик асосланган даволаш ва асоратларни олдини олиш ва ижтимоий қўллаб-қувватлашга йўналтирилган ёндашувларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Антенатал патологиянинг ривожланишининг асосий омилларидан бири бу бачадон-йўлдош қон оқими томирларида кечадиган патоморфологик ўзгаришлар, хусусан, қон томир эндотелиясининг дисфункцияси, микроциркуляция ҳамда ангио- ва васкулогенез жараёнларнинг бузилиши, бу эса ўз навбатида ҳомила гипоксияси ва унинг умумий ривожланишини кечикишига олиб келади (Acosta O. Et al., 2015; Bronso Sl., Bale Tl., 2016). Ҳозирги вақтда ФПЕ «гипотезалар касаллиги» деб ҳисобланади, чунки унинг ривожланиш патогенезини тушунтирувчи қўллаб фаразлар мавжуд. Сўрғичли хорионнинг етилиш давлари В.Миловановнинг (2019) тадқиқотларида батафсил берилган бўлиб, улар бир томондан йўлдош патологик етилмаганлиги, сўрғичларнинг турли диссоциацияланган шаклланиши, иккинчи томондан эса инволютив-дистрофик жараёнлари, қон томирлар редукцияси орқали гемодинамик бузилишлари билан тавсифланади. L.K. Harris, M. Benagiano et al. (2019), Gall AR, Amoah S, Kitase Y. (2022) маълумотларига кўра ҳомиладорлик она организмига динамик равишда таъсир берувчи пролонгацияланган полифункционал физиологик стрессдир ва ҳар қандай асоратларнинг қўшилиши доминант бўлган ауторегуляция тизимини бузилишига олиб келади. Ҳомила-йўлдош қон оқимини тартибга солишда асосий ролни киндик қон томирлари ўйнайди. Киндик, шубҳасиз, она-йўлдош-ҳомила функционал тизимининг муҳим ва тўлиқ мустақил элементдир, шунинг учун киндикдаги асосий қон томир-стромал таркибий қисмларининг патоморфологик ўзгаришлари ҳомиладорлик даврида ҳам, шунингдек туғиш жараёнида ҳамда янги туғилган чақалоқнинг тўсатдан ўлимигача олиб келувчи жиддий сабаблардан бири бўлиши мумкин. Бугунги кунда замонавий шифокорлар йўлдош функциясини кузатишда кенг имкониятларга эга, булар ультратовуш биометрияси, Допплер ўлчовлари, кардиотография ва бошқаларни ўз ичига олади (L.J.Salomon, Z.Alferevic et al., 2019). Аммо, ўз вақтида йўлдош етишмовчилигини ва қон перфузиясининг бузилишини дастлабки белгиларини аниқлашга имкон йўқ, бу эса ҳомиладорликнинг натижасини аниқлашда қийинчилик туғдиради.

Ўзбекистонда олиб борилган тадқиқотлар, асосан, акушерлик патологияси ривожланишининг қўллаб жиҳатларига, жумладан, йўлдошнинг детоксикацион функцияси ва уни тузатиш усулларига оид тадқиқотлар (Закирхўжаева Д.А., 2021), презклампсиянинг башорати ва профилактикасига замонавий ёндашувни ишлаб чиқиш (Зуфарова Ш.А., 2021), бачадон кенгайиши синдроми туфайли туғруқдан кейинги қон кетиш (Абдуллаева Л.М., 2022), йўлдош дисфункцияси диагностикасида замонавий технологияларни қўллашга (Мўминова Н.Х., Раҳманова С.Ш., 2024) бағишланган. ФПЕ да цитотрофобласт инвазиясининг иккинчи тўлқинининг туғаши замирида сўрғичли хорион стромаси ва айниқса

синцитиотрофобластнинг ультраструктур ўзгаришлари, эндотелиал дисфункциянинг ривожланиш механизмларини аниқлаш, сўргичли хорионнинг васкулогенези ва етилиш жараёнларидаги трансформация хусусиятлари ҳали ҳам яхши ўрганилмаган. Юқоридагиларнинг барчаси ушбу диссертация ишининг долзарблигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011900244 «Постнатал онтогенезда ички аъзолар тўқима элементлари ва қон томирлар трансформациясининг морфологик асослари» (2019-2024 йй) мавзуси доирасида бажарилган..

Тадқиқотнинг мақсади кенг қамровли морфологик ўрганиш асосида, физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида она-йўлдош-ҳомила функционал тизимини шакллантириш жараёнида йўлдош тўқима тузилмалари ва қон томирларнинг ўзгариш хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида она-йўлдош-ҳомила тизимининг қон томир-стромал таркибий қисмларининг структур-функционал ўзгарувчанлигини энг тўлиқ акс эттирувчи йўлдошнинг орғано- ва гистометрик параметрлари ҳамда аниқлаш;

фетоплацентар етишмовчиликда ҳосил бўлган она ва ҳомила қон-томир малперфузия, облитератив ангиопатия ва терминал сўргичларнинг капиллярлар орқали қон билан таъминланиш жараёнларни бузилишларининг морфогенези хусусиятларини аниқлаш;

йўлдош етишмовчилигида қон томир ўзанининг прогностик аҳамиятга эга функционал бузилишларини ва йўлдошнинг уч ўлчовли структур тузилиш хусусиятларини, фетоплацентар комплекснинг ангиоген омиллар кўрсаткичларини баҳолаш;

ҳомиладорлик даврида йўлдош ва киндик қонидаги ангиоген омиллар - NO, e-NOS ва i-NOS фаоллиги, ONO²⁻, VEGF, VEGFR-2 даражасининг ўзгариши, шунингдек фетоплацентар етишмовчилик ривожланиш даракчиларини аниқлаш, йўлдошнинг морфометрик параметрлари ва йўлдош ҳосилаларидаги ангиоген омиллар кўрсаткичлари билан боғлиқлик муносабатларини баҳолаш;

йўлдошнинг қон томир-стромал таркибий қисмларининг морфологик ўзгариши бўйича олинган маълумотларга асосланиб, фетоплацентар етишмовчилик ривожланишининг прогностик моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик мавжуд 18 ёшдан 42 ёшгача бўлган ва гестация даври 24 дан 40-ҳафтагача тукқан аёллардан олинган 211 йўлдош, туғруқдан сўнг дарҳол олинган киндик қони олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида йўлдошнинг қон томир-стромал таркибий қисмлари, йўлдош ва унинг ҳосилаларининг морфометрик ва гистометрик параметрлари, қон томир ўзани, киндик қони олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда органометрик, гистологик, электрон микроскопик, цитологик, иммуно- ва гистокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор йўлдошнинг қон томир-стромал таркибий қисмларининг структур-функционал ўзгарувчанлигини, уларнинг физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврининг II ва III триместрларида она-йўлдош-ҳомила функционал тизимини шакллантиришдаги муносабатларини қиёсий баҳолаш асосида йўлдош қон томир тизими ҳажм-улуш нисбатларининг стереоморфометрик ва киндикнинг гистеометрик кўрсаткичлари аниқланган;

илк бор киндик илдизининг бирикиш жойига қараб дихотомик ва моноподиал тармоқлар билан ифодаланадиган йўлдошнинг хорион пластинкасининг фетоплацентар қон-томир комплекси структур тузилиши тавсифланиб, томирларнинг дихотом тармоқланиши киндик илдизининг марказий бирикиши фетоплацентар қон оқими перфузиясининг физиологик кўрсаткичларига имкон қадар яқин, моноподиал тармоқланиш эса киндик илдизинининг чекка бирикишига хос бўлиб, функционал равишда котиледонларни қон билан таъминлаш етишмаслигида адаптацион жараён сифатида асосланган;

йўлдош ва киндик қон томир-стромал компонентларининг морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини ўзгариш динамикаси аниқланиб, йўлдош етишмовчилигининг ривожланишида синцитиокапилляр мембраналарнинг қалинлашиш фонида турли генерациядаги сўрғичларда қон томирлар умумий сони ва зичлиги ҳамда терминал сўрғичларнинг сони сезиларли даражада камайиши асосланган;

онанинг қон томир мальперфузия асосида турли генерациядаги сўрғичларнинг диссоциацияланган ривожланиши, терминал сўрғичлар гипоплазияси, томирсиз сўрғичлар сонининг кўпайиши, морфометрик жиҳатдан йўлдош умумий оғирлигининг 25,6% гача пасайиши билан тавсифланиб, йўлдош етишмовчилигида аниқланган киндик артериялари ва томирлари диаметрининг морфометрик ўзгаришлари киндик артериялари ўртасида Хиртле анастомозининг шаклланиши, афункционал котиледонларнинг пайдо бўлиши ҳамда йўлдош стромасидаги қон томирларнинг дихотомик тармоқланиши моноподиалга ўзгариши исботланган;

асоратланган гестация даврида VEGF-A ва PlGF омилларнинг экспрессиясини сезиларли даражада бузилиши кузатилади, бу эса ўз навбатида эндотелин-1 ва NO индукциясига олиб келади, шунингдек бу ангиоген омилларнинг номуносабблиги сўрғичли хорион ангиоархитектоникасининг тузилиши ва она қон айланишининг трансплацентар диффузиясини тартибга солиш компенсатор механизмларининг бузилишига сабаб бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

йўлдошдаги морфологик ўзгаришларни, унинг фетоплацентар комплексини ташкил этишнинг турли даражадаги корреляцион таҳлили, қон томирлар тармоқланишининг асосий турлари, хорион эпителийсида қон томир реакцияларининг хусусиятларини аниқлашга имкон берган, бу йўлдош етишмовчилиги ривожланишининг башорат кўрсаткичи сифатида кўриб чиқилган;

ҳомиладорлик даврида она- йўлдош -ҳомила функционал тизимининг шаклланиши, йўлдош стромал таркибий тузилмаларининг ультрамикроскопик хусусиятлари, стромал элементларнинг шакллантиришда иштирок этадиган

Гольжи комплекси ўзгариш динамикасининг ёшга боғлиқ хусусиятлари аниқланган;

катта репродуктив ёшдаги аёллар йўлдошини ўрганишда эндотелин-1 ва NO каби маркерларни иммуногистохимёвий текширишнинг диагностик ва прогностик аҳамияти баҳоланган;

ангио- ва васкулогенез жараёнларида иштирок этадиган VEGF, эндотелин-1, йўлдош ўсиш омили каби маркерларнинг иммуногистохимёвий текшириш натижалари диагностик ва прогностик аҳамиятига эгаллиги аниқланганиб, ушбу цитокинлар гуруҳи индексларининг ўзгариши эндотелиал дисфункциянинг шаклланишига асос бўлиб, Notch сигнализация йўлининг бузилишига ва ҳомила томирларининг нотўғри ривожланишига, яъни қон томир мальперфузиясига олиб келиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган материаллар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи морфологик, морфометрик, ультрамикроскопик, иммуногистохимёвий, инструментал лаборатория ва статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти йўлдош структур тузилишининг турли даражаларида томир-стромал компонентларнинг хусусиятлари аниқланганлиги, йўлдошнинг турли таркибий қисмларида морфологик ўзгаришларни таҳлил қилиш, II ва III триместрларда йўлдош етишмовчилиги ривожланишининг морфологик маркерларини аниқлаш, йўлдош ва киндикдаги морфометрик кўрсаткичларининг натижалари ретроспектив баҳолаш учун имконини берганлиги, йўлдошдаги морфологик ўзгаришларга асосланиб, йўлдош етишмовчилиги ривожланишининг оғирлигини аниқлайдиган йўлдошнинг сўрғичли хориони томир қопламасининг шикастланиши, тўқималар тузилмаларининг ҳолатини оғирлаштирадиган ангиоген омилларнинг дисбаланси ва фетоплацентар қон оқимининг томирлар тармоқланишидаги ўзгаришлар каби омиллар аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти кенг қамровли морфологик тадқиқот асосида ҳомила ривожланишини объектив баҳолаш ва постнатал онтогенезда юрак-қон томир касалликларини ривожланиши хавфини башорат қилишга имкон беради, бундан ташқари йўлдош перфузияси ўзгариши йўлдош қон томирларнинг дихотомик еки моноподиал тармоқланиши билан ифодаланганлиги, ФПЕда қиндининг йўлдош чеккасига бирикиши сабабли хорион қон томирлари моноподиал тармоқланади, бу эса компенсатор-мослашув жараёни ривожланишини кўрсатади, ўз навбатида бу жараён она мальперфузиясига сабаб бўлиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Йўлдош қон томирлари ва тўқима структураларининг физиологик ва асоратланган гестация даврида морфологик ҳолати бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор йўлдошнинг қон томир-стромал таркибий қисмларининг структур-функционал ўзгарувчанлигини, уларнинг физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврининг II ва III триместрларида она-йўлдош-ҳомила функционал тизимини шакллантиришдаги муносабатларини қиёсий баҳолаш асосида йўлдош қон томир тизими ҳажм-улуш нисбатларининг стереоморфометрик ва киндикнинг гистеометрик кўрсаткичлари аниқланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2024 йил 24 августда 1-сон билан тасдиқланган «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив (туғруқдан кейинги) ташхислаш усулларини морфологик асослари» ва «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси бўйича 31.10.2024 йилдаги 178-сон ҳамда Тошкент шаҳар патологик анатомия бюроси бўйича 27.09.2024 йилдаги 89-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 февралдаги 12-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* йўлдошнинг қон томир-стромал таркибий қисмларини комплекс ўрганиш, фетоплацентар етишмовчиликнинг илмий асосланган прогнозларини аниқлаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлик:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган маълум бир бюджет маблағлари физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида II ва III триместрларида она-йўлдош-ҳомила функционал тизимида юзага келган морфофункционал ўзгаришлар оқибатида содир бўлган жараёнларни аниқлаш, эрта ташхис қўйиш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: илк бор киндик илдизининг бирикиш жойига қараб дихотомик ва моноподиал тармоқлар билан ифодаланадиган йўлдошнинг хорион пластинкасининг фетоплацентар қон-томир комплекси структур тузилиши тавсифланиб, томирларнинг дихотом тармоқланиши киндик илдизининг марказий бирикиши фетоплацентар қон оқими перфузиясининг физиологик кўрсаткичларига имкон қадар яқин, моноподиал тармоқланиш эса киндик илдизинининг чекка бирикишига хос бўлиб, функционал равишда котиледонларни қон билан таъминлаш етишмаслигида адаптацион жараён сифатида асосланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2024 йил 24 августда 1-сон билан тасдиқланган «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси бўйича 31.10.2024 йилдаги 178-сон ҳамда Тошкент шаҳар патологик анатомия бюроси бўйича 27.09.2024 йилдаги 89-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 февралдаги 12-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* киндик илдизининг бирикиш жойига қараб хорион пластинкасининг фетоплацентар қон-томир комплекси структур тузилишини

эрта ташхислаш ҳомиладорлик асоратларини олдини олишга имкон берган. *Иқтисодий самарадорлик:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган маълум бир бюджет маблағлари физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида фетоплацентар қон-томир комплекси морфофункционал ҳолатининг ўзгариш оқибатида содир бўлган жараёнларни аниқлаш, эрта ташҳис қўйиш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: йўлдош ва киндик қон томир-стромал компонентларининг морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини ўзгариш динамикаси аниқланиб, йўлдош етишмовчилигининг ривожланишида синцитиокапилляр мембраналарнинг қалинлашиш фонида турли генерациядаги сўрғичларда қон томирлар умумий сони ва зичлиги ҳамда терминал сўрғичларнинг сони сезиларли даражада камайиши асосланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2024 йил 24 августда 1-сон билан тасдиқланган «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив (туғруқдан кейинги) ташхислаш усуллари морфологик асослари» ва «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси бўйича 31.10.2024 йилдаги 178-сон ҳамда Тошкент шаҳар патологик анатомия бюроси бўйича 27.09.2024 йилдаги 89-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғликни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 февралдаги 12-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* йўлдош ва киндик қон томир-стромал компонентлари кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси ҳомиладорлик даврида фетоплацентар етишмовчиликни эрта ташхислаш ва асоратларнинг олдини олишга имкон берган. *Иқтисодий самарадорлик:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган маълум бир бюджет маблағлари физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида строманинг морфофункционал ҳолатининг ўзгариш оқибатида содир бўлган жараёнларни аниқлаш, эрта ташҳис қўйиш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: онанинг қон томир мальперфузия асосида турли генерациядаги сўрғичларнинг диссоциацияланган ривожланиши, терминал сўрғичлар гипоплазияси, томирсиз сўрғичлар сонининг кўпайиши, морфометрик жиҳатдан йўлдош умумий оғирлигининг 25,6% гача пасайиши билан тавсифланиб, йўлдош етишмовчилигида аниқланган киндик артериялари ва томирлари диаметрининг морфометрик ўзгаришлари киндик артериялари ўртасида Хиртле анастомозининг шаклланиши, афункционал котиледонларнинг пайдо бўлиши ҳамда йўлдош стромасидаги қон томирларнинг дихотомик тармоқланиши моноподалга ўзгариши исботланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2024 йил 24 августда 1-сон билан тасдиқланган «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив

(туғруқдан кейинги) ташхислаш усулларини морфологик асослари» ва «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси бўйича 31.10.2024 йилдаги 178-сон ҳамда Тошкент шаҳар патологик анатомия бюроси бўйича 27.09.2024 йилдаги 89-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 февралдаги 12-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган морфологик тадқиқот натижалари йўлдош етишмовчилиги ривожланишининг башорат қилувчи омиллари сифатида таснифлаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлик:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган маълум бир бюджет маблағлари физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида йўлдош оғирлигининг ўзгариш оқибатида содир бўлган жараёнларни аниқлаш, эрта ташхис қўйиш натижасида иқтисод қилинади;

бешинчи илмий янгилик: асоратланган гестация даврида VEGF-A ва PlGF омилларнинг экспрессиясини сезиларли даражада бузилиши кузатилади, бу эса ўз навбатида эндотелин-1 ва NO индукциясига олиб келади, шунингдек бу ангиоген омилларнинг номутаносиблиги сўрғичли хорион ангиоархитектоникасининг тузилиши ва она қон айланишининг трансплацентар диффузиясини тартибга солиш компенсатор механизмларининг бузилишига сабаб бўлиши исботланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2024 йил 24 августда 1-сон билан тасдиқланган «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив (туғруқдан кейинги) ташхислаш усулларини морфологик асослари» ва «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси бўйича 31.10.2024 йилдаги 178-сон ҳамда Тошкент шаҳар патологик анатомия бюроси бўйича 27.09.2024 йилдаги 89-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 февралдаги 12-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган морфологик тадқиқот натижалари йўлдош етишмовчилиги ривожланишининг башорат қилувчи омиллари сифатида таснифлаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлик:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган маълум бир бюджет маблағлари физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик даврида ангио- ва васкулогенез маркерларидан фойдаланиш эрта ташхислаш ва асоратларнинг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 10 та илмий-амалий анжуманларда, шу жумладан, 7 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 34 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 4 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 193 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорлик жараёнларини амалга оширишда йўлдош ва унинг таркибий ва функционал бирликларининг функционал морфологияси хусусиятлари**» деб номланган биринчи бобида гестация жараёнларини амалга оширишда йўлдошнинг морфологик ҳолатини ва унинг структур-функционал бирликларини, она-йўлдош-ҳомила функционал тизимининг мослашиш имкониятини адекват баҳолашга ёндашувлар муаммосининг ҳозирги ҳолати келтирилган. Фетоплацентар қон айланишининг шаклланишига, ўсиш омиллари, эндотелин-1, NO ва бошқаларни ангио- ва васкулогенезнинг индукциясига алоҳида эътибор қаратилган. Йўлдош етишмовчилигининг шаклланишида ангиоген омиллар дисбалансининг роли ҳақида маълумотлар келтирилган, бу эндотелиал дисфункция жараёнларига асосланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материали ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида морфологик тадқиқот учун материалнинг умумий тавсифлари, морфометрик, ультрамикроскопик тадқиқот усуллари, йўлдош томир қопламасининг коррозияли қуймаларини тайёрлаш, ангиогенез омилларини аниқлаш усуллари ҳақида тавсияларни *Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement* (2015) ҳисобга олган ҳолда маълумотлар берилган. Иккинчи ва учинчи триместрларда физиологик ва асоратланган ҳомиладорлик давридаги 211 йўлдошни ҳомиладор аёлларнинг ёши ва акушерлик патологиясининг мавжудлиги ҳам ҳисобга олинган ҳолда, ўрганиш маълумотлари тақдим қилинган (1-расм). Морфометрик тадқиқотлар йўлдош ва киндикдаги органометрия, макрометрия ва гистостериометрияни (Милованов А.П., 1999), шу жумладан йўлдош-ҳомила коэффицентини (ЙҲК), стандарт (оғирлик, қалинлик, ҳажм) ва ҳисобланган (йўлдош юзасининг майдони, қон томир диаметри, турли ворсинкалар сони ўртача қийматларни аниқлаш ва х.к.) ўз ичига олади.



Расм.1. Йўлдошларнинг гуруҳлар бўйича тақсимланиши

Гистологик текшириш учун материал йўлдошнинг 3та (марказ, марказ олди ва чекка) соҳаларидан олинган, сўнгра бўлақлар нейтрал формалиннинг 10% эритмасида 24 соат давомида фиксацияланган. Ёруғлик оптик тадқиқотлар учун парафинли (4-5 микрон) ва ярим юпқали (1 мкм) бўлақлар устида олиб борилди. А.П.Милованованинг (1999) стандарт усулига кўра, йўлдошнинг тўқима тузилмаларини ва унинг ҳосилаларини маълум нуқталарда сканерлаш орқали гистостереометрик параметрларни миқдорий баҳолаш амалга оширилди. Барча кўрсаткичлар умумий нуқталар сонига нисбатан % нисбатда ҳисоблаб чиқилган.

