

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЖУРАЕВА ДИЛДОРА МУХИТДИН ҚИЗИ

**БАЧАДОН-ПЛАЦЕНТА-ҲОМИЛА ҚОН ОҚИМИ БУЗИЛИШЛАРИДА
ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК МЕЗОНЛАРИ ВА УНИНГ ЕЧИМИГА
ШАХСИЙ ЁНДАШУВ.**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

Тошкент-2025

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

Жураева Дилдора Мухитдин қизи

Бачадон–плацента–хомила қон оқими бузилишларида эндотелий дисфункцияси ривожланишининг клиник-иммунологик мезонлари ва унинг ечимига шахсий ёндашув..... 3

Жураева Дилдора Мухитдин қизи

Клинико-иммунологические критерии развития эндотелиальной дисфункции при нарушении маточно-плацентарно-плодового кровотока и персонафицированный подход к его решению 22

Juraeva Dildora Muhitdin qizi

Clinical and immunological criteria for the development of endothelial dysfunction in cases of uteroplacental-fetal blood flow disorders and a personalized approach to its solution..... 42

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЖУРАЕВА ДИЛДОРА МУХИТДИН ҚИЗИ

БАЧАДОН-ПЛАЦЕНТА-ҲОМИЛА ҚОН ОҚИМИ БУЗИЛИШЛАРИДА
ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК МЕЗОНЛАРИ ВА УНИНГ ЕЧИМИГА
ШАХСИЙ ЁНДАШУВ.

14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА (PhD) ДОКТОРИ
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2025

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестацион комиссиясида B2023.4.PhD/Tib4168 рақами билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилди.

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

Илмий раҳбар:

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор
Ешимбетова Гульсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

тиббиёт фанлари доктори, профессор

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даража берувчи DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025-й «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, ш. Я. Гулямова, акад, кўчаси 74 Тел./факс: (+99871)207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz)

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

Диссертация автореферати 2025-йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2025-йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М. Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А. Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бачадон-йўлдош-хомила қон айланишининг бузилиши (БЙХҚ) акушерликда долзарб муаммо ҳисобланади. Мутахассисларга кўра, «...бу синдром ҳомиладорликнинг эрта муддатларида турли сабаблар, жумладан, онадаги сурункали касалликлар туфайли ривожланади. Асосан ҳомиладорларнинг 4% да 2-3 триместрда аниқланади. Бачадон-йўлдош қон айланиши ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечиши учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга. БЙХҚ гемодинамикаси патологиялари 16 ҳафтагача бўлган муддатларда кўпинча ўз-ўзидан тушишга олиб келади.»¹. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...аҳоли орасида АҚШда бачадон-йўлдош-хомила қон айланишининг бузилиши 23,6% гача учрайди, Европа давлатларида 28,9% гача, Россиянинг турли минтақаларида 12 % дан 33 % гача, Ўзбекистонда 16-28% ни ташкил этмоқда...»². Ўзбекистон Республикаси миллий кўмита маълумотларига кўра БЙХҚ айланишининг бузилишидан оналар ўлим кўрсаткичи 19,3% ни ташкил этади³.

Йўлдош она ва ҳомила ўртасидаги асосий боғловчи бўғин бўлиб, бачадон билан биргаликда қўшимча коммуникатив бўғинни ҳосил қилади. Ҳомиладорликнинг физиологик ривожланиши йўлдошнинг қон томир тизимининг аниқ ишлашида бўлиши мумкин, унинг шаклланишида турли хужайра ичидаги компонентлар билан бирга ангиоген ўсиш омиллари ҳам иштирок этади. Ангиоген омилларнинг экспрессиясининг бузилиши (эпидермал ўсиш омили, эндотелин-1, қон томир-эндотелий ўсиш омили-А, плацента ўсиш омили) ҳомиладорликнинг асосий патологик шароитларини шакллантиришда универсал патогенетик жараён дир. Шунинг учун, ангиогенез – бу комплекс жараён бўлиб, акушерлик асоратларида, жумладан, йўлдош дисфункцияда ҳам жиддий бузилишлар билан кечадиган мураккаб жараён дир. Ҳомиладорликнинг физиологик кечиши учун яна бир гуруҳ медиаторлари – цитокинлар ҳам муҳим аҳамиятга эга бўлиб, улар орасида хужайравий ва гуморал иммунитетнинг яллиғланишга хос- ва қарши регуляторлари ажратилади. Цитокинлар онада иммун жавобини шакллантиришда фаол иштирок этади ва организмнинг асосий тизимлари (нерв, иммун, эндокрин) ўртасида алоқани ўрнатади.

Республикамизда соғлиқни сақлаш тизимини илғор жаҳон андозалари асосида ташкил қилиш, аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, шунингдек аҳоли орасида учрайдиган акушерлик ва гинекологик касалликларни эрта ташхислаш, кечишини башорат қилиш, келтириб чиқарувчи хавф омилларини аниқлашга қаратилган қатор ислохотлар ва илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Бу борада, Республикада соғлиқни сақлаш тизимини ислох қилиш чора-тадбирларини амалга ошириш доирасида «...Республика аҳолисига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадолиги, тиббий

¹ <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/rates-of-long-covid-in-the-u-s-have-declined-since-june-of-2022/>

² Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг ҳисоботлари 2019 йил.