Электрон микроскопик тадқиқотлар учун йўлдош тўқималарининг бўлақлари буферланган 2,5%ли глутаральдегид (20 мин), 1%ли OsO_4 эритмаси (1,5 соат) рН 7,2-7,3 бўлган эритмада фиксацияланган. Кейин концентрацияси ортиб борувчи спиртда сувсизлантирилиб, умум қабул қилинган усуллар бўйича аралдит, эпон-812 бўлақларга қуйилди. Уранил ацетат ва кўрғошин цитрат эритмасида контрастлангандан сўнг JEM-7 ва JEM-100Б электрон микроскопларида кузатилган. Ўтказилган электрон микроскопик тадқиқот қон томир-тўқима муносабатларини хужайра ости даражасида таҳлил қилиш имконини беради.

Киндик қон томирларининг архитектуроникасини ўрганиш учун, йўлдошнинг ташқи ва ички қон томир тармоқларни полимеризация аралашмаси ёрдамида коррозив препаратлари тайёрланган. Ушбу услуб орқали қон томирларнинг тармоқланиш тури, йўналиши ҳамда қон томирлар диаметрларини аниқлаш имконини берди.

Фетоплацентар етишмовчилик ривожланишида ангиоген омилларнинг аҳамиятини аниқлаш учун биз NO кўрсаткичининг ўзгаришини, e-NOS ва i-NOS фаоллиги, йўлдош ва киндик қонида ONO^2 , VEGF, VEGFR-2 даражасини ўргандик. Биопсия намуналари ва қон зардобидаги NO даражаси, Грисс реагентидан фойдаланган ҳолда, унинг асосий барқарор метаболитлари (NO^{2-} ва NO^{3-}) таркиби бўйича аниқланди, HADSH иштирокида L-аргининдан e-NOS фаоллиги билан NO ҳосил бўлишини ўзгартириш орқали аниқланган бўлиб, HADSH га боғлиқ нитрат редуктаза реакция тезлигининг ўзгариши билан i-NOS фаоллиги, ONO^{2-} - гидроксилламин оксидланиши учун, ET-1 даражаси, шунингдек, VEGF ва VEGFR -2 AT-858 иммунофермент

анализатори (ЛТД, Хитой) ёрдамида «Human ET -1», «VEGF Elisa» ва «VEGFR -2 Ymmunoassan» (R&D System, USA) стандарт тўпламлари ёрдамида аниқланди.

Экспериментал маълумотларнинг статистик таҳлили Microsoft Office Excel 2000 дастурларининг стандарт пакети ёрдамида амалга оширилди. Мумкин бўлган ҳато эҳтимоли даражаси (P) талаб мезон жадвали ёрдамида аниқланди. Таққосланган иккита кўрсаткичлар орасидаги фарқлар $P=0,05$ ва $P<0,05$ бўлганда ишончли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Физиологик ҳомиладорлик даврида она-йўдош-хомила функционал тизимининг қон томир-стромал таркибий қисмларининг морфологик хусусиятлари**» номли учинчи бобда йўлдош ва унинг ҳосилаларини, ҳусусан, 24-40 ҳафталик (II-III триместрлар) оралиғида физиологик ҳомиладорлик даврида киндик илдизини ҳар томонлама морфологик ўрганиш натижалари келтирилган. Бобнинг ўзи 3 та кичик бўлимдан иборат.

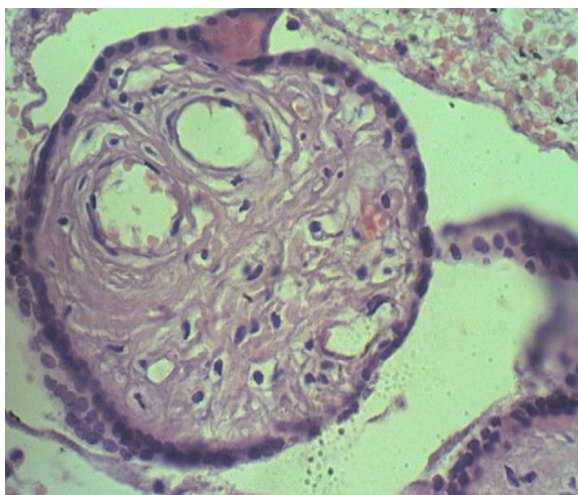
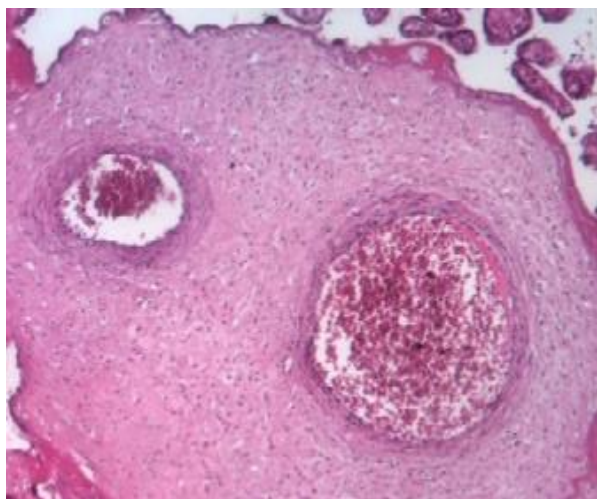
Ҳомиладорликнинг иккинчи триместри йўлдошнинг тўқима тузилмаларини қайта қуриш билан тавсифланади, бу биринчи навбатда она ва ҳомила қони ўртасидаги контакт юзаларини бирлаштириш ва кўпайтиришга, ворсинка дарахтининг якуний шаклланишига ва терминал ворсинка охири авлодининг етуқлигига қаратилган. Қон томир, интерстициал тўқималарда, шунингдек, трофобластда биз қайд этган барча ўзгаришлар бир вақтнинг ўзида содир бўлади, улар бир-бирига боғланган ва охир-оқибат ҳомиланинг эҳтиёжларига функционал равишда мослаштирилган йўлдош шаклланишига олиб келади. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳомиладорликнинг ушбу босқичида барча морфометрик кўрсаткичларда сифат ўзгаришлари содир бўлади (1-жадвал).

Йўлдошнинг хорион пластинкаси амнион билан қопланган ва бир қаватли куб шаклдаги (камдан-кам ҳолларда цилиндрли) эпителий, базал мембрана, ихчам фибропластик ва спонгиоз қатламлардан иборат. Бириктирувчи тўқима асосида йирик артериялар ва веналар аниқланади. Улар котиледонларнинг устунли ворсинканинг таркибий қисми бўлган тармоқларга бўлинади (2,3-расм). Шуни таъкидлаш керакки, томир деворининг мушак толалари тўпламлари адвентицияга маҳкам ёпишади, бу эса валикка ўхшаш қалинлашувларнинг пайдо бўлишига олиб келади.

1-жадвал

Физиологик ҳомиладорлик пайтида йўлдош ва ҳомиланинг ўртача кўрсаткичлари

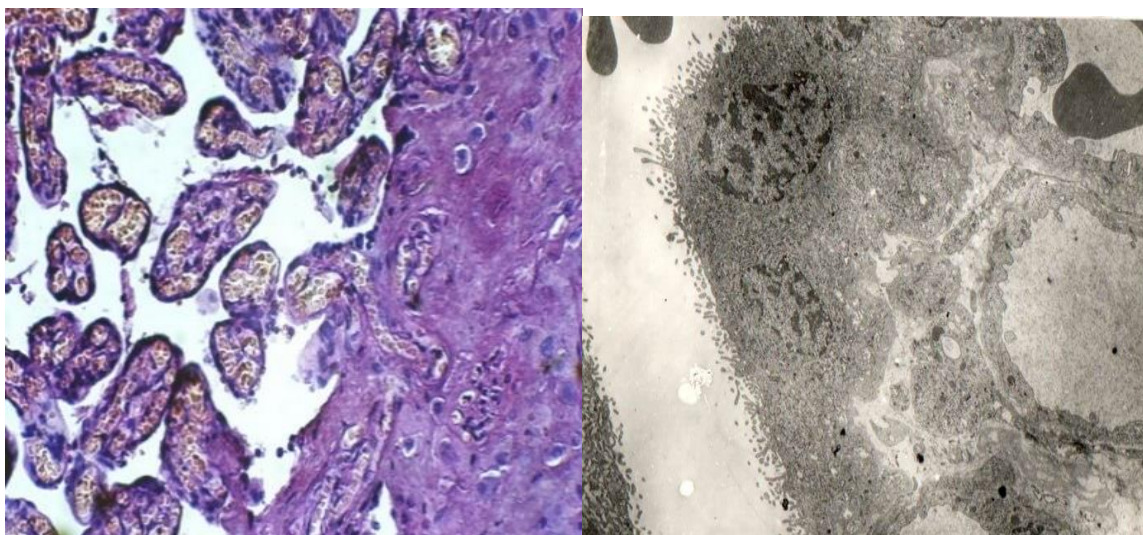
Кўрсаткич	Ўртача кўрсаткич	
	II триместр	III триместр
Чақалоқ вази, грамм	1490,8±85,7	3150±85,62
Йўлдош оғирлиги, грамм	268,3±18,4	521,6±23,4
Йўлдош-хомила коэффициенти (ЙХК)	0,18±0,009	0,143±0,002
Йўлдош диаметри, см	17,6±2,4	21,6 ±2,4
Она юза майдони, см ²	211,2±26,2	346,3±24,6
Йўлдош қалинлиги, см	1,55±0,6	2,35±0,6



2-расм. Физиологик гестация давридаги йўлдошнинг оралиқ сўрғичлари (а-II триместр, б-III триместр). 3-расм. Сўрғичларнинг стромаси яхши ривожланган, қон томир марказда жойлашган, синцитий қавати сақланган ҳолатида. Гематоксиллин ва эозин билан бўяш, х.100.

Физиологик ҳомиладорлик II триместр даврида йўлдошнинг ворсинка дарахти узунлиги бўйича тармоқларнинг интенсив ўсиши ва сўрғичлар уч турга бўлиниши билан тавсифланади: 1) таянч 2) оралиқ етилмаган, 3) оралиқ дифференциацияланган сўрғичлари). Ворсинкали хорионда оралиқ дифференциацияланмаган ва дифференциаллашган ворсинка устунлик қилади, охиригида синцитиокапилляр мембраналар пайдо бўлади ва синцитиал куртаклар сони кўпаяди. Зич бўлган стромасида фибробластлар ва фиброцитлар, нозик коллаген ва преколлаген толаларнинг тўпланишидан иборат. Гистологик намуналарда ўртача диаметри 60-70 мкм бўлган, унча кўп бўлмаган терминал сўрғичлар тўпланиши қайд этилган. Сўрғич дарахтининг тузилишида оралиқ ва терминал сўрғичлар устунлик қилади, пролиферация индекси атиги 0,5% ни ташкил қилади.. Шуниси эътиборга лойикки, айнан шу даврларда коллаген толаларининг нисбати ортади, улар кўп ҳолларда оралиқ ва терминал сўрғичлар қон томирлари атрофида тўпланади.

Терминал сўрғичлар (эпителий + строма) кесма майдони 22600 ± 2450 мкм², строма ва эпителий эгаллаган майдон эса 17700 ± 870 ва 3900 ± 410 мкм²ни ташкил қилади. Морфометрик тадқиқотларда ўртача ворсинкадаги томирлар майдони 3050 ± 220 мкм²ни ташкил қилади. Агар ушбу маълумотларга асосланиб, биз эпителий-томир, строма-томир ва эпителио-стромал индексларни чиқарсак, у ҳолда улар мос равишда $1,28 \pm 0,2$; $5,80 \pm 0,3$; $0,220 \pm 0,01$ га тенг бўлади. Олинган маълумотлар эпителий ва терминал сўрғичлар томирларининг деярли бир хил майдонини ва улар билан строма ўртасидаги деярли олти баравар фарқни кўрсатади.



4-5 расм. Турли калибрдаги сўрғичлар, уларнинг таркибида Кашенко- Гофбауер хужайралари мавжуд. Гематоксилин ва эозин билан бўялган, ок.10, об.40. Терминал сўрғичлар Физиологик ҳомиладорликнинг II триместри. ТЭМ.х1200

Электрон микроскопия ҳам терминал ворсинка шаклланиш жараёнини тасдиқлайди. Ядрога кўп сонли тўпламларга эга бўлган инцитий бир-биридан сезиларли масофада жойлашган «синцитиал куртаклар» шаклида гуруҳланган (4,5расм). Ядролар юмалоқ, овал, нотекис контурлари, нуклеолемалари бўлиб, периферия бўйлаб жойлашган сезиларли микдордаги гетерохроматин тўпларини ўз ичига олади. Синцитиотрофобласт цитоплазмасида грануляр эндоплазматик ретикулумнинг сезиларли даражада кенгайган бўшлиқлари, апикал ёки базал жойлашган турли хил микдордаги майда ва йирик электрон зич секретор гранулалар мавжуд. Синцитиотрофобластнинг эркин юзаси калта микроворсинкалар билан қопланган бўлиб, уларнинг асослари орасида турли шакл ва ўлчамлардаги эндоцитоз шаклланиш аниқланади. Интерстициал томонда синцитиотрофобласт базал мембранада жойлашган бўлиб, унинг қалинлиги ўзгарувчан. Митохондриялар кам учрайди, улар ретикулум профиллари орасида аниқланади. Эркин рибосомалар ва полисомалар ҳамма жойда учрайди. Синцитиотрофобластнинг юпқалашган жойлари ситотрофобласт хужайралари ёки капиллярлари билан чегараланади. Йўлдош параметрларини органометрик ўрганиши шуни кўрсатдики, бир томондан йўлдош ва ҳомиланинг морфометрик параметрлари, иккинчи томондан, бутун ҳомиладорлик даврининг хусусиятлари ўртасида маълум боғлиқлик мавжуд (2-жадвал).

Физиологик ҳомиладорлик давридаги йўлдошнинг морфометрик кўрсаткичлари

кўрсаткич	Хомила хафталари			
	24-27	28-32	33-35	36-40
Йўлдош оғирлиги	24-27	28-32	33-35	36-40
Умумий хажм	261,6±11,7	327,0±15,3	408,7±26,9	481,1±28,7
Йўлдош она майдони	220,8±17,8	316,2±18,9	462,4±31,6	521,6±23,4
Йўлдош-хомила коэффициенти	198,4±6,7	247,3±11,4	311,5±12,8	366,2±20,17
Сўрғичларнинг умумий ўрта майдони	0,16±0,002	0,154±0,003	0,144±0,002	0,143±0,004
Йўлдош строма умумий ўрта майдони	15506,4±910,0	20115,7±1986,8	28756,7±3011,4	30273,2±2705,2
Йўлдош эпителий умумий майдони	10641,6±677,8	15668,3±1075,4	22600,6±328,1	23902,49±2325,7

Изоҳ: Иолдинги хафта даври билан солиштириганда, $p < 0,05$

Киндик марказий бирикишида йўлдош юмалоқ шаклга эга (*placenta rotunda*), бу кузатилган барча ҳолатларнинг ўртача 64% ни ташкил қилади. Шунингдек, киндик марказдан биров узокроқда бириккан ҳолатларда йўлдошнинг шакли бир оз ассиметрик бўлиши кузатилади. Баъзи муаллифлар буни латерал бирикиш сифатида таснифлашади, аммо биз уни киндикнинг парацентрал бирикиш деб ҳисоблаймиз. Ушбу турдаги киндик қўшилишида овал шаклидаги йўлдошлар (*placenta ovalis*) сони ортади - барча ҳолатларнинг тахминан 36% да.

Юмалоқ йўлдош шаклида ёки киндикнинг марказий бирикишида киндик қон томирлари шохланиши юлдуз шаклга эга. Бундай ҳолда, турли калибрли йирик йўлдош томирлари (диаметри $0,56 \pm 0,031$ мм бўлган ўртача 4-6 артерия) йўлдошнинг бутун юзаси бўйлаб марказдан қочадиган тарзда тарқалиб, 1-даражали артериал тармоқлардан дихотомик равишда 1-2 даражали шохлари ($0,38 \pm 0,023$ мм диаметри) бўлинади. Котиледонларнинг сонига қараб, 3-тартибдаги шохлар кетма-кет шохланади (ўртача 16-20 шохчалар, қон томирлар диаметри $0,09 \pm 0,004$ мм). Йўлдошнинг овал шаклида ёки киндикнинг парацентрал бирикишида ассиметрик ҳавзалар ҳосил бўлади, киндик қон томирларининг шохланиши радиал ёки кўпинча тарқоқ тарқалиши билан тавсифланади.

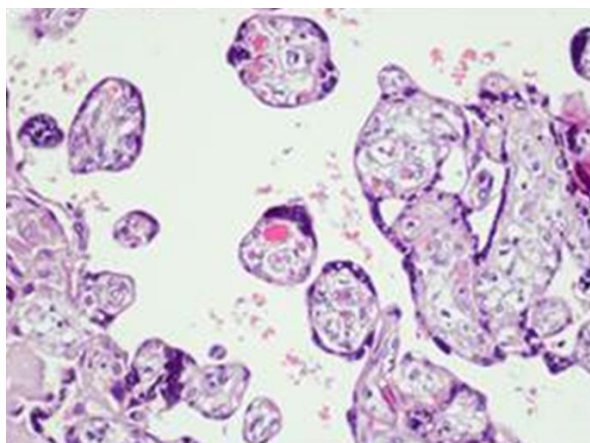
Сўрғич дарахтнинг морфометрик хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, турли калибрли сўрғичларнинг жойлашуви марказий, парацентрал ва чекка қисмларида фарқланади. Масалан, марказий қисмларда 50 дан 100 мкм бўлган ўрта ўлчамдаги сўрғичлар устунлик қилади, бу эса $31,44 \pm 0,6\%$ ни ташкил қилади, катта сўрғичлар ўртачаларга қараганда 2,5 баравар кам. Терминал сўрғичларнинг 1 дан 50 мкм гача ($16,62 \pm 0,30\%$) бўлган ўлчамда сони минимал қайд этилган. Парацентрал қисмларда терминал сўрғичларнинг сони кўпайиши ($41,33 \pm 0,81\%$) билан ўрта

катталиқдаги бўлган сўрғичлар устунлик қилади ($51,35 \pm 0,064\%$). Йўлдошнинг чекка қисмларда асосан ўрта калибрли сўрғичлар қайд этилади, гарчи уларнинг умумий миқдори бошқа қисмларга қараганда бир оз кам бўлса ҳам, терминал сўрғичлар сони ҳам камаяди, бу умумий сўрғичлар сонига қараб $10,67 \pm 0,54\%$ ни ташкил қилади.

Ҳомиладорликнинг охирига ҳафталарида хорион дарахти асосан синцитиокапилляр мембраналарни ташкил этган терминал ва кўп сонли маҳсуслашган терминал сўрғичлардан иборат, бу тасниф морфометрик кўрсаткичлари билан исботланган, бу давр сўрғичларнинг умумий майдони нисбатан энг минимал хажмига эга.

Ҳомиладорликнинг 34-36-ҳафтасидан бошлаб йўлдошда инволюцион жараёнлар ёки физиологик "қариш" белгилари ривожланади, яъни оралиқ ва кам сонли терминал сўрғичлари стромасининг қалинланиши, ягона Кащенко-Гофбауэр хужайралари ҳамда терминал сўрғичларда кичик майдон эгаллайдиган фибриноид некрози ўчоқлари пайдо бўлиши кузатилади. Шунинг таъкидлаш керакки, физиологик «қарилик» белгилари кўпинча ўчоқли характерга эга. Морфометрик таҳлил физиологик гестация даврида ҳомила ривожланиши учун мақбул шароитларни таъминлайдиган структур-функционал элементларини централ ва парацентрал соҳаларда устунлигини аниқлади. Олинган натижалар ўз навбатида ҳомиланинг етуклигини таъминлайдиган механизмларнинг тизимли кўринишларини таҳлил қилиш ва фетоплацентар етишмовчиликнинг сабабларини аниқлаш имконини беради.

Она-йўлдош-ҳомила физиологик тизимининг нормал ишлаши плацента морфометрик кўрсаткичларига, ҳомила тана вазнининг йўлдош умумий оғирлигига (ХЙК) нисбатида акс эттирилган «плацента самарадорлиги» индексига боғлиқ. Юқорида акс эттирилган жараёнлар ҳомила гестацион ёши билан боғлиқлиги аниқланди. Шундай қилиб, ўтказилган морфометрик таҳлили физиологик гестация даврида ҳомила ривожланиши учун мақбул шароитларни таъминлайдиган структур-функционал элементларини централ ва парацентрал соҳаларда устунлигини аниқлади. Олинган натижалар ўз навбатида ҳомиланинг етуклигини таъминлайдиган механизмларнинг тизимли кўринишларини таҳлил қилиш ва фетоплацентар етишмовчиликнинг сабабларини аниқлаш имконини беради.



6-расм. а-терминал специализиялашган сўрғичлар, куртаклар ва синцитиокапилляр мембраналари. Гематоксиллин ва эозин билан бўялган, х100 ва х400; б - синцитиотрофобласт ва терминал сўрғичнинг қон томири. ТЭМ. Х5000

Юқорида айтиб ўтилганидек, ҳомиладорликнинг физиологик кечиши биринчи навбатда тўқима тузилмаларининг тўлиқ перфузиясига боғлиқ бўлиб, киндик тизимчасидаги морфологик ҳолат муҳим рол ўйнайди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, киндик тизимчасидаги оддий органометрик параметрлар (узунлик ва оғирлик) етарлича маълумот бермайди. Бундан фарқли ўлароқ, ЕЛМ, СДМ ва Карнеган индекси каби тавсия этилган параметрлардан фойдаланиш киндик тизимчасидаги барча стромал-қон томир компонентларининг функционал ҳолатини ишончли тарзда акс эттиради. Йўлдош кўчиб, киндик тизимчаси қисилгандан сўнг, ўртача 38-45 см киндик қолади. Модификацион ўзгаришларга учраган киндик тизимчасидаги бўлакчаларни истисно қилиш учун ҳомила ва йўлдош охирларидан ўртача 2,05-5 см бўлакчалар кесилади. Натижада морфологик тадқиқотлар учун 30-37 см узунликдаги (ўртача $34,52 \pm 2,45$ см) киндик тизимчаси қолади. Аммо шуни таъкидлаш керакки, бу органометрик кўрсаткичлар, масалан, киндик тизимчасидаги масса ва узунлиги жуда ўзгарувчан бўлиб, онанинг ёшига ёки туғруқ жараёнига боғлиқ эмас.

Биобарин, фақат киндик тизимчасидаги узунлиги ва массасини ўлчаш она-ҳомила тизимидаги фетоплацентар қон оқими ҳолатининг тўлиқ морфологик тавсифини таъминлай олмайди, шунинг учун уларни ишончли деб ҳисоблаш мумкин эмас. Физиологик ҳомиладорлик даврида киндик органометрик кўрсаткичларнинг ўзгаришлар динамикаси 3-жадвалда келтирилган. Гистометрик кўрсаткичлар ҳомиладорликнинг охирига келиб стромал компонентнинг кўпайишини кўрсатди, айниқса йўлдош соҳасида, киндик томир деворининг қалинлиги пасаяди, бу биргаликда Карнеган индексининг ва қон оқимига қаршилик кўрсаткичларининг пасайишига олиб келади, бу туғруқ вақтида йўлдош трансфузияси камайишининг компенсацион механизми сифатида қаралиши мумкин (4-жадвал).

3-жадвал

Физиологик ҳомиладорлик даврида киндикдаги органометрик параметрларнинг ўзгаришлар динамикаси

Органометрик кўрсаткичлари	24-27 ҳафта	30-34 ҳафта	37-40 ҳафта
ўрта оғирлик	$19,82 \pm 6,14$	$22,68 \pm 7,38$	$23,14 \pm 2,38$
умумий узунлиги	$28,6 \pm 5,8$	$34,4 \pm 6,53$	$33,34 \pm 2,83$
ўрта диаметр	$0,65 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,04$
ЕЛМ	$0,69 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,03$
ПСМ (*50)	$34,5 \pm 2,78$	$33,0 \pm 2,54$	$33,2 \pm 2,38$

Изоҳ олдинги ҳафта даври билан солиштирганда, $p < 0,05$

Анатомик ва топографик тасвирни аниқроқ аниқлаш учун биз киндик тизимчасидаги бириктирилган жойдан бошлаб томирларнинг коррозияли намуналарини тайёрладик. Киндик тизимчасининг марказий бириктирилиши билан томирларнинг тарқоқ тури шаклланади, бу йўлдош стромасини бир хил

қон билан таъминлашга имкон беради (7-расм). Натижалар шуни кўрсатдики, киндик томирларининг диаметри марказдан периферияга қисқаради, йўлдошнинг хорион томирларининг томир шакли эса туғилган чақалоқнинг тана вазнига боғлиқ. Физиологик ҳомиладорликда Хиртл анастомози киндик артериялари ўртасида жойлашган бўлиб, у котиледонлар ўртасида қонни қайта тақсимлашда муҳим рол ўйнайди ва шу билан перфузиянинг зарур ҳажмини таъминлайди

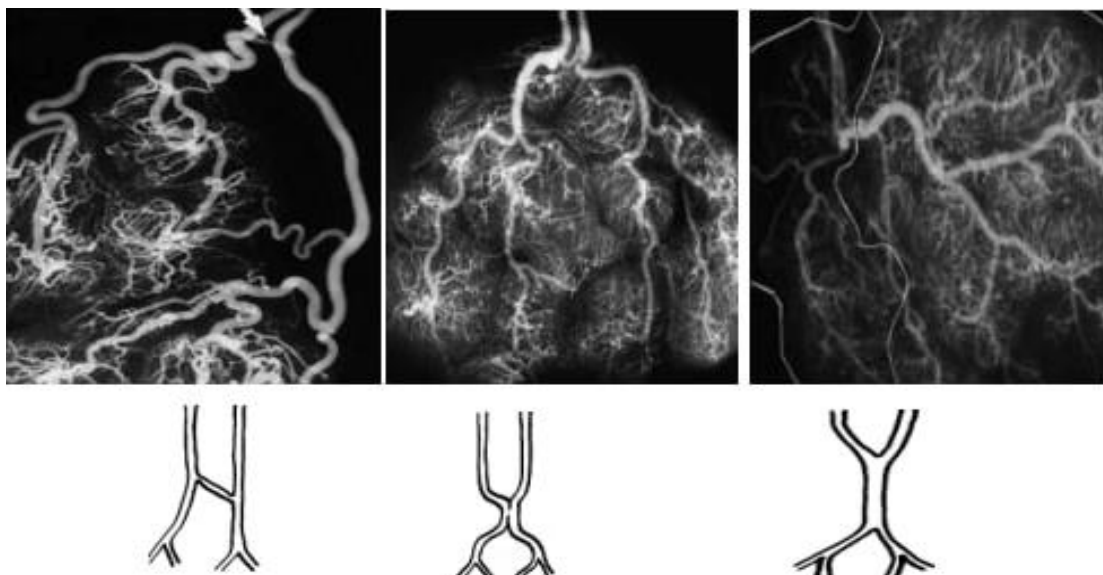
4-жадвал

Физиологик ҳомиладорлик даврида киндикдаги қон томир-стромал таркибий қисмларининг гистометрик параметрларининг ўзгариши динамикаси

кўрсаткич	хомила сегменти	марказий сегменти	йўлдош сегменти	∑ кўрсаткичнинг қиймати
Амнион эпителий-нинг қиймати (%)	7,68±0,47	8,35±0,62	8,94±0,66*	8,32±0,58
Варгон жели строма қиймати	74,77±2,94	72,06±3,31*	72,64±2,83	73,15±3,02
киндик вена МК қиймати	5,63±0,44	5,37±0,38	6,69±0,56	5,89±0,46
киндик артерия МК қиймати	8,01±0,67	8,59±0,52	7,94±0,76	8,18±0,65
киндик вена эндотелий қавати қиймати	1,29±0,25	8,35±0,62	8,94±0,66	6,19±0,51
∑ киндик артерия эндотелий қавати қиймати	1,16±0,1	1,97±0,92*	1,04±0,58*	1,69±0,53
киндик вена диаметри	1,09±0,27	1,35±0,33	0,82±0,27	1,09±0,29
∑ киндик артерия диаметри	0,18±0,06	0,34±0,09	0,55±0,19*	0,35±0,11
ОССС индекси	4,86±0,28	4,35±0,33	4,90±0,36	4,70±0,32
ВССС индекси	10,29±0,17	10,88±0,78	10,62±0,71	10,59±0,55
АССС индекси	9,81±0,58	8,35±0,63	9,64±0,68	9,27±0,63
Карниган индекси	71,69±0,97	51,35±0,83*	48,24±0,27*	57,10±0,78

Эслатма: * - P < 0,05; ** - P < 0,01.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорлик динамикасида фетоплацентар етишмовчилик ривожланишидаги йўлдошнинг морфологик хусусиятлари**» номли тўртинчи бобида фетоплацентар етишмовчилик ривожланишининг аспектлари, йўлдош ва унинг ҳосилалари тўқималарининг тузилишидаги ўзгаришларнинг морфологик хусусиятлари батафсил таҳлил қилинган. Макроскопик тадқиқотлар йўлдошнинг морфометрик параметрлари назорат гуруҳи маълумотларидан сезиларли даражада (ўртача 15-18%) фарқ қилишини кўрсатди.



Расм 7. Йўлдош қон томир тармоқланиши турлари ва Хиртл анастомози модификациялари. Барий сульфат билан тўлган қон томирлари рентгенографияси

ФПЕ билан кечган ҳомиладорлик гуруҳида 92,3% ҳолларда йўлдош шакли аномалиялари, патологик/аномал киндик бирикиши (қобик, чекка), пардалар сиқилиш ҳолатлари каби аномалиялар аниқланган, бу физиологик ҳомиладорлик ($p < 0,0001$) гуруҳига қараганда 4,0 баравар кўпдир. Алоҳида эътиборни киндик илдизининг йўлдош қобикларга бирикиши тортади, бу ҳолатларда қон томирлари веер шаклида тармоқланади (1-чи тартиб тармоқланиши), сўнг қобикда 3-5 см дан ўтиб, улар турли диаметрли 2-3 тартибли томирларга бўлинади ва йўлдошнинг четига етиб, бир нечта ассиметрик ҳавзаларни ҳосил қилади. Бу тури катта амалий аҳамиятга эга, чунки туғруқ пайтида киндик илдизидаги қобикларнинг ёрилиши жараёнида артериялар шикастланиши ва кучли қон кетишига олиб келиши мумкин. Ушбу турдаги киндик илдизидаги бирикиш тури ва ҳомиладорлик патологиясининг оғирлиги ўртасида маълум муносабат мавжуд (8-расм).



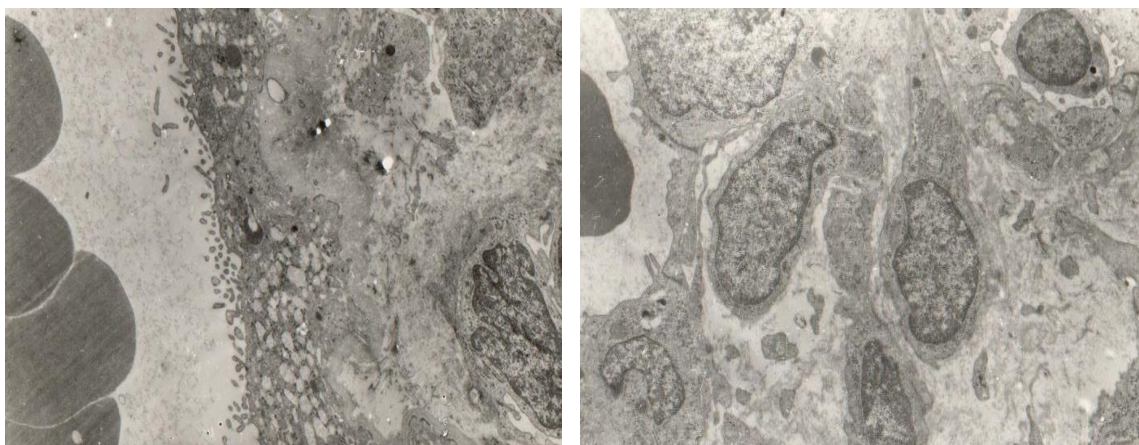
8-расм. Киндикнинг йўлдошга патологик бирикиш вариантлари: а-чекка бирикиш; б- йўлдош пардаларига бирикиш; в- йўлдош қон томирлари коррозия препаратлари.

Гистологик препаратлар сўрғичли хорионнинг турли шакллари қайд этиди, бу унинг етуқлиги ва ривожланишининг бузилишини кўрсатади. 6% ҳолларда сўрғичлар дарахтининг патологик етилмаслиги хаотик склеротик сўрғичлар варианты кўринишида аниқланади. Таянч сўрғичлар склерозга учрайди, артерияларнинг диаметри тораяди, уларнинг баъзиларида тромблар аниқланади. Сўрғичлар стромасида коллаген толаларнинг кўпайиши кузатилади, баъзи соҳаларда шоҳланган оралик сўрғичлардан полиморф бўлган терминал сўрғичлар ҳосил бўлади. Улар ўз навбатида тўлик шакланган етук сўрғичлар ҳамда овал ёки юмалоқ шаклдаги етилмаган, деформацияга учраган терминал сўрғичларга бўлинади. Интерстициал бўшлиқ ҳам гетерогендир: баъзи жойларда сезиларли даражада торайган, бошқа жойларда эса кенгаяди ва фибрин, десквамацияга учраган эпителий билан тўлган. Бундай жойларда терминал сўрғичлар ўзаро ёпишиб, "афункционал" соҳа пайдо бўлади, яъни бу жойлар она қони билан ювилмайди. Сўрғич хориондаги қон томирлар сонининг кескин камайиши, терминал сўрғичлардаги капиллярларнинг локализациясининг ўзгариши, йўлдош-ҳомила қон айланиш тизимидаги жиддий бузилишларни кўрсатади.

Фетоплацентар етишмовчилигида таянч сўрғичдаги артериал қон томирлар диаметри таққослаш гуруҳидаги кўрсаткичлардан сезиларли равишда пасайиши кузатилди.. Фетоплацентар етишмовчиликнинг ўртача даражасида артериолоспазм белгилари кузатилади, улар ички диаметрининг пасайиши (18,0-23,2%) ва томир деворларининг қалинлашиши билан намоён бўлади ва у ўз навбатида патологик ҳолатнинг ривожланиши билан корреляцион боғлиқлиги кузатилди. Карнеган индекси ўртача 1,0 га тенг, бу эса қон томирларда концентрик ремоделаштириш жараёни борлиги ва ўз навбатида артериолаларнинг чўзиш қобилиятининг пасайишини кўрсатади. Қон томир девори ҳолатини кўрсатадиган Карнеган индекси энг катта ўзгаришларни оралик сўрғичларда қайд этилган.

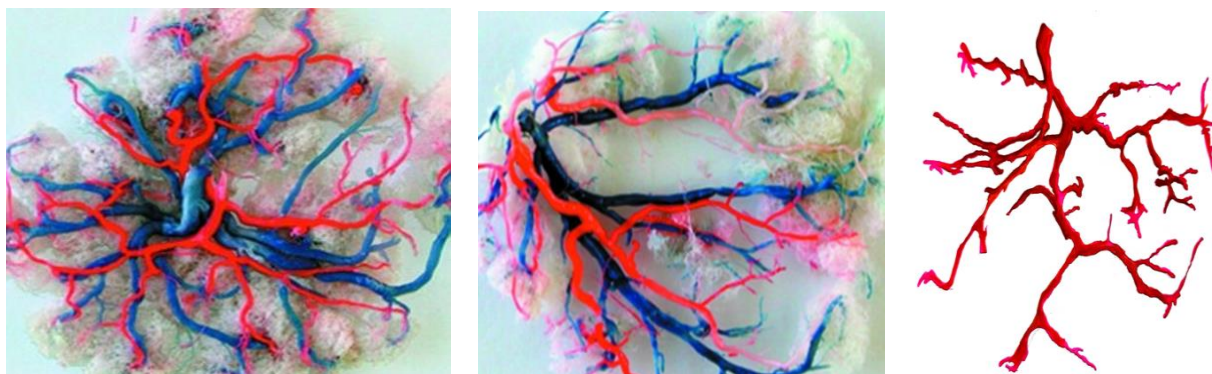
Электрон-микроскопик текшируви фетоплацентар етишмовчилик ривожланишида бужмайган ядролари бўлган думалоқ децидуал хужайралар, нобуд бўлган хужайралар, йирик плазмоцитлар ва қон кетиш жойлари аниқлади. Микроворсинкалар сақланиб қолган, аммо уларнинг кўпчилиги шишган. Синцитиотрофобласт хужайраларда ядролар камдан-кам учрайди, нотўғри шаклга эга ва электрон зич. Эндоплазматик ретикулум кенгаяди, липид кўшимчалари аниқланади, митохондриялар шишади. Гольжи комплекси деярли кўринмас, ҳар хил зичлик ва локализацияга эга бўлган майда лизосомалар мавжуд. Шишган стромада коллаген толалари тўпламлари аниқланади (9-расм).

Фетоплацентар етишмовчиликнинг ривожланиши билан асоратланган ҳомиладорлик даврида, йўлдошларда инволютив-дистрофик ўзгаришлар таққослаш гуруҳига қараганда 2,1 марта кўп аниқланган бўлиб, булар: фибриноид некроз, псевдоинфаркт, кальцификация кўринишида қайд этилади. Йўлдошнинг ҳомила юзаси силлик, кулранг рангга эга. Киндик илдизининг бириктирилган жойидан варикоз кенгайган қон томирлар аниқ кўринади.



9-расм. ФПЕда синцитиотрофобласт қатлами яссилаши, кам табақаланган хужайралар ва фибробластлар. ТЭМ, каттал. 15000.

Йўлдош чекка ва қобиқларга бирикиш ҳолатдаги коррозион препаратларнинг ўрганишида қон томир ўзани магистрал шоҳланиш тури кузатилади (10-расм). Физиологик ҳомиладорликда аниқланган Хиртли анастомози ФПЕда учрамайди ва бу ўз навбатида фетоплацентар қон айланишига салбий таъсир кўрсатади. Шунингдек биз йўлдош ички қон томирларнинг дихотомик шоҳланишидан моноподиал турига ўзгаришини аниқладик, бу Aharinejad et al.(1998) маълумотларига мос келади. Моноподиал шоҳланиш турида қон томир турли диаметрга эга, қон томирларнинг ҳар хил тармоқланиши йўлдош строма ҳажмини васкуляризациясининг турли параметрлари билан изоҳланади ва бу ўз навбатида йўлдошда етишмовчилик жараёнларни кўчайишга сабаб бўлади.



10-расм. Киндикнинг турли бирикишида йўлдош қон томирларнинг шоҳланиши. Коррозион препаратлари (а-марказий бирикиши, б-чекка маргинал бирикиши, в – схематик кўриниши).

Асоратланган ҳомиладорлик билан ёш ва кекса репродуктив ёшдаги йўлдошларда фетоплацентар етишмовчилик ривожланишининг турли генезиси аниқланган. Агар «ёш» оналарда ФПЕ синдромининг ривожланиши учун асос йўлдош тузилмаларининг физиологик "балоғатга етмаганлиги" ва компенсацион-адаптив реакцияларнинг номукамаллиги бўлса, «кекса» оналарнинг йўлдошлари учун эрта склероз ва йўлдошнинг терминал

сўрғичлар томир деворининг қалинлашиши, қон томирларининг терминал қатламининг қалинлигининг камайиши, «гематоплацентар тўсиқ» ва хорион эпителиясида учрайдиган деструктив ўзгаришлар билан характерлидир.

Диссертациянинг кейинги «**Йўлдош етишмовчилиги билан асоратланган ҳомиладорлик даврида ангиоген ва қон томир эндотелий омиллар фаолияти ўзгариши**» деб номланган бешинчи бобида йўлдош физиологик ҳомиладорлик ва йўлдош етишмовчилиги билан асоратланган ҳомиладорлик даврида йўлдош биопсия намуналарида йўлдош етишмовчилигининг иммуногистокимёвий маркерларни тадбиқ этишга бағишланган.

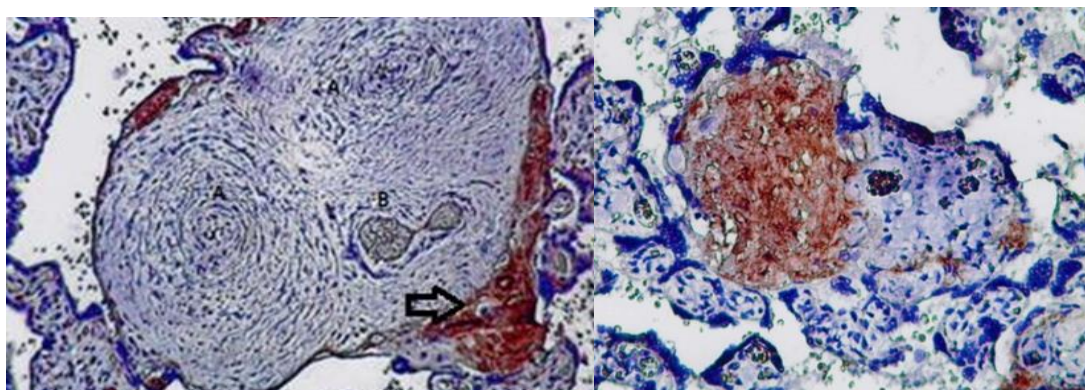
Тадқиқот натижасида патологик ҳолатларни кўрсатадиган маркерларнинг миқдори ва жойлашуви турли ҳолатларда фарқ қилишини аниқладик. Фетоплацентар етишмовчилигининг энг информацион миқдорий кўрсаткичларга азот оксиди (NO) киради, у қон томир эндотелийсида, Каченко-Гофбауэр хужайраларда, синцитиотрофобластда ва йўлдошнинг децидуал тўқималарида ҳосил бўлади. Бизнинг фикрмизча, NO метаболизмидаги ўзгаришлари фетоплацентар етишмовчилик ривожланишида патогенетик омиллардан бири бўлиши мумкин. Йўлдош макрофаглари ва қон нейтрофилларининг метаболик фаоллик кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилишда, ўртача ФПЕ да лейкоцитлар ва Каченко-Гофбауэр хужайралари томонидан нитрат оксиди ишлаб чиқариш, таққослаш гуруҳига нисбатан кўпайганлиги аниқланди. Азот оксидининг томирларни кенгайтирувчи ва антиагрегатсион таъсирини ҳисобга олсак, «макрофаг» NO етишмовчилиги фетоплацентар тизим томирлари диаметрини торайтириш ва тромботситлар агрегатсиясини ошириш орқали йўлдошнинг қон билан таъминланишини бузади деб таҳмин қилиш мумкин. Бу, ўз навбатида, қоннинг реологик хусусиятларини ўзгаришига, сўрғичлараро бўшлиғида қон димланишига ва йўлдошдаги метаболик жараёнларнинг бузилишига олиб келади. Бошқа томондан, йўлдошда азот оксидининг етишмовчилиги хорион эпителий тўлиқ ривожланмаганлиги билан боғланиши мумкин. Йўлдошда ўз-ўзидан “афункционал”, қон айланиши суст бўлган соҳалар пайдо бўлади, бу ўз навбатида эса ситотрофобластнинг пролиферациясини кўчайтиришига, эндотелиал хужайраларининг кўпайишига ва қон томир-стромал компонентининг ўзгаришига сабаб бўлади.