³ Оналар ўлими бўйича махфий тадқиқотлар Миллий кўмитаси, 2017.

генетикани, аёллар ва болаларга шошилиш ва ихтисослашган тиббий ёрдамни ривожлантириш асосида, замонавий скрининг дастурларини жорий этиш, «Она ва бола» худудий кўп тармоқли тиббиёт мажмуалари ва маълумотлар тизимларини шакллантириш асосида оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш...»⁴ вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларга тиббий – ижтимоий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, аёлларнинг ҳаёт сифатини ошириш, сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқот мавзусининг республикадаги устувор тадқиқот йўналишларига мос келиши. Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикасининг илмий ва технология йўналишларининг устувор йўналишларига мувофиқ равишда амалга оширилган V – «Тиббиёт ва фармакология».

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) бутун дунёда ҳам она, ҳам ичида ривожланаётган ҳомила учун жиддий муаммо ҳисобланади. Ҳомила ўсишининг кечикиши (ХЎК) ҳомиладорликнинг тез-тез учрайдиган асорати бўлиб, бу ҳолат ҳомиладорликнинг 5-10% да учрайди ва перинатал ўлимнинг тарқалиши бўйича иккинчи сабабидир (*Дубровина С. О., 2020*). ХЎК ҳали ҳам олдини олиш мумкин бўлган ўлик туғилиш ва ҳомиланинг салбий оқибатларининг асосий сабабидир, шунингдек, у эрта туғилиш ва преэклампсия каби акушерлик асоратлари билан чамбарчас боғлиқ. ХЎК пайдо бўлишининг этиологик сабаблари она, ҳомила ва бачадон-йўлдош қон томир етишмовчилигига боғлиқ бўлиш мумкин. Кўпинча этиологик омиллар ўзаро таъсир қилиши мумкин. Ассиметрик ХЎКнинг асосий этиологик омилли плецента дисфункцияси (*Татильская И.Н. и др., 2020; Кузнецова И.В., 2019*). ЙЕ ҳомила ва йўлдошнинг она организмнинг турли патологик ҳолатларига мураккаб реакциясининг натижаси бўлиб, Йўлдошнинг транспорт, трофик, эндокрин ва метаболик функцияларининг бузилиши билан намоён бўлади, бу эса ҳомила ва янги туғилган чақалоқ патологиясининг асосини ташкил қилади (*Зефирова Т.П., Железова М.Е., 2018*). ЙЕ натижаси ҳомилада, ҳомила ўсишининг кечикиши синдроми

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги Фармони.

(ХЎКС), гипоксия ёки ҳомиланинг ўлими бўлади. ЖССТ маълумотларига кўра, ривожланган Европа мамлакатларида ўсишнинг кечикиши билан туғилган чақалоқлар 6,5% ни ташкил қилса, Марказий Осиёда бу рақам 31,1% га етди. ХЎКС билан туғилган болаларнинг ривожланиши бўйича кўп йиллик кузатувлар шуни кўрсатдики, бу патология нафақат перинатал ўлимнинг кескин ошишига, балки боланинг организмида кўплаб морфофункционал ўзгаришларга ҳам олиб келади, бу эса унинг кейинги ҳаётида салбий оқибатларга олиб келади (*Elmi G., Di Pasquale G., Pesavento R, 2017*).

Ултратовуш био- ва плацентометрия маълумотларини таҳлил қилишда ЙЕ диагностикаси 55% ни; ҳамда кардиотокография ва «она-йўлдош-ҳомила» тизими томирларининг доплерометрияси - 42,9% ташкил қилади. Оғир патология ҳолатида ушбу тестларнинг маълумот даражаси мос равишда 87 ва 83,3% гача ошади. Йўлдош тизими ҳолатини диагностика қилишнинг бир неча турли йўналишларини, шу жумладан лаборатория усулларини ҳам параллел равишда қўллаш, ЙЕ ва ХЎКСни ўз вақтида аниқлаш имкониятини беради. ЙЕнинг ривожланишининг асосий патогенетик механизмларидан бири бу бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон айланишининг бузилиши бўлиб, артериал қон айланишининг етишмаслиги билан бирга кечади. Сўнгги йилларда бир қатор олимлар томонидан Йўлдошнинг ривожланишига таъсир қилувчи ўсиш омилларига асосий этибор қаратилмоқда. Йўлдошнинг қон томир тизимини ривожлантириш ва унинг нормал фаолияти учун эндотелий хужайраларининг пролиферациясини рағбатлантирувчи ва уларнинг ҳаётийлигини оширувчи ўсиш омиллари муҳим аҳамиятга эга. Уларга эндотелий ўсиш омиллари (VEGF), йўлдош ўсиш омиллари (PlGF) ва фибробластлар ўсиш омиллари (bFGF) киради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. «Иммуно тизимининг бачадон-плецента-ҳомила қон айланишида эндотелиал дисфункцияни шакллантиришдаги роли» мавзуси ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтининг ИТИ режасига киритилган ва Илмий кенгашда тасдиқланган; баённома № 5, 2023 й.