Иккинчи ва учинчи триместрларнинг охирига келиб йўлдошда VEGF-A ифодаси динамикасини текшириш натижалари информатив бўлиб чиқди, умумий ифода индекси мос равишда 1,67% ва 1,23% ни ташкил этди. Ушбу омилнинг камайиши йўлдошнинг етилиш даражасини, ҳомиланинг ортиб бораётган эҳтиёжларини қўллаб-қувватлаш учун зарур бўлган нормал ишлайдиган қон томир тармоғининг мавжудлигини кўрсатади. Спирман коэффицентини аниқлаш ҳомиладорлик даври ва ушбу ўсиш омилининг ифодаланиш соҳаси ўртасида салбий нопрпорционал муносабатлар мавжудлигини аниқлади (-4).

Йўлдошнинг барча стромал таркибий қисмларида йўлдош етишмовчилигининг ривожланишида (ворсинкаларнинг синцитиотрофобласти, инвазив цитотрофобласт, децидуал хужайралар, терминал ворсинкалар капилляр эндотелийси) VEGF-A ифода индекслари турли хил. ФПЕда

ҳомиладор аёлларнинг қонида VEGF концентрациясининг ўзгариши унинг йўлдош тўқимасида ифодаланишининг силжишига олиб келади, шунинг учун катта ворсинкалар томирларнинг эндотелиал қопламида унинг тўғридан-тўғри сўрғичли бўшлиқда жойлашган ситиотрофобласт ва фибриноид массаларнинг эркин оролчаларига ўтиши билан салбий реакция аниқланади. Артериолаларнинг облитерацияси кузатилган сўрғичларда ифоданинг ортиши ҳам қайд этилади. Ҳомиладорликнинг охирида қон томир эндотелиал ўсиш омилининг кўпайиши етилмаган терминал ворсинкалар шаклланишининг кўпайишига, синцитиал тугунлар ва куртаклар сонининг кўпайишига олиб келади, шунинг учун устунли ва оралик ворсинкалар томирлар эндотелийсида бу кўрсаткич физиологик ҳомиладорлик давридаги кўрсаткичдан ўртача 1,6 марта юқори ($22,45 \pm 1,92$ ва $11,4 \pm 0,09$, мос равишда ($p < 0,001$). Концентрация қийматларининг бундай ўсиши ҳомиланинг доимий гипоксик ҳолатига ижобий таъсир кўрсатади, гарчи нормал ҳомиладорликда, физиологик "қариш" нинг ривожланиши туфайли ифоданинг ишончли пасайиши қайд этилган.

Худди шундай тенденция яна бир вазоактив омилига – эндотелин 1 хосдир. Физиологик ҳомиладорликнинг 2 триместрда кўрсаткичларнинг ўсиши кузатилади, яъни ривожланаётган организмнинг ортиб бораётган эҳтиёжларига жавобан фетоплацентар қон тизимини мослашув жараёнларнинг регуляциясига қаратилган бўлади. Эндотелин-1 кўрсаткичнинг кўпайиши қон томирлари девори сезиларли даражада торайишига, йўлдош тўқималарида гипоксиянинг кучайишига олиб келади. Бу эса, ўз навбатида VEGF -омилнинг ошишига сабаб бўлади, гистологик жиҳатдан шаклланмаган терминал сўрғичларнинг кўпайиши ҳамда катта калибрли диссоциацияга учрамаган сўрғичлари пайдо бўлиши билан ифодаланади. Шундай қилиб, ФПЕ билан кечкан ҳомиладорликдаги йўлдошнинг морфологик тузилишини бузилишида асосий сабаби ангиогенн VEGF -омили, унинг рецепторлари VEGFR -2 ҳамда ЭТ-1 нинг экспрессия деб ҳисоблаш мумкин (11-расм).



11-расм. Фетоплацентар етишмовчиликда VEGF-омилининг экспрессия жараёни, венула қон томирининг қисман эктазия ва артериолалар облитерация ҳолати.

VEGF ва VEGFR -2 ангиоген факторларининг даражасини ошишини йўлдошнинг кислород ва бошқа озуқа моддалари билан таъминланишини ошириш учун мослашув реакцияси деб ҳисоблаймиз. Шу билан бирга, у проангиоген факторларининг кескин кўпайишига етакчи омил бўлиши

мумкинлигини қайд этилиши лозим, бу жараёнда ЭТ-1 факторнинг сезиларли даражада ошиши аҳамиятига эга. ЭТ-1 омилнинг экспрессияси қон томирлари спазмига, i-NOS стимуляциясига ва фетоплацентар комплекснинг томирларига токсик таъсир кўрсатадиган экзоген NO ва ONO²⁻ нинг ўсишига олиб келади.

Шундай қилиб асоратланган гестация даврида VEGF-A ва PlGF омилларнинг экспрессиясини сезиларли даражада бузилиши кузатилади, бу эса ўз навбатида эндотелин-1 ва NO индукциясига олиб келади, шунингдек бу ангиоген омилларнинг номутоносиблиги сўрғичли хорион ангиоархитектоникасининг тузилиши ва она қон айланишининг трансплацентар диффузиясини тартибга солиш компенсатор механизмларининг бузилишига сабаб бўлади.

Шундай қилиб, фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланишида ангиоген омилларнинг номутоносиблиги аниқланди, бу эса бутун йўлдош комплексининг тизимли бузилишига олиб келиб, сўрғичли хорионнинг этилиши, фетоплацентар қон айланишининг томирларида патологик ўзгаришлари, микроворсинкаларнинг деструкция ва вакуолизацияси, йўлдош қон томир-стромал компонентлари морфометрик кўрсаткичларнинг ўзгариши кўринишида намоён бўлади. Бизнинг фикримизча, она-йўлдош-ҳомила функционал тизимининг барча таркибий қисмларини ҳар томонлама морфологик баҳолаш йўлдош етишмовчилиги даражасини, йўлдошнинг компенсацион имкониятларини ва ўсаётган организмни гипоксик шикастланишнинг олдини олишга қаратилган даволаш чора-тадбирларнинг самарадорлигини аниқлашга имкон беради.

ХУЛОСА

«Йўлдош қон томирлари ва тўқима структураларининг физиологик ва асоратланган гестация даврида морфологик ҳолати» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўтказилган комплекс морфологик ўрганишлар натижасида йўлдош қон томир-стромал таркибий тузилмаларининг ҳосил бўлиш кетма-кетлиги аниқланди: сўрғичли хориони мураккаблашувининг яқунланишида функционал терминал сўрғичларнинг устунлиги, симпласт ультраструктур ҳамда сўрғичларнинг хужайра элементларнинг ўзгариши натижасида йўлдош тўсиғининг қалинлигини ўзгариши кузатилади. Хомиладорликнинг охирига келиб, трофобластик эпителий майдонининг кўрсаткичлари сезиларли камаяди, яъни $3286,2 \pm 291,5$ мкм² ($p < 0,001$)дан $788,4 \pm 36,2$ мкм² гача ($p < 0,001$).

2. Йўлдош ва киндик қон томирларнинг стерео- ва гистеометрик кўрсаткичлари ҳажм-таркибий нисбати ўзгаришлари йўлдошнинг ўзида катта ўзгарувчанликни ва она юзасининг майдони, сўрғичлараро бўшлиқнинг ҳажми, йўлдошнинг бирикиш жойи, терминал сўрғичларнинг зичлиги, қон томир морфометрик кўрсаткичлар ўртасида ижобий чизиқли боғлиқликни кўрсатди ($r_s = 0,0631$, $p < 0,012$). Қон билан таъминланиши даражаси интраплацентар қон томирларининг диаметри ва узунлигига эмас, балки сўрғичли хорионнинг шохланиш даражасига боғлиқ эканлигидан далолат беради.

3. Она-йўлдош-ҳомила физиологик тизимининг нормал ишлаши

плацента морфометрик кўрсаткичларига, хомила тана вазнининг йўлдош умумий оғирлигига (ХИК) нисбатида акс эттирилган «плацента самарадорлиги» индексига боғлиқлиги исботланган. Йўлдош етишмовчилигида стромал компонентнинг устунлиги, тўлик дифференциацияга учрамаган сўрғичларнинг пайдо бўлиши фониде терминал сўрғичларнинг етишмовчилиги, синцитиал тугунлар сонининг кўпайиши, қон томирлар зичлигининг камайиши, артериола деворларини қалинланиши ва диаметри камайиши (1,5-2,0 баробар), синцитиокапилляр мембраналар ва капилляр гипоплазияси, стромал фибрози ҳамда қон томирсиз сўрғичлар пайдо бўлиши билан тавсифланади. Юқорида акс эттирилган жараёнлар хомила гестацион ёши билан боғлиқлиги аниқланди.

4. Фетоплацентар қон томир ўзанини нормал ишлаши киндик гистеометрик параметрларига, бирикиш жойига ҳамда киндик артериялари орасида Хиртле анастомознинг мавжудлигига боғлиқ. Киндикнинг марказий бирикишида қон томирларининг дихотомик шоҳланиши кузатилди ва бу фетоплацентар қон оқими перфузиясининг физиологик параметрларига максимал даражада яқин бўлади. Киндик йўлдошининг чекка соҳасига бирикишида моноподаал шоҳланиши кузатилади, бу эса қон билан таъминланиши дефицитига мослашув жараёнидан далолат беради.

5. Хомила қон томир мальперфузияси ривожланиши қуйидаги морфологик белгилари билан тавсифланиши мумкин, буларга йўлдош котиледонларини қон билан таъминлашнинг гетерогенлиги, қон томир диаметрлари, айниқса таянч сўрғичларда, торайиш, қон томирсиз сўрғичлар сони кўпайиши (ўртача 5-10 сўрғич 1мм²га) ҳамда Хиртл анастомози йўқлиги билан қайд этилади.

6. Асоратланган гестация даврида VEGF-A ва PlGF омилларнинг экспрессиясини сезиларли даражада бузилиши кузатилади, бу эса ўз навбатида эндотелин-1 ва NO индукциясига олиб келади, шунингдек бу ангиоген омилларнинг номуносивблиги сўрғичли хорион ангиоархитектоникасининг тузилиши ва она қон айланишининг трансплацентар диффузиясини тартибга солиш компенсатор механизмларининг бузилишига сабаб бўлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ТАСТАНОВА ГУЛЧЕХРА ЕШТАЕВНА

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И
ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И
ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТАЦИИ**

14.00.02 – Морфология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за № B2023.4.DSc /Tib32

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант: **Миршарапов Уткур Миршарапович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Азизова Феруза Хусановна**
доктор медицинских наук, профессор

Юлдашев Бахром Сабиржанович
доктор медицинских наук, доцент

Стельникова Ирина Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация: **Андижанский государственный**
медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____) (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж. Тел./факс: (+99878) 150-78-25

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

Г. И. Шайхова

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш.Алимухамедов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, доцент

Р. Дж. Усманов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...в 2020 году во всем мире ежедневно умирало 800 000 женщин от предотвратимых причин, связанных с беременностью и родами, а каждые две минуты происходит одна материнская смерть, а около 20 миллионов новорожденных рождаются с низкой массой тела при рождении, что является одной из ведущих причин детской смертности»⁴. Более чем в 42% случаев младенческой смертности непосредственной причиной смерти является патология перинатального периода. Беременность - физиологическое состояние для женского организма, которое при отсутствии клинических признаков протекает как нормальный процесс адаптации. Знание клинко-морфологической сущности патологий плаценты дает точную информацию об общих принципах структурного строения не только плаценты, но и пуповины, и причинах осложненной беременности. Современной проблемой патологии в антенатальном и перинатальном периоде является развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), которая является следствием многочисленных патологических состояний во время беременности, обусловленных морфофункциональными изменениями структур плацентарной ткани, и сложной реакцией фетоплацентарной системы организма матери на различные патологические состояния. Несмотря на значительные достижения в области охраны плода и пренатальной диагностики в антенатальном периоде, в ряде случаев под воздействием различных неблагоприятных факторов возникает ряд акушерских патологий, которые приводят к прерыванию беременности, внутриутробной гибели плода или рождению ребенка с различными заболеваниями.

В этой связи особое значение приобретают научные исследования, направленные на выявление плацентарных механизмов нарушения антенатального развития, формирование плацента-ассоциированных осложнений беременности, изучение показателей ремоделирования плацентарного кровообращения, приводящее к нарушению перфузии самой плаценты, сравнительную оценку ангиогенных факторов, регулирующих фетоплацентарное кровообращение, ультрамикроскопических особенностей гестационной перестройки сосудисто-стромальных компонентов плаценты, выяснения патоморфологических механизмов потерь беременности, а также оценка возрастных различий скрининговых маркеров развития фетоплацентарной недостаточности.

В нашей стране принимаются определенные меры по развитию медицинской сферы, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, в том числе по обеспечению репродуктивного здоровья, снижению перинатальной и материнской смертности, формированию профилактической медицины. В этой связи в соответствии с приоритетными направлениями Новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы

⁴ WHO, 2024. <https://www.who.int/initiatives>, <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/database>

поставлены задачи, направленные на «...повышение эффективности, качества и доступности оказываемой населению медицинской помощи в нашей стране, профилактика и эффективная диагностика заболеваний...»⁵. Исходя из обозначенных задач целесообразно проведение научных исследований, направленных на оценку патогенеза нарушений при развитии различных акушерских осложнений беременности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами и постановлениями Президента Республики Узбекистан, в частности № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, №УП–60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 28 января 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.⁶

Научные исследования, направленные на изучение морфологических основ формирования функциональных систем мать-плацента-плод и выявление причин нарушений плацентации, проводятся во многих ведущих научных центрах и университетах мира, среди которых: Медицинский факультет Университета Olborsk (Германия); The Hospital for Sick Children, Toronto (Онтарио, Канада); Copenhagen Center for Arthritis Research (Дания), Charite University (Германия); Department of Pathology, Oregon Health and Science University (Портланд, США); Department of Pathology, Oregon Health and Science University (Лондон, Великобритания); Cairo University (Миср); School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College London (Великобритания); Université de Versailles (Франция); Data Science Department, EURECOM (Биота, Франция); La Paz University Hospital (Испания), Universidad Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Бельгия); University of Amsterdam (Нидерланд), University of Thessaly (Греция), Anhui Medical University (Китай); «Национальный медицинский

⁵ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

⁶ Обзор международных исследований по теме диссертации: : www.acog.org, www.nih.gov, www.cusbrescia.it, www.sdu.dk, ki.se/en, unimelb.edu.au, www.cpc.unc.edu, www.fadergs.edu.br, ksu.edu.sa/en, www.anouk.org, unideb.hu/en, www.aichi-u.ac.jp, www.usu.ac.id, www.oxford.universityguides.com, www.washington.edu, www.uic.edu, www.yokohama-cu.ac.jp, www.qdu.edu.cn, www.eco.unicamp.br, www.asu.edu, www.units.it, www.BMJ www.bsmu.by и другие источники.

исследовательский центр» им. В.А. Алмазова (Россия); ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. А.В. Кулакова» (Россия); НИИ морфологии человека им. А.А. Авсина (Москва, Россия); Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан); ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр охраны здоровья матери и ребенка» (Узбекистан), Ташкентская медицинская академия, Самаркандский государственный медицинский университет, Ташкентский государственный стоматологический институт (Узбекистан).

По итогам научных исследований, проведенных с целью совершенствования представлений о патологических механизмах изменений в функциональной системе мать-плацента-плод при развитии плацентарной недостаточности различного генеза были получены следующие результаты: в основе нарушений течения первой и второй волн трофобластической инвазии лежит развитие плацентарной гипоксии (University of Amsterdam (Нидерланды)); выявлено что именно развитие гипоксических процессов может объяснить формирование полиорганной недостаточности, перестройку органной и системной гемодинамики вплоть до развития эндотелиальной дисфункции (National Institutes of Health, Bethesda (США)); выявлена определенная генетическая предрасположенность матери к формированию недостаточности плодово-маточной системы кровообращения, нарушения цитоархитектоники сосудистой выстилки плаценты, ее регуляции системой продуцируемых про- и антиангиогенных факторов (Translational Medicine of The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario (Канада)); дана оценка степени выраженности генетической предрасположенности материнского организма при регуляции системы кровообращения целого спектра про- и антиангиогенными факторами (Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Чандигарх, Индия)); выявлено, что в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний в постнатальном онтогенезе нарушения ангио- и васкулогенеза, причем следует отметить, что эти изменения имеют четкое клиническое проявление (Department of Maternal-Fetal Medicine, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (Барселона, Испания)). Исследования В. Hupertz, J. Kigdom (Department of Anatomy II, University Hospital RWTH, Aachen (Германия)) показали особенности процессов апоптоза при инвазии трофобластов в эндометрий и формирования толерантности к плоду; разрабатываются новые подходы к морфологическим аспектам изучения плаценты и ее производных при развитии плаценто-ассоциированных осложнений течения беременности (Самаркандский государственный медицинский университет, Ташкентский государственный стоматологический институт).

В мировой практике ведутся научные исследования особенностей формирования функциональной системы «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности, включающие следующие

приоритетные направления: обоснование морфофункциональных изменений сосудисто-тканевых компонентов при развитии фетоплацентарной недостаточности; совершенствование морфологических изменений при материнской и фетальной мальперфузии, вследствие развития плацентарной недостаточности; выявление морфологических изменений трансплацентарного кровообращения путем сравнительного анализа факторов ангио- и васкулогенеза при физиологической и осложненной беременности. Вышеизложенное определяет высокую актуальность и научно-практическую значимость данного диссертационного исследования, направленного на совершенствование патогенетически обоснованных методов лечения и подходов к профилактике осложнений и социальной поддержке с целью снижения материнской, пренатальной и постнатальной смертности.

Степень изученности проблемы. Одним из основных факторов развития антенатальной патологии, является патоморфологические изменения сосудов маточно-плацентарного кровотока, в частности дисфункция эндотелия сосудов, нарушение микроциркуляции, процессов ангио- и васкулогенеза, способствующие развитию внутриутробной гипоксии плода и его задержке развития (Acosta O. Et al., 2015; Bronso Sl., Vale Pl., 2016). В настоящее время ФПН считают «заболеванием гипотез», поскольку существует большое количество гипотез, объясняющих патогенез ее развития. Нарушение созревания ворсинчатого хориона подробно даны в исследованиях В.Милованова (2019), которые характеризуются с одной стороны патологической незрелостью плаценты, диссоциированным формированием ворсин, а с другой стороны инволютивно-дистрофическими процессами и гемодинамическими нарушениями, редукцией сосудистого русла. Согласно данным L.K. Harris, M. Venagiano et al. (2019), Gall AR, Amoah S, Kitase Y. (2022) беременность для материнского организма является по сути нарастающей по времени и силе воздействия физиологической нагрузкой, и в случае присоединения какой-либо патологии либо нарушение течения беременности можно говорить о сбоях в функциональной системе мать-плацента-плод. В регуляции фето-плацентарного кровотока основную роль выполняют сосуды пуповины. Пуповина является, несомненно, важным и вполне самостоятельным элементом функциональной системы мать-плацента-плод, следовательно, патоморфологические преобразования магистральных сосудов пуповины, стромальных компонентов могут явиться серьезными причинами патологических состояний у плода как во время беременности, так и течении родов, вплоть до внезапной смерти новорожденного. Для мониторинга плацентарной функции арсенал современного врача широкий – это и ультразвуковая биометрия, доплеровские измерения, кардиотография и т.д. (L.J. Salomon, Z.Alferevic et al. (2019). Несмотря на это, обнаружить ранние признаки плацентарной недостаточности, нарушения перфузии крови в плаценте, предсказать исход

беременности не представляется возможным, что приводит к упущенным возможностям для своевременного вмешательства.

Проведенные исследования в Узбекистане в основном затрагивают аспекты развития акушерской патологии, так проведены исследования по изучению детоксикационной функции плаценты и методы ее коррекции (Закирходжаева Д.А., 2021), разработке современного подхода к прогнозу и профилактике преэклампсии (Зуфарова Ш.А., 2021), послеродовых кровотечений при синдроме перерастяжения матки (Абдуллаева Л.М., 2022), внедрения современных технологий в диагностике плацентарной дисфункции (Муминова Н.Х., Рахманова С.Ш., 2024). Ведется большая работа по разработке новых подходов к прогнозированию развития осложнений течения беременности. Остаются малоизученными вопросы научно обоснованных скрининговых маркеров физиологической и осложненного течения беременности, выяснения особенностей трансформации морфологического субстрата нарушений плацентации и васкулогенеза, в особенности ультраструктурных изменений ворсинчатого хориона и, особенно, синцитиотрофобласта на фоне завершения второй волны инвазии цитотрофобласта при ФПН. Всё вышеперечисленное обусловило актуальность данной диссертационной работы и определило цели и задачи исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, при котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института за №011900244 «Морфологическое основы преобразований тканевых структур и сосудов внутренних органов в постнатальном онтогенезе» (2019-2024гг).

Цель исследования: на основе комплексного морфологического исследования установить особенности преобразования тканевых структур и сосудов плаценты в процессе формирования функциональной системы мать-плацента-плод в динамике физиологической и осложненной гестации.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

определить комплекс органо- и гистометрических параметров плаценты, наиболее полно отражающих структурно-функциональную изменчивость сосудисто-стромальных компонентов системы, мать-плацента-плод при физиологической и отягощенной беременности;

выявить детали морфогенеза сосудистых нарушений в виде материнской и плодовой сосудистой мальперфузии, облитерационной ангиопатии, нарушения капилляризации терминальных ворсин, лежащие в основе морфологических преобразования при фетоплацентарной недостаточности;

выявить прогностически значимые функциональные нарушения сосудистого русла и особенности трехмерной структурной организации

плаценты, показатели ангиогенных факторов фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности;

выявить особенности и характер изменения концентраций ангиогенных факторов - NO, активности e-NOS и i-NOS, уровень ONO², VEGF, VEGFR-2 в плаценте и пуповинной крови в динамике гестации, определить характер корреляционных взаимоотношений между морфометрическими параметрами плаценты и ее производных с показателями ангиогенных факторов с учетом определения предикторов развития фетоплацентарной недостаточности;

на основе полученных данных морфологических преобразований сосудисто-стромальных компонентов плаценты разработать прогностическую модель развития фетоплацентарной недостаточности.

Объектом исследования являются 211 плаценты, полученных от родильниц, в возрасте от 18 до 42 лет с физиологической и осложненным течением беременности в сроках гестации от 24 до 40 недель, пуповинная кровь, полученная непосредственно после рождения плаценты.

Предметом исследования для проведения комплекса морфологических, ультрамикроскопических, иммуногистохимических и морфометрических исследований использовались: сосудисто-стромальные компоненты плаценты, морфометрические и гистометрические параметры плаценты и ее производных, сосудистое русло, пуповинная кровь.

Методы исследований. В исследовании использованы органомерические, гистологические, электронно-микроскопические, цитологические, иммуногистохимические и статистические методы.

Научная новизна заключается в следующем:

впервые проведено сравнение структурно-функциональной изменчивости сосудисто-стромальных компонентов плаценты и их взаимосвязи в формировании функциональной системы мать-плацента-плод во II и III триместрах физиологической и осложненной беременности, определены стереоморфометрические и гистометрические индексы объемно-долевых соотношений сосудистого русла плаценты и пуповины;

впервые дана характеристика структурной организации фетоплацентарного сосудистого комплекса хориальной пластинки плаценты, которая представлена дихотомическими и моноподиальными ветвлениями в зависимости от места прикрепления корня пуповины. Выявлено, что дихотомическое ветвление сосудов характерно для центрального прикрепления пуповины и максимально приближено к физиологическим параметрам перфузии фетоплацентарного кровотока, тогда как моноподиальное ветвление характерно для краевого прикрепления пуповины, функционально представлена как адаптация к дефициту кровоснабжения котиледонов;

определена динамика изменений морфологических и морфометрических показателей сосудисто-стромальных компонентов плаценты и пуповины при развитии плацентарной недостаточности, в основе которых лежит достоверное снижение плотности сосудов в различных генерациях ворсин,

объема и количества терминальных ворсин, уменьшение количества капилляров при утолщении синцитиокапиллярной мембраны;

установлено, что в основе развития фетальной сосудистой мальперфузии лежит диссоциированное созревание ворсин различной генерации, гипоплазии терминальных ворсин, увеличение количества бессосудистых ворсин, морфометрически характеризующееся снижением веса плаценты до 25,6%. Выявленные изменения показателей диаметра пуповинных артерий и вены обоснованы формированием анастомоза Хиртла между пуповинными артериями, формированием афункциональных котиледонов, сменой дихотомического деления сосудов плаценты на моноподиальное;

при осложненном течении гестации отмечается достоверное нарушение экспрессии VEGF и PlGF, приводящее к индуцированию эндотелина-1 и NO, причем доказано, что дисбаланс ангиогенных факторов приводит к дезорганизации строения ангиоархитектоники ворсинчатого хориона, угнетению компенсаторных механизмов регуляции трансплацентарной диффузии материнского кровообращения.

Практическая значимость результатов исследования.

проведенный корреляционный анализ морфологических изменений в плаценте на разных уровнях организации ее фетоплацентарного комплекса позволил определить основные типы ветвлений кровеносных сосудов, особенности сосудистых реакций в хориальном эпителии, которые могут рассматриваться в качестве предикторов развития плацентарной недостаточности;

определены особенности формирования функциональной системы мать-плацента-плод в динамике беременности, ультрамикроскопические характеристики стромальных структур плаценты, а также возрастные особенности динамики изменений в комплексе Гольджи, участвующем в формировании стромальных элементов;

оценена диагностическая и прогностическая значимость иммуногистохимической верификации таких маркеров, как VEGF, PlGF эндотелина-1 и NO при исследовании плаценты у женщин старшего репродуктивного возраста;

установлено диагностическое и прогностическое значение результатов иммуногистохимического исследования таких маркеров, как VEGF, эндотелин-1 и плацентарный фактор роста, участвующих в процессах ангио- и васкулогенеза. Доказано, что изменения показателей этой группы цитокинов лежат в основе формирования эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению сигнального пути Notch и развитию фетальной сосудистой мальперфузии.

Достоверность результатов исследования. Теоретические подходы и методы, использованные в работе, обоснованы методологической корректностью проведенных исследований, достаточностью количества исследованного материала, применением в исследовании современных взаимодополняющих морфологических, морфометрических,

ультрамикроскопических, иммуногистохимических, инструментальных лабораторных и статистических методов, сопоставлением с международными и отечественными исследованиями, подтверждением полученных выводов и результатов полномочными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость выполненной работы заключается в том, что определены особенности сосудисто-стромальных компонентов на различных уровнях структурной организации плаценты. Проведенный анализ морфологических изменений в различных компонентах плаценты позволили выделить морфологические признаки развития плацентарной недостаточности в II и III триместрах, дать ретроспективную оценку значения морфометрических параметров плаценты и пуповины. На основании морфологических изменений плаценты выявлены факторы, определяющие тяжесть развития плацентарной недостаточности – это повреждение сосудистого русла ворсинчатого хориона плаценты, дисбаланс ангиогенных факторов, усугубляющих состояние тканевых структур, изменение ветвление сосудов фетоплацентарного кровотока.

На основе комплексного морфологического исследования были получены данные, дающие возможность получения объективной оценки здоровья плода, прогноза риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в постнатальном онтогенезе. Ветвление сосудов по дихотомическому или моноподиальному типу обуславливает различную степень перфузии плацентарной ткани. Возникшая при ФПН моноподиальная конструкция сосудов хориальной пластинки плаценты является примером формирования компенсаторно-приспособительных процессов при краевом прикреплении пуповины, с последующим развитием материнской мальперфузии.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от №12 от 15 февраля 2025 о внедрении в практику результатов научно-исследовательских работ:

первая научная новизна: впервые проведено сравнение структурно-функциональной изменчивости сосудисто-стромальных компонентов плаценты и их взаимосвязи в формировании функциональной системы мать-плацента-плод во II и III триместрах физиологической и осложненной беременности, определены стереометрические и гистометрические индексы объемно-долевых соотношений сосудистого русла плаценты и пуповины, включено в содержание методических рекомендаций «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив (туғриқдан кейинги) таххислаш усуллари ни морфологик асослари» и «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности», утвержденные решением Ученого совета №1 Самаркандского

государственного медицинского университета от 28 августа 2024 года. Внедрено в практическую деятельность многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета приказом №178 от 31.10.2024 года, городского патологоанатомического бюро г. Ташкента приказом №89 от 27.09 2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г). *Социальная эффективность научной новизны:* Комплексное исследование сосудисто-стромальных компонентов плаценты позволило определить научно-обоснованные прогнозы развития фетоплацентарной недостаточности. *Экономическая эффективность научной новизны:* выявленные морфофункциональные изменения в функциональной системе мать-плацента-плод во II и III триместрах физиологической и осложненной беременности обосновывают новые подходы к ранней диагностике плацентарной недостаточности, определению факторов риска развития плаценто-ассоциированных осложнений, что в свою очередь служит определенной экономии расходов государственного бюджета. *Заключение:* послужило основой для совершенствования мероприятий по профилактике морфофункциональных изменений в функциональной системе мать-плацента-плод во II и III триместрах физиологической и осложненной беременности.

вторая научная новизна: впервые дана характеристика структурной организации фетоплацентарного сосудистого комплекса хориальной пластинки плаценты, которая представлена дихотомическими и моноподиальными ветвлениями в зависимости от места прикрепления корня пуповины. Выявлено, что дихотомическое ветвление сосудов характерно для центрального прикрепления пуповины и максимально приближено к физиологическим параметрам перфузии фетоплацентарного кровотока, тогда как моноподиальное ветвление характерно для краевого прикрепления пуповины, функционально представлена как адаптация к дефициту кровоснабжения котиледонов, включено в содержание методической рекомендации «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», утвержденные решением Ученого совета №1 Самаркандского государственного медицинского университета от 28 августа 2024 года. Внедрено в практическую деятельность многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета приказом №178 от 31.10.2024 года, городского патологоанатомического бюро г. Ташкента приказом №89 от 27.09 2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика структурного строения фетоплацентарного кровеносно-сосудистого комплекса хориальной пластинки в зависимости от места прикрепления пуповины позволила предупредить осложнения беременности. *Экономическая эффективность:* выявление процессов, происходящих в результате изменения

морфофункционального состояния фетоплацентарного кровеносно-сосудистого комплекса при физиологической и осложненной беременности, а также их ранняя диагностика, привели к определенной экономии расходов государственного бюджета. *Заключение:* послужили основой для совершенствования мероприятий по профилактике изменения морфофункционального состояния фетоплацентарного кровеносно-сосудистого комплекса при физиологической и осложненной беременности.

третья научная новизна: определена динамика изменений морфологических и морфометрических показателей сосудисто-стромальных компонентов плаценты и пуповины при развитии плацентарной недостаточности, в основе которых лежит достоверное снижение плотности сосудов в различных генерациях ворсин, объема и количества терминальных ворсин, уменьшение количества капилляров при утолщении синцитиокапиллярной мембраны, данные включены в содержание методических рекомендаций «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив (туғриқдан кейинги) ташхислаш усулларини морфологик асослари» и «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности», утвержденные решением Ученого совета №1 Самаркандского государственного медицинского университета от 28 августа 2024 года. Внедрено в практическую деятельность многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета приказом №178 от 31.10.2024 года, городского патологоанатомического бюро г. Ташкента приказом №89 от 27.09 2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г). *Социальная эффективность:* динамика изменений показателей плацентарного и пуповинного сосудисто-стромального компонентов позволила проводить раннюю диагностику фетоплацентарной недостаточности во время беременности и профилактику ее осложнений. *Экономическая эффективность:* выявление процессов, происходящих в результате изменения морфофункционального состояния стромы при физиологической и осложненной беременности, ранняя диагностика привели к определенной экономии расходов государственного бюджета. *Заключение:* послужило основой для совершенствования мероприятий по профилактике изменений морфофункционального состояния стромы при физиологической и осложненной беременности.

четвертая научная новизна: установлено, что в основе развития фетальной сосудистой мальперфузии лежит диссоциированное созревание ворсин различной генерации, гипоплазии терминальных ворсин, увеличение количества бессосудистых ворсин, морфометрически характеризующееся снижением веса плаценты до 25,6%. Выявленные изменения показателей диаметра пуповинных артерий и вены обоснованы формированием

анастомоза Хиртла между пуповинными артериями, формированием афункциональных котиледонов, сменой дихотомического деления сосудов плаценты на моноподиальное включены в содержание методических рекомендаций «Метод определения морфологических изменений пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью», «Фетоплацентар етишмовчилигининг ривожланиши ва унинг ретроспектив (туғриқдан кейинги) ташхислаш усулларини морфологик асослари» и «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности», утвержденные решением Ученого совета №1 Самаркандского государственного медицинского университета от 28 августа 2024 года. Внедрено в практическую деятельность многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета приказом №178 от 31.10.2024 года, городского патологоанатомического бюро г. Ташкента приказом №89 от 27.09 2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г). *Социальная эффективность:* полученные результаты морфологического исследования позволили отнести их к прогностическим факторам развития плацентарной недостаточности. *Экономическая эффективность:* выявление процессов, происходящих в результате изменения массы плаценты при физиологической и осложненной беременности, ранняя диагностика привели к определенной экономии расходов государственного бюджета. *Заключение:* создана основа для совершенствования мероприятий по профилактике изменений морфофункционального состояния стромы при физиологической и осложненной беременности.

пятая научная новизна: при осложненном течении гестации отмечается достоверное нарушение экспрессии VEGF и PlGF, приводящее к индуцированию эндотелина-1 и NO, причем доказано, что дисбаланс ангиогенных факторов приводит к дезорганизации строения ангиоархитектоники ворсинчатого хориона, угнетению компенсаторных механизмов регуляции трансплацентарной диффузии материнского кровообращения включены в содержание методической рекомендации «Метод проведения комплексного морфологического исследования плаценты и ее производных при физиологической и осложненной беременности», утвержденные решением Ученого совета №1 Самаркандского государственного медицинского университета от 28 августа 2024 года. Внедрено в практическую деятельность многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета приказом №178 от 31.10.2024 года, городского патологоанатомического бюро г. Ташкента приказом №89 от 27.09 2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г). *Социальная эффективность научной новизны:* Полученные результаты морфологического исследования позволили отнести их к

прогностическим факторам развития плацентарной недостаточности. *Экономическая эффективность научной новизны*: использование маркеров ангио- и васкулогенеза при физиологической и осложненной беременности для ранней диагностики и профилактики осложнений привело к определенной экономии расходов государственного бюджета. *Заключение*: проведение тестирования с определением уровня стимуляторов ангио- и васкулогенеза при физиологической и осложненной беременности послужит основой для совершенствования мероприятий по профилактике патоморфологических преобразований плацентарного комплекса.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 7-международных и 3-республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 34 научных работ, из них 14 журнальных, в том числе в 10 республиканских и в 4 зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 193 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении показана актуальность и значимость проведенного диссертационного исследования, формулирована цель и задачи, а также описан объект и предмет настоящей работы, указано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан. Далее следует описание научной новизны и практических результатов исследования, указывается их научная и практическая ценность, а также пути внедрения в практику. Приводятся сведения об апробации и публикации результатов работы, а также о её объёме и структуре.

В первой главе диссертации **«Особенности функциональной морфологии плаценты и ее структурно-функциональных единиц в реализации гестационных процессов»** представлено современное состояние проблемы подходов к адекватной оценке морфологического состояния плаценты и ее структурно-функциональных единиц в реализации гестационных процессов, адаптационных возможностях функциональной системы мать-плацента-плод. Отдельное внимание уделено вопросам формирования фетоплацентарного кровообращения, индуцирование ангио- и васкулогенеза факторами роста, эндотелин-1, NO и др. Представлены данные о роли дисбаланса ангиогенных факторов в формировании плацентарной недостаточности, в основе которого лежат процессы эндотелиальной дисфункции.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** приводятся сведения, включающие общую характеристику материала для

морфологического исследования, морфометрических, ультрамикроскопических методов исследования, приготовления коррозионных слепков сосудистого русла плаценты, методике определения факторов ангиогенеза с учетом рекомендаций *Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement* (2015). Представлены данные исследования 211 плаценты при физиологической и осложненной беременности во II и III триместрах, также были учтены возраст, место жительства и профессии беременных женщин, наличие акушерской патологии (рис.1,2). Морфометрическое исследование включало в себя проведение органометрии, макрометрии и гистостериометрии плаценты и пуповины (Милованов А.П.,1999), включающее в себя определение плацентарно-плодового коэффициента (ППК), проведение стандартных (масса, толщина, объема) и расчетных (определение средних значений площади поверхности плаценты, просвета сосудов, количества ворсин различных генераций и др.) измерений.



Рис.1. Распределение плацент по группам

Материал для гистологического исследования был взят из 3х участков плаценты (центральная, парацентральная и краевая зоны), с фиксацией 10% р-ре нейтрального формалина. Светооптическое исследование проводилось на парафиновых (4-5 мкм) и полутонких (1мкм) срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, по ван Гизону, определение ШИК-реакции. Согласно стандартизированной методике А. П. Милованова (1999) проводили количественную оценку гисто-стереометрических показателей путем сканирования тканевых структур плаценты и ее производных в определенных точках, все показатели рассчитывали в % к общему количеству точек.

Для проведения исследований с использованием электронного микроскопа, фрагменты тканей плаценты были помещены в раствор глутаральдегида с буфером (20 мин), далее в раствор OsO₄ (1,5 часа) при pH 7,2-7,3. После этого образцы были обезвожены в спиртах с возрастающей концентрацией с последующей заливкой аралдитом и эпон-812, для просмотра

срезов с помощью электронных микроскопов JEM-7 и JEM-100B были контрастированы раствором уранил-ацетатом и цитратом свинца.

Для исследования архитектоники кровеносных сосудов плаценты, а также вне- и внутриплацентарных их ветвлений были приготовлены коррозионные препараты сосудов фетоплацентарного кровообращения с различной локализацией прикрепления пуповины к плаценте с помощью полимеризующей смеси. Данная методика дает возможность проведения пространственной композиции сосудистого русла, определения типа ветвления внутриплацентарных сосудов, углы ветвления, диаметры просвета.

Чтобы понять, как ангиогенные факторы влияют на развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), мы исследовали, как меняются уровни NO, активность и i-NOS, а также концентрации ONO_2 , VEGF и VEGFR-2 в плаценте и пуповинной крови. По содержанию основных стабильных метаболитов (NO_2^- и NO_3^-) с помощью реактива Грисса определяли уровень NO, активность e-NOS по образованию NO из L-аргинина в присутствии NADSH. Активность i-NOS мы оценивали по скорости реакции NADSH-зависимой нитратредуктазы. Уровень ONO_2^- мы определяли, измеряя окисление гидроксилamina. С помощью иммуноферментного анализатора AT-858 (ЛТД, Китай) и стандартных наборов «Human ET-1», «VEGF Elisa» и «VEGFR-2 Ymmunoassan» (R&D System, USA) определяли концентрацию ЭТ-1, VEGF и VEGFR-2

При проведении морфометрических исследований проводили архивирование микроизображений плаценты и пуповины цифровой камерой Nikon DXM1200, с учетом критерия Автандилова исследовали 5 полей зрения при увеличении $\times 400$. Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных осуществляли с использованием программного пакета Microsoft Office Excel-2016, включая встроенные функции статистической обработки, и программы BioStat для Windows на персональном компьютере Pentium-IV.

Третья глава диссертации **«Морфологическая характеристика сосудисто-стромальных компонентов функциональной системы мать-плацента-плод при физиологической гестации»** представляет результаты комплексного морфологического исследований исследование плаценты и ее производных, в частности пуповины при динамике физиологической беременности в сроках 24-40 недель (II-III триместры). Сама глава состоит из 3х подглав.

В течение второго триместра беременности происходит трансформация тканей плаценты, которая направлена на сближение и увеличение площади контакта между материнской и плодовой кровью. В этот период окончательно формируется виллезное дерево с окончательной генерацией терминальных ворсин, что соответствует четвертому этапу развития ворсинчатого дерева. Все эти изменения в сосудистой и интерстициальной ткани, а также в трофобласте происходят одновременно и взаимосвязаны. В ходе исследований

было обнаружено, что на этой стадии беременности происходят значительные изменения всех параметров, связанных с формой и размером (табл.1).

Таблица 1

Средние показатели плаценты и плода при физиологической беременности

Наименование показателя	Средние показатели	
	II триместр	III триместр
Масса новорожденного, гр.	1490,8±85,7	3150±85,62
Масса плаценты, гр.	268,3±18,4	521,6±23,4
Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК)	0,18±0,009	0,143±0,002
Диаметр плаценты, см	17,6±2,4	21,6 ±2,4
Толщина плаценты, см	1,55±0,6	2,35±0,6
Площадь материнской поверхности, см ²	211,2±26,2	346,3±24,6

Примечание: при сопоставлении с предыдущими сроками наблюдения, $p < 0,05$

Основу хориальной пластинки плаценты, окружённая амнионом, образует однослойный кубический (реже цилиндрический) эпителий, также входят базальная мембрана, фибропластический и спонгиозный слои. В соединительнотканной основе хориальной пластинки проходят крупные кровеносные сосуды, при этом стенки сосудов в ворсинах крупного калибра утолщены (рис.3). Следует отметить, что к адвентиции плотно прилежат пучки мышечных волокон стенки сосудов, что приводит к появлению валикообразных утолщений.

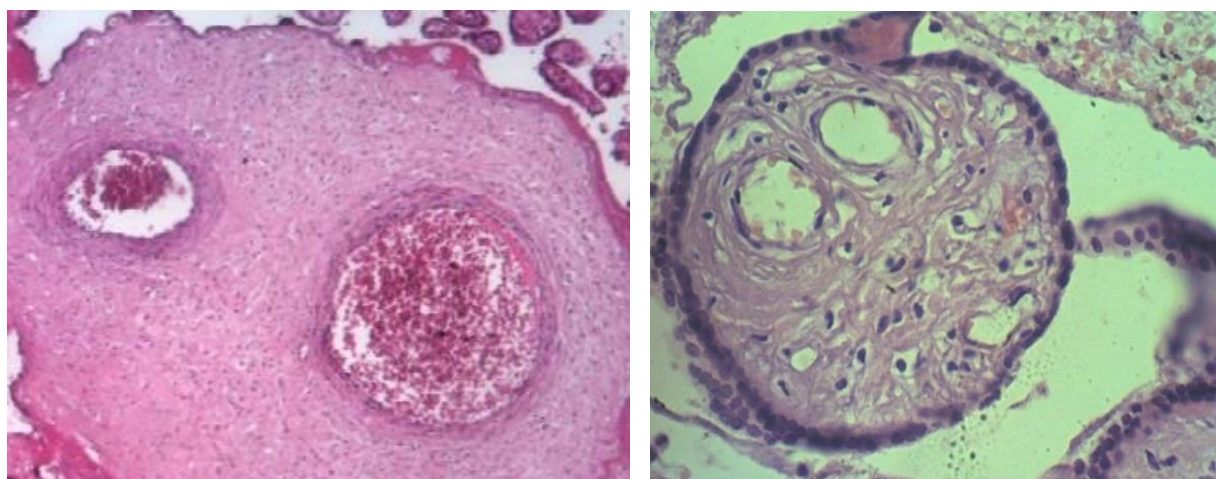


Рис 3. Стволовые ворсины плаценты при физиологической гестации (а-II триместр, б-III триместр). Строма ворсины хорошо развита, центрально расположенные сосуды, синцитий сохранен. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 100*

На данном этапе гестации выявлена дифференциация ворсин на три генерации: стволовые/опорные ворсины, промежуточные незрелые и промежуточные дифференцированные ворсины (рис.4). Среди них преобладают промежуточные недифференцированные и дифференцированные ворсины, в последних появляются

синцитиокапиллярные мембраны, увеличивается количество синцитиальных почек. Обращает внимание, что именно в этих сроках увеличивается соотношение коллагеновых волокон, которые в большинстве случаев группируются вокруг сосудов в промежуточных и терминальных ворсинах

При физиологической беременности большинство промежуточных ворсин дифференцированы, покрыты синцитиофобластом, строма плотная, состоящая из фибробластов и фиброцитов, нежных пучков коллагеновых и преколлагеновых волокон. На гистологических срезах отмечаются небольшие скопления терминальных ворсин, в среднем диаметр составляет 60-70 мкм. Отличительной чертой таких генераций ворсинчатого хориона является отсутствие капилляров, только в редких участках в поле зрения выявляются капилляры, занимающие центральную зону ворсин. В структуре ворсинчатого дерева преобладают промежуточные и терминальные ворсины с индексом пролиферации всего 0,5%. Обращает внимание, что именно в этих сроках увеличивается соотношение коллагеновых волокон, которые в большинстве случаев группируются вокруг сосудов в промежуточных и терминальных ворсинах.

Площадь поперечного сечения терминальных ворсинок, состоящих из эпителия и стромы, составляет в среднем 22600 ± 2450 мкм². Из них площадь стромы составляет 17700 ± 870 мкм², а площадь эпителия - 3900 ± 410 мкм². В ходе морфометрических исследований было выявлено, что площадь сосудов в средней ворсинке составляет 3050 ± 220 мкм². На основе этих данных были рассчитаны три индекса: эпителио-сосудистый индекс - $1,28 \pm 0,2$; стромально-сосудистый индекс - $5,80 \pm 0,3$; эпителиально-стромальный индекс - $0,220 \pm 0,01$. Эти результаты показывают, что площадь эпителия и сосудов в терминальных ворсинках примерно одинакова, в то время как площадь стромы почти в шесть раз превышает площадь эпителия.

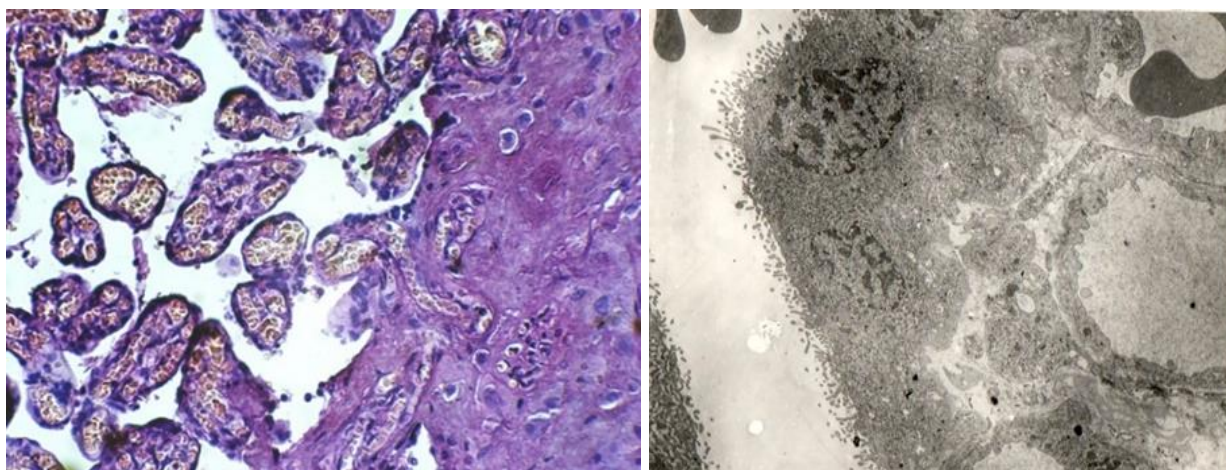


Рис 4-5. Ворсины различного калибра с клетками Кашенко – Гофбауэра (5), окраска гематоксилин-эозином. Ок.10×, об.40. Область синцития, содержащая синцитиальную почку в ТВ (6), ТЭМ. Ув. 12000. Терминальные ворсины во II триместре при физиологической гестации (7), ТЭМ. Ув. 12000.

Электронно-микроскопически также подтверждается процесс формирования терминальных ворсин. Инцитий с многочисленными скоплениями ядре сгруппированы в виде «синцитиальных почек» (рис.4,5), расположенные друг от друга на значительном расстоянии. Ядра округлые, овальные, с неровными контурами, нуклеолеммы, содержат значительное число глыбок гетерохроматина, локализованных по периферии. Цитоплазма синцитиотрофобласта содержит значительное количество расширенных полостей гранулярного эндоплазматического ретикулула, различное число мелких и крупных электронноплотных секреторных гранул, расположенных апикально или базально. Свободная поверхность синцитиотрофобласта покрыта короткими микроворсинками, между основаниями которых выявляются различные по форме и величине эндоцитозные образования. Со стороны интерстиция синцитиотрофобласт располагается на базальной мембране, толщина которой вариабельна. Митохондрии единичны, выявляются между профилями ретикулула. Свободные рибосомы и полисомы встречаются повсеместно. Отдельные истончение участки синцитиотрофобласта граничат либо с расположенными под ними клетками цитотрофобласта, либо с кровеносными капиллярами. В результате формируются синцитио-капиллярные мембраны, уплотнённый синцитиотрофобласт с микроворсинками и эндоцитозными образованиями, а также многочисленные капилляры, покрытые функционально активными эндотелиоцитами

В конце доношенной нормально протекавшей беременности плацента человека при представляет собой диск округлой или овальной формы. Органометрическое изучение параметров «рожденной» плаценты при физиологической беременности показало, что имеется определенная взаимосвязь между морфометрическими показателями плаценты и плода с одной стороны, с особенностями течения всего гестационного периода, с другой стороны (табл.2).

Таблица 2

Морфометрические показатели плаценты при физиологической беременности

показатель	Недели гестации			
	24-27	28-32	33-35	36-40
Масса плаценты	261,6±11,7	327,0±15,3	408,7±26,9	481,1±28,7
Общий объем плаценты	220,8±17,8	316,2±18,9	462,4±31,6	521,6±23,4
Площадь материнской поверхности	198,4±6,7	247,3±11,4	311,5±12,8	366,2±20,17
коэффициент плацента-плод	0,16±0,002	0,154±0,003	0,144±0,002	0,143±0,004
Общая средняя площадь ворсин	15506,4±910,0	20115,7±198,6,8	28756,7±3011,4	30273,2±2705,2
Общая средняя площадь стромы плаценты	10641,6±677,8	15668,3±107,5,4	22600,6±328,1	23902,49±2325,7
Общая площадь эпителия плаценты	4918,3±256,7	5001,3±189,7	6214,7±376,4	6370,7±433,0

Примечание: при сопоставлении с предыдущими сроками наблюдения, $p < 0,05$

Как показали наши исследования плацент контрольной группы, в зависимости от места прикрепления пуповины образуются различные варианты внешней формы плаценты. Так при центральном прикреплении пуповины плацента имеет форму в виде круга (*placenta rotunda*), что составляет в среднем 64% от всех наблюдаемых случаев. Также встречается и несколько ассиметричное прикрепление пуповины, несколько дальше от центра. При данном варианте прикрепления пуповины увеличивается число плацент овальной формы (*placenta ovalis*) - около 36% от всех случаев.

При круглой форме плаценте или центральном прикреплении пуповины ветвление сосудов имеет звездообразную форму. При этом крупные плацентарные сосуды различного калибра (в среднем 4-6 артерий, с диаметром $0,56 \pm 0,031$ мм) отходят равномерно от корня пуповины, центрифугально распределяясь по всей поверхности плаценты. От артериальных стволов 1-го порядка дихотомически отходят ветви 2-го порядка (в среднем до 12-13 ветвей, с диаметром $0,38 \pm 0,023$ мм), от последних последовательно в зависимости от числа котиледонов отходят ветви 3-го порядка (в среднем 16-20 ветвлений, диаметр сосудов составляет $0,09 \pm 0,004$ мм). Следует отметить, что калибр сосудов 2 и 3 порядков неодинаков, поэтому образуются несколько ассиметричных бассейнов. Ветвление сосудов корня пуповины при овальной форме плаценты или парацентральном прикреплении характеризуется радиальным или как его чаще называют рассыпным типом распределением сосудов, однако общая длина сосудов 1 порядка различна вследствие децентрализации прикрепления корня пуповины. Схема ветвления сосудов и их морфометрические показатели в среднем не отличаются от таковых при круглой форме плаценты.

Исследование морфометрических характеристик ворсинчатого дерева показало, что в разных частях плаценты ворсины имеют различные размеры. В центральной части плаценты преобладают ворсины среднего размера, их диаметр составляет от 50 до 100 мкм. Эти ворсины составляют 31,44% от общего количества. Интересно, что крупных ворсин в этой части плаценты в 2,5 раза меньше, чем средних. В парацентральной части плаценты также преобладают ворсины среднего размера. Их доля составляет 51,35%. Однако количество терминальных ворсин (самых мелких) в этой части плаценты увеличивается и составляет 41,33%. В краевой части плаценты также преобладают ворсины среднего размера, но их количество несколько ниже, чем в других частях. Количество терминальных ворсин уменьшается, составляя 10,67%.

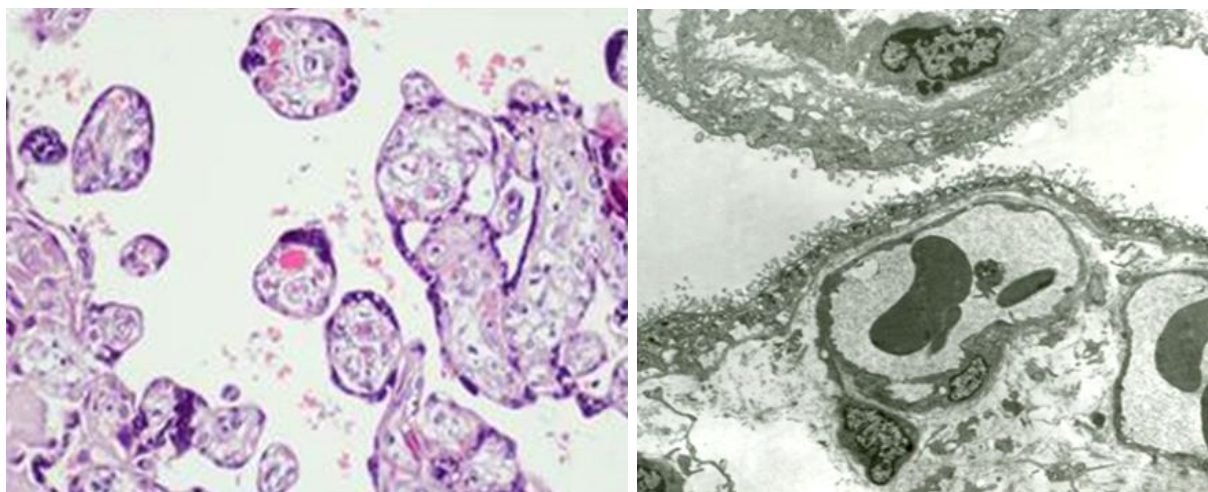


Рис.6. а, б - терминальные специализированные ворсины, с синцитиокапиллярными мембранами. III триместр при физиологической гестации. Окраска гематоксилин и эозином, ув.100, ув.400; в - синцитиотрофобласт и сосуды терминальной ворсины. ТЭМ, ув. 5000.

В последние недели беременности ворсинчатое дерево в основном состоит из терминальных и специализированных ворсин, которые содержат множество синцитиокапиллярных мембран. Это подтверждается данными морфометрических исследований. В этот период площадь ворсин минимальна по сравнению с другими стадиями беременности. В этот срок завершается процесс дифференцировки трофобластического эпителия, который направлен на образование синцитиокапиллярных мембран.

Начиная с 34-36 недели гестации начинаются инволютивные процессы в плаценте, т.н. физиологическое «старение» в виде уплотнения стромы промежуточных и небольшого количества терминальных ворсин, единичных клеток Кащенко-Гофбауэра, фибриноидного некроза небольших участков терминальных ворсин. Следует отметить, что признаки физиологического «старения» чаще всего носит очаговый характер.

Ультраструктурная картина терминальных ворсин имеет свои характерные особенности. Синцитиотрофобласт представлен функционально различными участками, единичными клетками цитотрофобластами, субэпителиально и парацентрально расположенными капиллярами. В строме выявляются фибробласты, малодифференцированные клетки. Привлекает внимание, что стромальный компонент максимально выражен в терминальных ворсинах краевых отделах плаценты, уменьшаясь начиная с центрального отдела к парацентральному. Межворсинчатое пространство расширяется от центра к краю плаценты. Таким образом, морфометрический анализ структурно-функциональных элементов плаценты при физиологическом течении беременности выявил преобладание структур, обеспечивающих оптимальные условия для развития плода в центральных и парацентральных зонах. Количественные исследования плацент позволяют проанализировать структурные проявления механизмов, обеспечивающих

зрелость плода, выявить причины развития фето-плацентарной недостаточности.

Как было указано выше, физиологическое течение беременности зависит прежде всего от полноценной перфузии тканевых структур, при этом немаловажную роль играет морфологическое состояние пуповины. Результаты проведенных исследований показывают, что простые органомерические показатели пуповины (длины и массы) не имеют должной информативности, они весьма переменчивы и не зависят от возраста роженицы, течения родов. Следовательно, только измерение длины и массы пуповины не даст полной морфологической характеристики состояния фетоплацентарного кровотока в системе мать-плод, поэтому их нельзя считать достоверными. На наш взгляд, более объективным будет являться определение единицы линейной массы (ЕЛМ) или т.н. удельной массы пуповины, в отличие от просто показателя общей массы пуповины, поскольку в нем отражаются индивидуальные колебания ее длины. Следовательно, исследование таких показателей как ЕЛМ, СДМ и индекса Карнегана достоверно отражает функциональное состояние всех стромально-сосудистых компонентов пуповины. После отхождения последа и наложения скобы остается пуповина в среднем 38-45 см. Для исключения попадания участков пуповины с артификационными изменениями, отсекаются кусочки в среднем 2,05-5 см от плодного и плацентарного концов. В итоге для проведения морфологических исследований остается пуповина длиной 30-37 см (в среднем $34,52 \pm 2,45$ см). Однако следует отметить, что данные органомерические показатели, как масса и длина пуповины, весьма переменчивы и не зависят от возраста роженицы, течения родов. Следовательно, только измерение длины и массы пуповины не даст полной морфологической характеристики состояния фетоплацентарного кровотока в системе мать-плод, поэтому их нельзя считать достоверными. Динамика изменений расчетных органомерических показателей пуповины при физиологической гестации представлены в табл.3.

Таблица 3

Данные органомерических исследований пуповины при физиологической гестации

органомерические показатели	24-27 недели	30-34 недели	37-40 недель
средняя масса	$19,82 \pm 3,14$	$22,68 \pm 4,38$	$23,14 \pm 2,38$
общая длина	$28,6 \pm 5,8$	$33,24 \pm 2,53$	$34,52 \pm 2,45$
средний диаметр	$0,65 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,04$
ЕЛМ	$0,69 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,03$
ПСМ(*50)	$34,5 \pm 2,78$	$33,0 \pm 2,54$	$33,2 \pm 2,38$

Примечание: при сопоставлении с предыдущими сроками наблюдения, $p < 0,05$

Гистометрические индексы показали увеличение стромального компонента к концу беременности, особенно в плацентарной области,

снижается толщина стенки пуповинной вены, что в совокупности приводит к снижению индекса Карнигана и показателей сопротивления току крови, это можно рассматривать как компенсаторный механизм снижения плацентарной трансфузии к моменту родов (табл.4).

Таблица 4

Динамика изменений гистометрических показателей сосудисто-стромальных компонентов пуповины при физиологической беременности

расчетный показатель	плодный сегмент	центральный сегмент	плацентарный сегмент	Σ значение показателя
доля эпителия амниона (%)	7,68±0,47	8,35±0,62	8,94±0,66*	8,32±0,58
доля стромы Вартонова студня	74,77±2,94	72,06±3,31*	72,64±2,83	73,15±3,02
доля МО пуповинной вены	5,63±0,44	5,37±0,38	6,69±0,56	5,89±0,46
доля МО пуповинной артерии	8,01±0,67	8,59±0,52	7,94±0,76	8,18±0,65
доля эндотелия пуповинной вены	1,29±0,25	8,35±0,62	8,94±0,66	6,19±0,51
Σ доля эндотелия пуповинной артерии	1,16±0,1	1,97±0,92*	1,04±0,58*	1,69±0,53
диаметр пуповинной вены	1,09±0,27	1,35±0,33	0,82±0,27	1,09±0,29
Σ просвет пуповинной артерии	0,18±0,06	0,34±0,09	0,55±0,19*	0,35±0,11
индекс ОССК	4,86±0,28	4,35±0,33	4,90±0,36	4,70±0,32
индекс ВССК	10,29±0,17	10,88±0,78	10,62±0,71	10,59±0,55
индекс АССК	9,81±0,58	8,35±0,63	9,64±0,68	9,27±0,63
индекс Карнигана	71,69±0,97	51,35±0,83*	48,24±0,27*	57,10±0,78

Примечание: * - P< 0,05; ** - P< 0,01.

В целях выявления более точной анатомо-топографической картины нами были приготовленные коррозионные слепки сосудов начиная с места прикрепления пуповины. При центральном прикреплении пуповины формируется рассыпной тип распределения сосудов, которые дает возможность в равномерном кровоснабжении стромы плаценты, тогда как при краевом или оболочечном прикреплении наблюдается магистральный тип ветвления (рис.7). Как показали результаты, диаметр сосудов пуповины имеет тенденцию к уменьшению своих показателей от центра к периферии, при этом сосудистый рисунок хорионических сосудов плаценты коррелировал с массой тела новорожденного при рождении. При физиологической беременности между пуповинными артериями обнаруживается анастомоз Хиртла, который играет важную роль в перераспределении крови между котиледонами, тем обеспечивая необходимый объем перфузии.

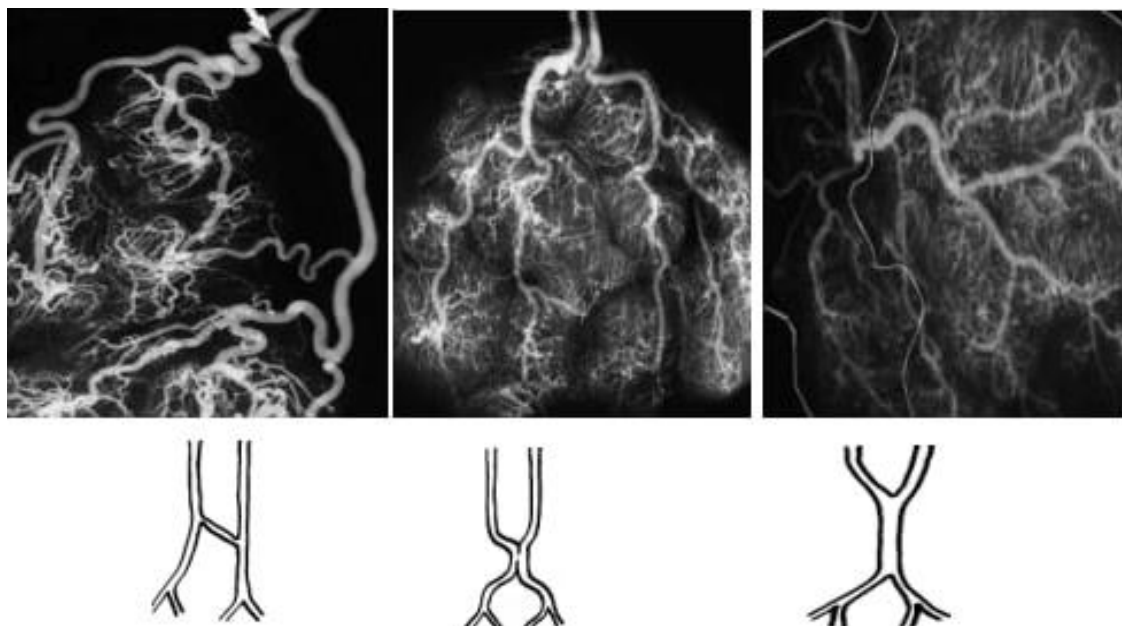


Рис 7. Типы сосудов плаценты с различной модификацией анастомоза Хиртла между сосудами пуповины. Рентгенография сосудов, заполненных сульфатом бария

Четвертая глава диссертации «**Морфологические основы преобразований сосудисто-стромального компонента плацентарного комплекса при фетоплацентарной недостаточности в динамике гестации**» подробно проанализированы аспекты развития фетоплацентарной недостаточности, морфологические особенности изменений тканевых структур плаценты и ее производных. Органометрические исследования показали, что при развитии фето-плацентарной недостаточности выявляется дефицит всех органометрических показателей в среднем до 15-18 %. Следовательно, дефицит органометрических показателей может явиться причиной развития ранних иволютивных и дистрофических изменений, в конечном итоге будет способствовать формированию плацентарной недостаточности.

В группе с беременностью, осложненной ФПН в 92,3% случаев выявлены аномалии формы плаценты (ободок), прикрепления пуповины (оболочечное, краевое), оболочек (перетяжка), что в 4,0 раза чаще, чем в группе с доношенной беременностью ($p < 0,0001$). Особое внимание должно заслуживать оболочечное прикрепление пуповины, при этом сосуды пуповины рассыпчато или веерообразно разделяются в пределах плодных оболочек на сосуды 1-го порядка (рис.8). Пройдя 3-5 см в оболочках, они разделяются на сосуды 2-3 порядков различных диаметров и, достигая края плаценты, образуют несколько ассиметричных бассейна. Данный вид прикрепления пуповины имеет важное практическое значение, так как при родах в процессе разрыва плодного пузыря у корня пуповины артерии могут повреждаться и вызывать обильные кровотечения. Имеется определенная взаимосвязь между таким вариантом прикрепления пуповины и степенью тяжести патологии беременности.



Рис 8. Варианты патологического прикрепления пуповины к плаценте: а-краевое прикрепление; б- оболочечное прикрепление; в-коррозионный препарат распределения сосудов.

При исследовании гистологических препаратов во II триместре при ФПН отмечаются различные варианты ворсинчатого хориона, что указывает на нарушение в процессе развития и созревания. В 6% случаев обнаруживается патологическая незрелость Виллезного дерева, которая проявляется в виде хаотично склерозированных ворсин. Строма створчатых ворсин вследствие развития склеротических процессов заметно уплотнена, просвет артерий сужается, а в некоторых из них можно заметить тромбы. Терминальные ворсины Виллезного дерева полиморфны, большинство из них деформированы, отличаются изменением структуры в зависимости от места локализации в плаценте. На срезах можно увидеть две разновидности терминальных ворсин: полностью сформированные зрелые ворсины и единичные незрелые терминальные ворсины овальной или округлой формы. Межворсинчатое пространство также неоднородно: местами заметно сужено, в других расширено и заполнено фибрином, частями десквамированного хориального эпителия. В таких местах терминальные ворсины «склеивались» между собой. Следует отметить, вот такие ворсины материнская кровь не омывает, это так называемые «афункциональные зоны».

В ходе изучения микроморфометрических характеристик ворсин среднего калибра было выявлено, что при развитии фетоплацентарной недостаточности просветы артерий уменьшаются на 18,0% и 23,2% соответственно. Это свидетельствует о спазме артериол и последующем утолщении их стенок. На срезе артериолы имеют округлую форму, индекс Карнегана составляет примерно 1,0, что говорит о концентрической модели ремоделирования и снижении способности артериол к растяжению. Отмечается достоверный прирост коэффициента облитерации, т.е. показателя, отражающий сужение просветов артериол в промежуточных ворсинках до конца беременности. Также следует отметить, что по мере развития и продолжительности ФПН происходит расширение венул в ворсинках, достоверно отражающийся на изменении индекса Карнегана в них

Электронномикроскопически при ФПН в децидуальной ткани были обнаружены клетки округлой формы с морщинистыми ядрами, участки разрушенных клеток, крупные плазматические клетки и очаги кровоизлияний. В клетках наблюдалось неравномерное расширение гранулярного эндоплазматического ретикулума, который образовывал полости разного размера. Митохондрии стали меньше, а комплекс Гольджи почти не был виден. Лизосомы присутствовали в большом количестве, их плотность и расположение были разными. Строма была отёчной и содержала пучки коллагеновых волокон. Синцитиотрофобласт уплощен, ядра вытянутой формы, полости эндоплазматического ретикулума были расширены. В цитотрофобласте наблюдается большое количество рибосом и мелких пузырьков, частой находкой являются синцитиальные почки, которые представляют собой плотно упакованные структуры (рис. 9).

В плацентах к концу беременности в 2,1 раза чаще, чем в группе сравнения обнаруживали инволюционно-дистрофические изменения: фибриноидные некрозы, псевдоинфаркты, кальцификаты. Плодная поверхность плаценты гладкая, блестящая, сероватого цвета. Явно просвечиваются расходящиеся от места прикрепления пуповины варикозно расширенные и извилистые сосуды.

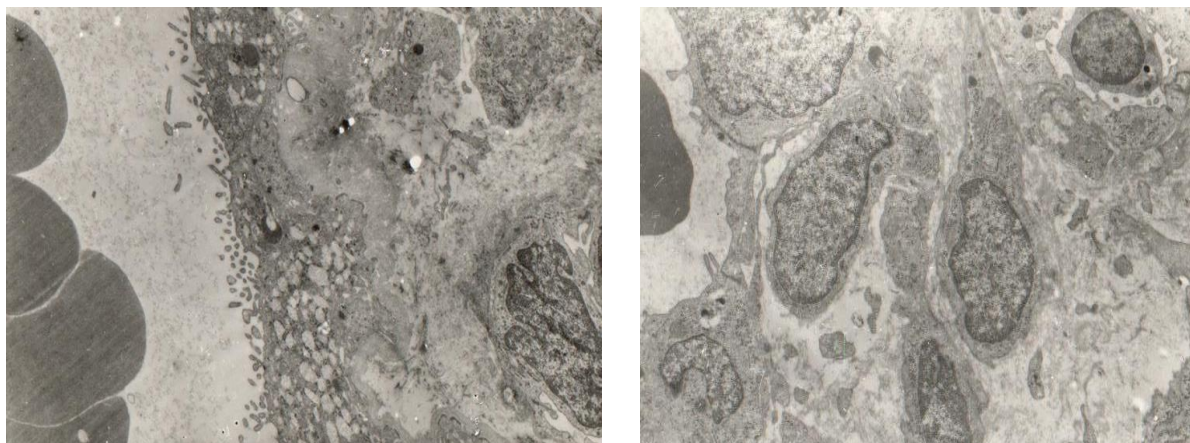


Рис.9. Уплотнение синцитиотрофобласта, малодифференцированные клетки и фибробласты в строме ТВ при ФПН. ТЭМ, ув.15000.

В краевой зоне плаценты на фоне выраженного полиморфизма терминальных ворсин определяется большое количество синцитиальных почек, но они в состоянии дистрофии. Полиморфизм ворсинчатого хориона - это сочетание ворсин с нормальной, неизменной структурой и ворсин, с выраженными дистрофическими преобразованиями. Уменьшение количества сосудов в ворсинчатом хорионе всех генераций, изменение локализации капилляров в терминальных ворсинах, свидетельствует о серьезном нарушении в системе плацентарно-плодового кровообращения. Уменьшение васкуляризации ворсин на фоне усиленного отложения фибриноидных масс, приводит к заметному полиморфизму ворсин, вплоть до их деформации, некоторые ворсины замурованы фибрином. Таким образом в ходе

исследования было выявлены различные механизмы развития фетоплацентарной недостаточности в зависимости от возраста, у «юных» рожениц плацента характеризуется физиологической «незрелостью» тканевых структур и несовершенством компенсаторно-приспособительных реакций, тогда как в плацентах «старых» рожениц обусловлено преждевременным развитием склеротических процессов с утолщением стенки сосудов терминальных ворсин, уменьшением удельной площади сосудистого русла, утолщением гематоплацентарного барьера, деструкцией хориального эпителия.

При изучении коррозионных слепков сосудов плаценты выявлен магистральный тип ветвления при краевом или оболочечном прикреплении. Отмеченный ранее при физиологической гестации анастомоз Хиртла отсутствует, что еще больше усугубляет состояние фетоплацентарного кровообращения (рис.10).

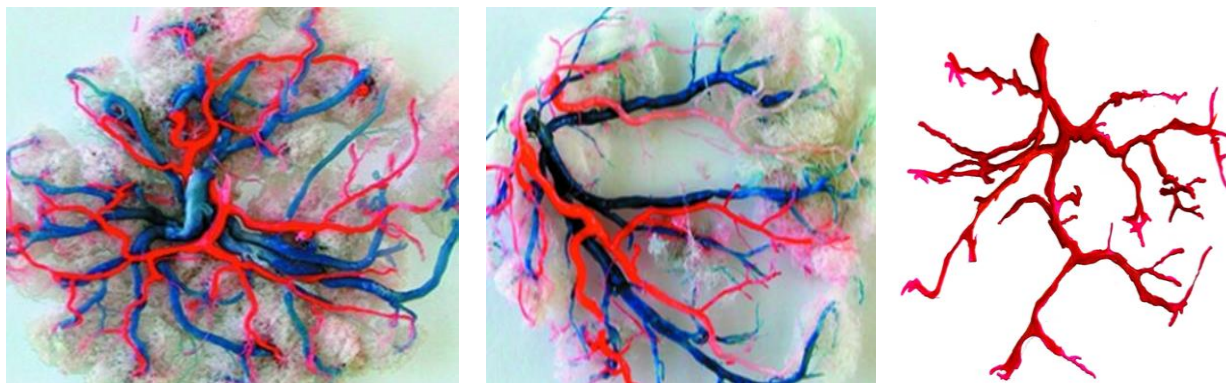


Рис10. Коррозионные препараты сосудов плаценты при различных прикреплениих корня пуповины (а-центральное прикреплении, б-краевое прикреплении, в- схема распределения).

Нами также был выявлен переход ветвления внутриплацентарных сосудов с дихотомического на моноподиальный, что согласуется с данными Aharinejad et al.(1998), при этом сосуды характеризуются различными просветами, и чаще всего приближены к эпителиальной выстилке. Это объясняется различными параметрами васкуляризации объема стромы вследствие различности прохождения расстояния сосудами. Поэтому если в первых 2х генерациях (уровень якорных и опорных ворсин) отмечается дихотомическое ветвление, то в последующих генерациях происходит смена на моноподиальный тип ветвления, с неоднородным количеством ветвления.

В пятой части нашей научной работы **«Изменение активности регуляторов ангиогенеза и эндотелия сосудов в системе мать-плацента-плод при развитии осложненной гестации»** мы провели анализ иммуногистохимических маркеров, связанных с плацентарной недостаточностью, в образцах плаценты, взятых у женщин с физиологической беременностью и у женщин с осложнённой плацентарной недостаточностью.

В результате исследования мы обнаружили, что количество и локализация этих маркеров отличаются в разных случаях. Однако нам удалось определить наиболее информативные количественные маркеры плацентарной недостаточности. Один из таких маркеров - оксид азота, который вырабатывается в эндотелии сосудов, клетки Кащенко-Гофбауэра, синцитиотрофобласте и децидуальной ткани плаценты. В ходе экспериментов было обнаружено, что оксид азота играет ключевую роль в развитии гипоксии плода. Исследование метаболической активности плацентарных макрофагов и нейтрофилов в крови показало, что при умеренной плацентарной недостаточности (ПН) уровень выработки оксида азота (NO) лейкоцитами и клетками Кащенко-Гофбауэра значительно выше, чем у контрольной группы. Это изменение концентрации вазоактивного вещества в крови и плаценте можно расценивать как компенсаторную реакцию организма, направленную на восполнение недостатка оксида азота, секретируемого эндотелиальными клетками. Учитывая, что оксид азота способствует расширению сосудов и предотвращает слипание клеток крови, можно предположить, что дефицит «макрофагального» оксида азота может негативно сказаться на кровоснабжении плаценты. Это может происходить из-за сужения сосудов, соединяющих плод с плацентой, а также из-за усиления процесса склеивания клеток крови. В результате изменяются реологические свойства крови, затрудняется отток крови из пространства между ворсинками плаценты, что нарушает обмен веществ в плаценте. С другой стороны, недостаток оксида азота в плаценте может быть связано с изменениями в процессе созревания ворсинчатого хориона. В плаценте образуются области с недостаточным кровообращением, что вызывает активное деление клеток цитотрофобласта в ворсинках. Это приводит к увеличению числа эндотелиальных клеток, росту капилляров в этих зонах, изменению сосудисто-стромального компонента плаценты.

Интересны результаты по верификации динамики экспрессии VEGF-A в плаценте по соотношению занимаемой площади, так к концу II и III триместров общий показатель экспрессии составил 1,67% и 1,23% соответственно. Снижение данного фактора свидетельствует о степени созревания плаценты, наличие нормальной функционирующей сосудистой сети, необходимое для поддержания возрастающих потребностей плода. Определение коэффициента Спирмана выявил наличие отрицательной нелинейной связи между сроком гестации и площадью экспрессии данного фактора роста (-4).

При развитии плацентарной недостаточности во всех стромальных компонентах плаценты (синцитиотрофобласт ворсин, цитотрофобласт инвазивный, децидуальные клетки, эндотелий терминальных ворсин) показатели экспрессии VEGF-A неоднородны. Изменение концентрации VEGF в крови беременных при ФПН приводит к смещению экспрессии его в плацентарной ткани, так в эндотелиальной выстилке сосудов крупных ворсин выявляется негативная реакция со смещением его в свободные островки

цитиотрофобласта и массы фибриноида, расположенные непосредственно в межворсинчатом пространстве. Также отмечается усиление выраженности экспрессии в тех ворсинах, где наблюдается облитерация артериол. Усиление экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста в конце беременности приводит к усилению формирования незрелых терминальных ворсин, увеличению количества синцитиальных узелков и почек, так в эндотелии сосудов ствольных и промежуточных ворсин данный показатель в среднем в 1,6 раза превышает показатель при физиологически протекающей беременности ($p < 0,001$). Такое увеличение значений концентрации говорит в пользу сохраняющегося гипоксического состояния плода, хотя при нормальной беременности в связи с развитием физиологического «старения» отмечается достоверное снижение экспрессии.

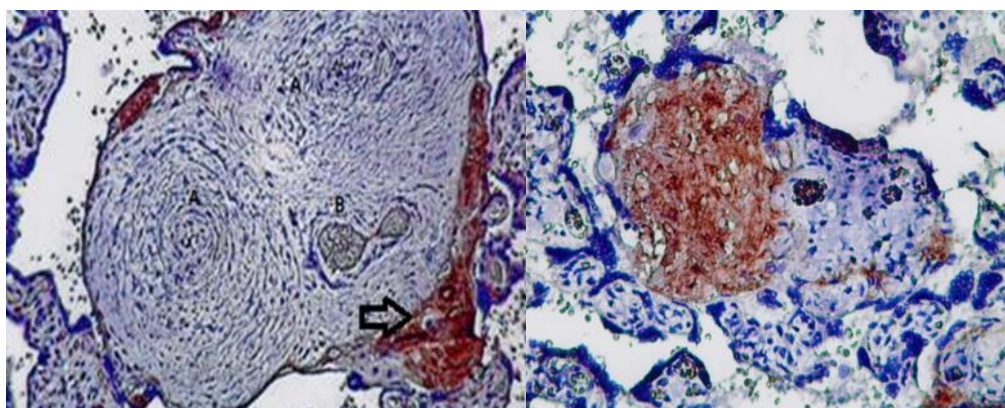


Рис 11. Экспрессия VEGF при фето-плацентарной недостаточности, признаки облитерации просвета артериол с частичной эктазией просвета венул.

Подобная тенденция характерна еще для одного маркера вазоактивной системы эндотелия сосудов – эндотелин 1. В сроках гестации 2 триместра при физиологической беременности наблюдается прирост показателей, т.е. налицо регуляция фетоплацентарного кровообращения в ответ на возрастающие потребности растущего организма. Увеличение эндотелина-1, приводит к значительному сужению просвета сосудов, усилению гипоксии в тканях плаценты, что в свою очередь будет способствовать усилению экспрессии VEGF, гистологически подтверждающийся формированием незрелых терминальных ворсин, появлению недиссоциированных ворсин крупного калибра. Можно полагать, что в нарушении структуры плаценты у рожениц с ФПН основную роль играет экспрессия VEGF и его рецептора VEGFR-2, а также ЭТ-1 (рис11).

Увеличение уровня VEGF и VEGFR-2 мы рассматриваем как компенсаторную реакцию в плаценте для увеличения обеспечения ее кислородом и питательными веществами. В то же время, это может играть ведущую роль в стимуляции проангиогенного фактора. Этому процессу способствует значительное увеличение ЭТ-1. Экспрессия ЭТ-1 ведет к спазму сосудов, стимуляции i-NOS, стойкому увеличению экзогенной NO и ONO²⁻,

которые оказывают токсическое действие на сосуды фето-плацентарного комплекса.

Основываясь на результатах клинико-морфологических исследований, мы создали методику диагностики антенатальной гипоксии плода и прогнозирования гипоксических осложнений в первые дни жизни ребёнка. Была разработана модель, которая позволяет предсказывать вероятность гипоксии плода и новорождённого. В её основе лежат выявленные нами особенности развития фетальной мальперфузии при плацентарной недостаточности, а также такие факторы, как возраст матери, продолжительность плацентарной недостаточности, уровень ангиогенных веществ, таких как оксид азота, эндотелин-1 и VEGF-A.

Таким образом, при развитии фетоплацентарной недостаточности выявлен дисбаланс ангиогенных факторов, приводящий к системным нарушениям всего плацентарного комплекса в виде нарушения созревания ворсинчатого хориона, патологическим изменениям сосудов фето-плацентарного кровообращения, деструкцией и вакуолизацией микроворсинок, изменению всех формообразующих морфометрических параметров сосудисто-стромальных компонентов плаценты. На наш взгляд, именно комплексная морфологическая оценка всех компонентов функциональной системы мать-плацента-плод позволит выявить степень течения плацентарной недостаточности, компенсаторные возможности плаценты, эффективности проводимой терапии с целью профилактики гипоксических повреждений растущего организма.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам на тему **«Морфологическое состояние кровеносных сосудов и тканевых структур плаценты при физиологической и осложненной гестации»** сделаны следующие выводы:

1. В результате комплексного морфологического исследования плаценты в динамике беременности выявлена последовательность формирования сосудисто-стромальных компонентов плаценты, прежде всего усложнение ворсинчатого хориона с преобладанием функциональных терминальных ворсин, изменение толщины плацентарного барьера в вследствие ультраструктурных преобразований симпласта, клеточных элементов стромы ворсинок. К концу беременности отмечается значительное снижение площади трофобласта от $3286,2 \pm 291,5$ мкм² ($p < 0,001$) до $788,4 \pm 36,2$ мкм² ($p < 0,001$).

2. Изменение стерео- и гистометрических показателей объемно-долевых соотношений сосудистого русла плаценты и пуповины показали большую вариабельность в пределах самой плаценты, выявленная положительная линейная корреляция между площадью материнской поверхности, объемом межвиллезного пространства, местом прикрепления плаценты, плотности терминальных ворсин, морфометрическими параметрами сосудов ($r_s = 0,0631$, $p < 0,012$). Выявлено, что степень

вакскуляризации зависит не от диаметра и длины внутривагинулярных сосудов, а степени разветвления ворсинчатого хориона.

3. Нормальное функционирование физиологической системы мать-плацента-плод зависят от показателей плацентарной морфометрии, прежде всего показателя «эффективности плаценты», который отражается в соотношении массы тела плода к весу плаценты (ППК). Доказано, что плацентарная недостаточность характеризуется доминированием стромального компонента, дефицитом терминальных ворсин на фоне ускоренно созревших малодифференцированных ворсин, увеличения количества синцитиальных узелков, уменьшением удельного веса сосудов, утолщением стенки и уменьшением просвета артериол (1,5-2,0 раза > нормы), гипоплазией капилляров и синцитио-капиллярных мембран, фиброзом стромы, появления аваскуляризованных ворсин, которое сопряжено с гестационным возрастом беременности.

4. Нормальное функционирование фетоплацентарного сосудистого русла зависит от гистометрических параметров пуповины, места прикрепления и наличия анастомоза Хиртла между пуповинными артериями. Выявлено, что дихотомическое ветвление сосудов характерно для центрального прикрепления пуповины и максимально приближено к физиологическим параметрам перфузии фетоплацентарного кровотока, тогда как моноподиальное ветвление для краевого прикрепления пуповины, функционально представленная как адаптация к дефициту кровоснабжения котиледонов.

5. Морфологическими маркерами развития фетальной сосудистой мальперфузии можно считать гетерогенность кровоснабжения котиледонов плаценты, уменьшение диаметра сосудов, прежде всего в опорных стволовых ворсинах, выявление аваскуляризованных ворсин (в среднем 5-10 ворсин 1мм^2), отсутствие анастомоза Хиртла.

6. Установлено, что при прогрессировании плацентарной недостаточности отмечается нарушение экспрессии VEGF и PlGF, приводящее к индуцированию эндотелина-1 и NO. Дисбаланс ангиогенных факторов является причиной дисорганизации строения ангиоархитектоники ворсинчатого хориона, угнетения компенсаторных механизмов регуляции трансплацентарной диффузии материнского кровообращения.

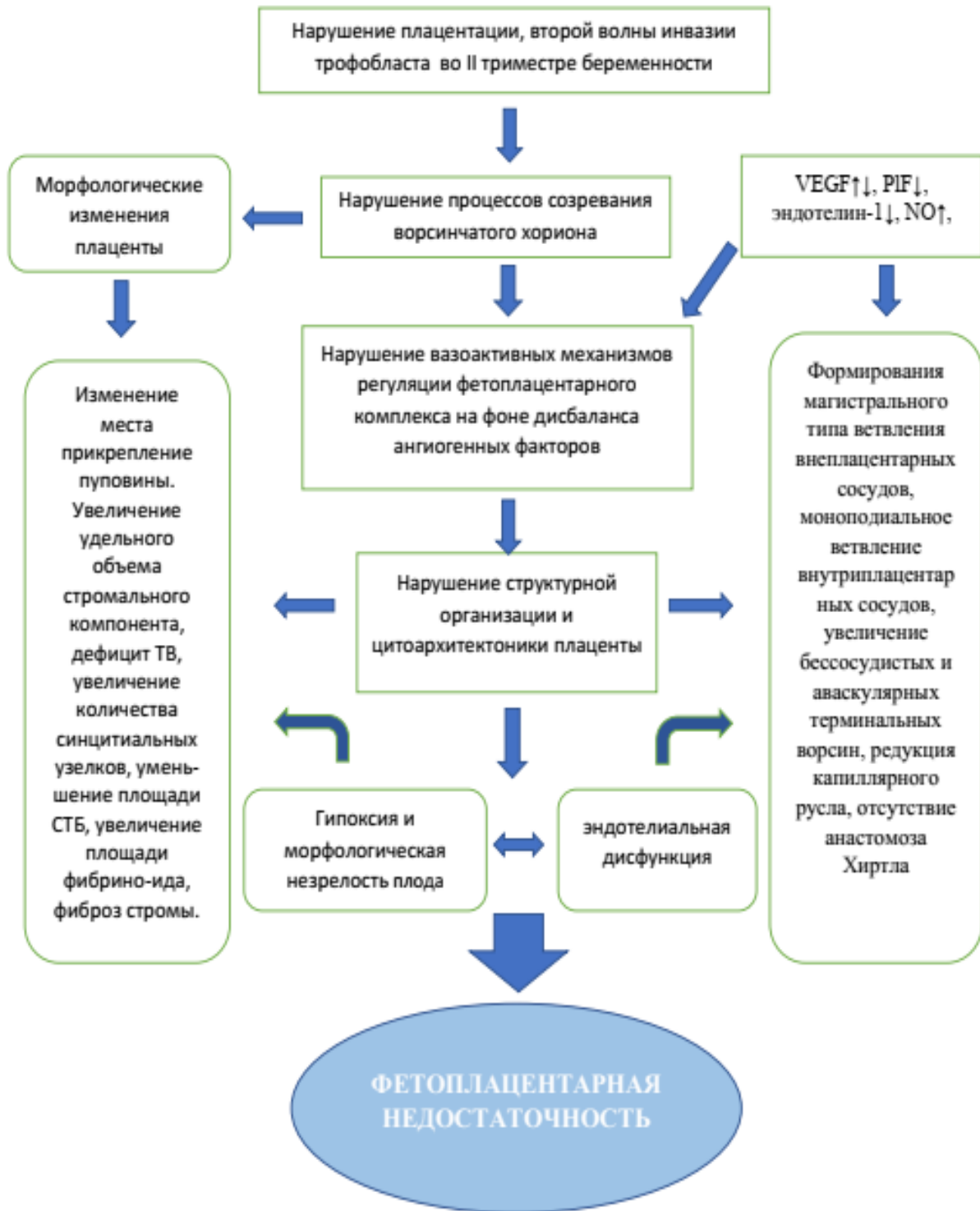


Рис.38. Концептуальная схема патогенеза развития фетоплацентарной недостаточности

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

TASTANOVA GULCHEKHRA ESHTAEVNA

**MORPHOLOGICAL STATE OF BLOOD VESSELS AND TISSUE
STRUCTURES OF THE PLACENTA IN PHYSIOLOGICAL AND
COMPLICATED GESTATION**

14.00.02 – Morphology

**BSTRACT OF DISSERTATION THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT- 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of sciences (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan with number №B2023.4.DSc/Tib32.

The dissertation was prepared at the Tashkent State Dental Institute

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Mirsharapov Utkur Mirsharapovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Azizova Feruza Khusanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Yuldashev Bakhrom Sabirjanovich
Doctor of Medical Sciences

Stelnikova Irina Gennadevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Russian Federation)

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2025 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farabi 2. Tashkent Medical Academy, 10-educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building «B» wing, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2025
(Registry report № _____ on «_____» _____ 2025)

G.I. Shaykhova

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

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the Scientific Council for the
awarding of academic degrees, Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor

R.Dj. Usmanov

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

INTRODUCTION (abstract of DSc dissertation)

The purpose of the research: on the basis of a comprehensive morphological study, to establish the features of the transformation of tissue structures and vessels of the placenta in the process of formation of the functional system mother-placenta-fetus in the dynamics of physiological and complicated gestation.

The object of the study 211 placentas obtained from mothers aged 18 to 42 years with physiological and complicated pregnancy at gestation periods from 24 to 40 weeks, umbilical cord blood obtained immediately after birth of the placenta.

The scientific novelty consists in the following:

for the first time, a comparison of the structural and functional variability of the vascular-stromal components of the placenta and their relationship in the formation of the functional system mother-placenta-fetus in the II and III trimesters of physiological and complicated pregnancy was carried out, stereomorphometric and histometric indices of the volume-share ratios of the vascular bed of the placenta and umbilical cord were determined;

for the first time, a characteristic of the structural organization of the fetoplacental vascular complex of the chorionic plate of the placenta was given, which is represented by dichotomous and monopodial branches depending on the place of attachment of the umbilical cord root. It was revealed that dichotomous branching of vessels is characteristic of the central attachment of the umbilical cord and is maximally close to the physiological parameters of fetoplacental blood flow perfusion, while monopodial branching is characteristic of the marginal attachment of the umbilical cord, functionally presented as an adaptation to the deficiency of blood supply to cotyledons;

the dynamics of changes in morphological and morphometric parameters of the vascular-stromal components of the placenta and umbilical cord during the development of placental insufficiency were determined, which are based on a reliable decrease in the density of vessels in different generations of villi, the volume and number of terminal villi, a decrease in the number of capillaries with thickening of the syncytiocapillary membrane;

it has been established that the development of fetal vascular malperfusion is based on dissociated maturation of villi of different generations, hypoplasia of terminal villi, an increase in the number of avascular villi, morphometrically characterized by a decrease in the weight of the placenta to 25.6%. The identified changes in the diameter of the umbilical arteries and vein are due to the formation of the Hirtle anastomosis between the umbilical arteries, the formation of afunctional cotyledons, and a change in the dichotomous division of the placental vessels to monopodial;

in complicated gestation there is a reliable violation of VEGF and PlGF expression, leading to induction of endothelin-1 and NO, and it has been proven that imbalance of angiogenic factors leads to disorganization of the angioarchitectonics structure of the villous chorion, suppression of compensatory mechanisms regulating transplacental diffusion of maternal circulation.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 12 dated February 15, 2025 on the implementation of the results of scientific research into practice:

first scientific novelty: for the first time, a comparison was made of the structural and functional variability of the vascular-stromal components of the placenta and their relationship in the formation of the functional mother-placenta-fetus system in the II and III trimesters of physiological and complicated pregnancy, stereomorphometric and histometric indices of the volume-share ratios of the vascular bed of the placenta and umbilical cord were determined, included in the content of the methodological recommendations «Method for determining morphological changes in the umbilical cord during pregnancy complicated by fetoplacental insufficiency», «Fetoplacental etishmovchiligining rivozhlanishi va uning retrospektiv (tuğriqdan keying) tashkhislash usullarini» morphologic asoslari" and "Method for conducting a comprehensive morphological study of the placenta and its derivatives in physiological and complicated pregnancy", approved by the decision of the Academic Council No. 1 of Samarkand State Medical University dated August 28, 2024. Implemented in the practical activities of the multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University by order No. 178 dated October 31, 2024, the city pathological anatomy bureau of Tashkent by order No. 89 dated September 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 12 dated February 15, 2025). *Social effectiveness of scientific novelty:* A comprehensive study of the vascular-stromal components of the placenta made it possible to determine scientifically based forecasts for the development of fetoplacental insufficiency. *Economic efficiency of scientific novelty:* the revealed morphofunctional changes in the functional system mother-placenta-fetus in the II and III trimesters of physiological and complicated pregnancy substantiate new approaches to early diagnostics of placental insufficiency, determination of risk factors for the development of placenta-associated complications, which in turn serves as a certain saving of state budget expenditures. *Conclusion:* served as a basis for improving measures to prevent morphofunctional changes in the functional system mother-placenta-fetus in the II and III trimesters of physiological and complicated pregnancy.

the second scientific novelty: for the first time, a characteristic of the structural organization of the fetoplacental vascular complex of the chorionic plate of the placenta is given, which is represented by dichotomous and monopodial branches depending on the place of attachment of the umbilical cord root. It was revealed that dichotomous branching of vessels is characteristic of the central attachment of the umbilical cord and is maximally close to the physiological parameters of fetoplacental blood flow perfusion, while monopodial branching is characteristic of the marginal attachment of the umbilical cord, is functionally presented as an adaptation to the deficiency of blood supply to cotyledons, is included in the content of the methodological recommendations «Method for determining morphological changes in the umbilical cord during pregnancy complicated by fetoplacental

insufficiency», «Full morphological examination of the placenta and its derivatives during physiological and complicated pregnancy» and «Method for conducting a comprehensive morphological study of the placenta and its derivatives during physiological and complicated pregnancy», approved by the decision of the Academic Council No. 1 of the Samarkand State Medical University dated August 28 2024. Implemented into practical activities of the multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University by order No. 178 dated October 31, 2024, the city pathological anatomy bureau of Tashkent by order No. 89 dated September 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 12 dated February 15, 2025). *Social efficiency*: early diagnostics of the structural composition of the fetoplacental circulatory complex of the chorionic plate depending on the site of attachment of the umbilical cord made it possible to prevent pregnancy complications. *Economic efficiency*: identification of processes occurring as a result of changes in the morphofunctional state of the fetoplacental circulatory complex during physiological and complicated pregnancy, as well as their early diagnostics, led to certain savings in state budget expenditures. *Conclusion*: served as a basis for improving measures to prevent changes in the morphofunctional state of the fetoplacental circulatory complex during physiological and complicated pregnancy.

the third scientific novelty: the dynamics of changes in morphological and morphometric parameters of the vascular-stromal components of the placenta and umbilical cord during the development of placental insufficiency was determined, which are based on a reliable decrease in the density of blood vessels in various generations of villi, the volume and number of terminal villi, a decrease in the number of capillaries with thickening of the syncytiocapillary membrane, the data are included in the content of the methodological recommendations «Method for determining morphological changes in the umbilical cord during pregnancy complicated by fetoplacental insufficiency», «Full-scale morphological studies of the placenta and its derivatives during physiological and complicated pregnancy» and «Method for conducting a comprehensive morphological study of the placenta and its derivatives during physiological and complicated pregnancy», approved by the decision of the Academic Council №1 of Samarkand State Medical University dated August 28, 2024. Implemented into practical activities of the multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University by order №178 dated October 31, 2024, the city pathological anatomy bureau of Tashkent by order №89 dated September 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health №12 dated February 15, 2025). *Social efficiency*: the dynamics of changes in the indicators of placental and umbilical vascular-stromal components allowed for early diagnosis of fetoplacental insufficiency during pregnancy and prevention of its complications. *Economic efficiency*: identification of processes occurring as a result of changes in the morphofunctional state of the stroma during physiological and complicated pregnancy, early diagnosis led to certain savings in state budget expenditures. *Conclusion*: served as a basis for improving measures to

prevent changes in the morphofunctional state of the stroma during physiological and complicated pregnancy.

fourth scientific novelty: it was established that the basis for the development of fetal vascular malperfusion is the dissociated maturation of villi of different generations, hypoplasia of terminal villi, an increase in the number of avascular villi, morphometrically characterized by a decrease in placental weight to 25.6%. The revealed changes in the diameters of the umbilical arteries and vein are justified by the formation of the Hirtle anastomosis between the umbilical arteries, the formation of afunctional cotyledons, the change in the dichotomous division of the placenta vessels to monopodial are included in the content of the methodological recommendations «Method for determining morphological changes in the umbilical cord during pregnancy complicated by fetoplacental insufficiency», «Full morphological study of the placenta during physiological and complicated pregnancy» and «Method for conducting a comprehensive morphological study of the placenta and its derivatives during physiological and complicated pregnancy», approved by the decision of the Academic Council No. 1 of the Samarkand State Medical University dated August 28, 2024. Implemented into practical activities of the multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University by order No. 178 dated October 31, 2024, the city pathological anatomy bureau of Tashkent by order No. 89 dated September 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 12 dated February 15, 2025). *Social efficiency:* the obtained results of the morphological study made it possible to classify them as prognostic factors for the development of placental insufficiency. *Economic efficiency:* identification of processes occurring as a result of changes in placental mass during physiological and complicated pregnancy, early diagnosis led to certain savings in state budget expenditures. *Conclusion:* a basis has been created for improving measures to prevent changes in the morphofunctional state of the stroma during physiological and complicated pregnancy.

the fifth scientific novelty: in complicated gestation, a reliable violation of the expression of VEGF and PlGF is noted, leading to the induction of endothelin-1 and NO, and it is proven that the imbalance of angiogenic factors leads to disorganization of the structure of the angioarchitecture of the villous chorion, inhibition of compensatory mechanisms for regulating transplacental diffusion of maternal circulation are included in the content of the methodological recommendation "Method for conducting a comprehensive morphological study of the placenta and its derivatives in physiological and complicated pregnancy", approved by the decision of the Academic Council No. 1 of the Samarkand State Medical University dated August 28, 2024. Implemented into practical activities of the multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University by order No. 178 dated October 31, 2024, the city pathological anatomy bureau of Tashkent by order No. 89 dated September 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 12 dated February 15, 2025). *Social efficiency:* The obtained results of the morphological study made it possible to classify them as prognostic factors for the development of placental insufficiency. *Economic efficiency:* the use

of markers of angio- and vasculogenesis in physiological and complicated pregnancy for early diagnosis and prevention of complications led to certain savings in state budget expenditures. *Conclusion:* testing for stimulators of angio- and vasculogenesis in physiological and complicated pregnancy served as the basis for improving measures to prevent changes in the state of placental insufficiency.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 193 page.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Тастанова Г.Е. Структурная организация сосудисто-стромальных компонентов пуповины при физиологической беременности// Journal of Biomedicine and Practice.Vol. 2, issue 4.- 2019г.-с.42-47.

2. Тастанова Г.Е., Нуримова Д.М. Показатели эндотелиальной дисфункции в генезе изменений в системе мать-плацента при патологической беременности.// Journal of Biomedicine and Practice 2019, vol. 5, issue 5.-с.30-37.

3. Тастанова Г.Е. Морфологические изменения пуповины при беременности, отягощенной фетоплацентарной недостаточностью // Журнал «Новый день в медицине». - №5(43). – 2022. –с.107-110.

4. Тастанова Г.Е. Морфологические преобразования в плаценте при развитии инфекционно-воспалительного плацентита беременных. // Журнал «Медицинские новости». - №8(299).- 2019.-с.61-62.

5. Tastanova G.E., Ferruh Yusel, Ishigov I.A. Features of the morphology of tissue structures of the placenta in the ii trimester of physiological gestation //New Day in Medicine 6(44)2022. 220-223.

6. Тастанова Г.Е., Миршарапов У.М.,Нуримова Д.М., Ахмадалиева Д.Т. Развитие фетоплацентарной недостаточности в ретроспективном (послеродовом) периоде.// Журнал «Медицина и инновации». - №2 (10).- 2023. –с.42-48.

7. Тастанова Г.Е., Миршарапов У.М., Шадиева С.Е. Морфологические особенности плаценты при развитии осложненной гестации в конце II триместра (24-27 недели гестации). // Журнал «Медицина и инновации». - №3 (7).- 2023. –с.198-203.

8. Tastanova G.E. Morphological Characteristics of the Umbilical Cord in Pregnant Women with Fetoplacental Insufficiency: Diagnostic Significance// Miasto Przyszłości., Vol.55 (2024) –p.422-428.

9. Tastanova G.E. Development and Application of Methods for Determining Morphological Changes in the Umbilical Cord during Pregnancy Complicated by Fetoplacental Insufficiency // American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences. Volume 2, Issue 12, 2024 ISSN (E): 56-62.

10. Tastanova G.E. Methodological approaches to assessing morphological changes in the umbilical cord in fetoplacental insufficiency: research results// European Journal of Modernmedicine and practice. -Vol. 4., No. 12 (Dec-2024) ISSN: 2795-921X.-p.331-338

11. Tastanova G.E. Comprehensive Morphological Study of the Umbilical Cord in Physiologically Proceeding Pregnancy// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(9): DOI: 10.5923/j.ajmms.20241409.31.-p.2271-2272.

12. Тастанова Г.Е., Миршарапов У.М. Морфологические преобразования структурных компонентов плаценты в III триместре физиологической

беременности // Журнал «Ўзбекистон Харбий тиббиёти» -№5, 2024 й. С.508-511.

13. Тастанова Г.Е., Миршарапов У.М., Нуримова Д.М. Морфологические особенности тканевых структур плаценты при физиологической и осложненной беременности // Журнал «Медицина и инновации». - №1 (17).- 2025. –с.81-89.

14. Тастанова Г.Е. Морфологические изменения сосудов и тканевых структур плаценты во время физиологической и осложненной беременности// Журнал «Ўзбекистон Харбий тиббиёти» -№2, 2025 й. С.717-723.

II бўлим (III часть; part II)

1. Тастанова Г.Е. Структурная организация сосудисто-стромальных компонентов пуповины при физиологически протекающей беременности. // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. №7.- 2010г – с.66-68.

2. Тастанова Г.Е., Миршарапов У.М., Сагатов Т.А. Количественная и функциональная морфология плаценты женщин при сахарном диабете.// Назарий ва клиник тиббиёт журнали. №1.- 2011г – с.60-62.

3. Тастанова Г.Е., Мирзарахимов М.У. Физиологик тарзда кечадиган хомиладордикда киндикнинг қон томир тўқималари таркибий тузилмаларини шакллантириш.//Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии. №3.- 2011-с.99-101.

4. Тастанова Г.Е., Миршарапов У.М. Состояние активности эндотелия сосудов и регуляторов ангиогенеза в системе мать-плацента-плод при осложненной беременности. // Украинский морфологический альманах. №4. 2011й –с.99-101.

5. Тастанова Г.Е., Юнусов С.Ш., Шаниева С.Р. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности// Журнал «Медицина и инновации». - №3 (7). - 2022. –с 303-312.

6. Тастанова Г.Е. Морфологические изменения в плаценте при гестации с преждевременной отслойкой плаценты //Журнал «Новый день в медицине». - №5(43). – 2022.

7. Тастанова Г.Е., Шербаева Д.Б., Аюпова Ф.М., Юлдашев А.Ю. Морфологические особенности ворсин плаценты ранних сроков беременности // Сб. «Материалы 4 съезда ассоциации морфологов Узбекистана» Бухара, 2008. –с.78

8. Тастанова Г.Е., Саидкариев Б.К., Юлдашева С.З., Исламова Г.Р. Структурные особенности плаценты при комплексной терапии рекомомом ЖДА и пиелонефрита беременных.// Сб. «Материалы 4 съезда ассоциации морфологов Узбекистана» Бухара, 2008. –с.58.

9. Тастанова Г.Е. Морфологические особенности плаценты женщин при железодефицитной анемии. //Журнал Мофология.- С-Петербург,2010, том 137, №4-186

10. Тастанова Г.Е. Структурные особенности плаценты пожилых женщин в норме//Журнал Мофология.- С-Петербург,2010, том 137, №4-188

11. Tastanova G.E., Djumashev S.N., Muyatdinova A. Activity state of vessel endothelium and angiogenesis regulators in mother-placenta-fetus system during abnormal pregnancy// *Nauca I Studia, Przemysl-2013*-p.9-15.

12. Тастанова Г.Е., Муятдинова А.Т., Нуримова Д.М. Морфофункциональное состояние плаценты женщин при патологической беременности// *Научно-теоретический медицинский журнал МОРФОЛОГИЯ* 2014г, т.145, №3.-191-192

13. Тастанова Г.Е., Муятдинова А.Т., Жумашев С.Н. Морфологическая характеристика терминальных ворсин плаценты женщин при патологически протекающей беременности. // *Научно-теоретический медицинский журнал МОРФОЛОГИЯ* 2014г, т.145, №3.-135-136

14. G.E., Safarova K.X., Tagaeva A.Y. Endotelial dysfunction as a predictor of changes in sistema mother-placenta-fetus at the complicated pregnancy.// *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences* №11-12 2018 November-December. Section 3.-p.12-16.

15. Тастанова Г.Е., Нигматова Л.М., Хайдарова Б.И. Эндотелиальная дисфункция как предиктор изменений в системе мать-плацента-плод при осложненной беременности // *Развитие и актуальнык вопросы современной науки: международный научный журнал - №11 (18) /под ред. В.И.Вахрушева. Магнитогорск.-с. 95-103.*

16. Тастанова Г.Е.Морфологические изменения плаценты в II триместре физиологической гестации // *Биология ва тиббиёт муаммолари / Халқаро илмий журнал - №4 1(105) - 2018 –с.204-206.*

17. Тастанова Г.Е., Сафарова К.М., Тагаева А.Ю. Морфологические изменения в II триместре физиологической гестации // *Республиканский научный журнал «Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии» ТомVII, №4(84),2018*

18. Tastanova G.E. Influence of fetoplacental insufficiency on the Morphological state of vascular-stromal Components of the placenta// *Science and technology: challenges, prospects and innovations Proceedings of I International Scientific and Practical Conference Osaka, Japan 5-7 September 2024.*

19. Тастанова Г.Е. Морфологическая характеристика пуповины при физиологически протекавшей беременности // *Scientific achievements of contemporary society Proceedings of I International Scientific and Practical Conference London, United Kingdom, 15-17 August 2024.*

20. Тастанова Г.Е. Plasentaning morfologik o'zgarishlarini hisobga olgan holda homila-platsenta yetishmovchiligi rivojlanish xavfini bashorat qilish algoritmi. №DGU 26627. 22.06.2023.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 15.08.2025
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4,5. Адади 100. Буюртма № 291

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**