Тадқиқотнинг мақсади БЙХҚ бузилишида эндотелиал дисфункция ривожланишининг иммунологик механизмларини ролини ўрганиш ва ушбу патологияга эга аёлларни даволашга дифференциал ёндашувнинг имконияти ва мақсадга мувофиқлигини илмий асослаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Сурхондарё вилоятида яшовчи, плацентар дисфункцияси мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларнинг клиник-лаборатория маълумотларини баҳолаш. Ҳомиладор аёлларда БЙХҚ бузилишига олиб келувчи сабаб-оқибат омилларини ўрганиш;

йўлдош дисфункциянинг оғирлик даражасига қараб ҳомиладор аёллар қонидаги ўсиш омиллари (TGF β , VEGF, PlGF, sFlt-1) ҳамда яллиғланишни кучайтирувчи ва сусайтирувчи цитокинлар (IL-6, IL-18, IP-10, IL-4) даражасини аниқлаш;

йўлдош дисфункция ҳолатини оғирлик даражасига қараб баҳолашда иммунологик усулларнинг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш ва шунга мувофиқ акушерлик тактикаси ишлаб чиқиш;

олинган натижалар асосида бачадон–йўлдош–ҳомила қон айланиши бузилган аёллар учун прогноз ва бошқарув алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида йўлдош етишмовчилигининг турли даражалари бўлган 93 нафар ҳомиладор аёл ҳамда физиологик ҳомиладорликка эга 50 нафар аёл ташкил этган. Текширувдан ўтказилган аёлларнинг гестация муддати 28–38 ҳафтани ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети Иммунологик тадқиқотлар ўтказиш учун веноз қон олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда анамнестик, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Сурхондарё вилоятида яшовчи, йўлдош дисфункцияси бўлган ҳомиладор аёллар комплекс текширилиб, улар орасида энг кўп Ia даражаси (39,78%), кейин Ib даражаси (34,4%) ва II даража (25,8%) учраши аниқланган;

илк бор йўлдош етишмовчилигининг турли босқичларига эга бўлган аёлларнинг клиник-анамнестик ва акушерлик хусусиятлари ҳар томонлама таҳлил қилинган ва касаллик ривожланишига таъсир этувчи асосий хавф омиллари (ёш хусусиятлари, етарли овқатланмаслик, соматик касалликлар) исботланган;

илк бор йўлдош етишмовчиликнинг оғирлик даражасига кўра ўсиш омиллари (VEGF-A, PLGF, sFlt-1, TGFβ), яллиғланишга ҳос (IL-6, IL-18, IP-10) ҳамда яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинларнинг қон зардобидаги сезиларли ўзгаришлари кўрсатилган;

илк бор йўлдош етишмовчилиги оғирлигини комплекс баҳолаш учун иммунологик кўрсаткичларга асосланган интеграл индекслар (плацентар дисфункция индекси – ПДИ ва томир дисфункцияси индекси – ТДИ) ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Сурхондарё вилоятидаги ҳомиладор аёлларда йўлдош дисфункцияни эрта аниқлаш ва ўз вақтида коррекция қилиш мақсадида мунтазам мониторинг ва профилактик тадбирларнинг зарурлиги исботланган;

аниқланган хавф омиллари асосида йўлдош етишмовчиликнинг олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш мумкинлиги кўрсатилган;

аниқланган цитокинлар ва ўсиш омилларини йўлдош етишмовчилик даражасини баҳолашда маркер сифатида қўллаш имконияти тасдиқланиб, бу акушерлик тактикаси оптималлашувига хизмат қилиши кўрсатилган;

таклиф этилган интеграл индекслар (ПДИ ва ТДИ) ҳамда диагностика ва мониторинг алгоритмининг қўлланиши акушерлик асоратларини прогнозлаш ва уларнинг хавфини камайтиришда юқори самаралилиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тасдиқланган замонавий усуллар ва тадқиқотлардаги ёндашувлар қўлланилиши, назарий маълумотларнинг олинган натижаларга мувофиқлиги, тадқиқотларнинг

методологик аниқлиги, беморлар сонининг адекватлиги, клиник, генетик, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан солиштирилиши, ўтказилган хулосалар ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланиши. Статистик усулларни қўллаш олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундаки, ҳомиладор аёлларда йўлдош етишмовчилиги ривожланишида юзага келадиган иммунологик механизмлар ва иммунопатогенез хусусиятларини ўрганиш келгусида ушбу муаммони мамлакатимизда янада чуқур ўрганиш учун пойдевор яратади. Фетоплацентар омиллар бузилишида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқарилиши мувозанати каби иммунологик хавф омилларининг ролини аниқлаш мазкур акушерлик патологиясининг патогенезига доир янги жиҳатларни очиб беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, олинган маълумотлар фетоплацентар тизим бузилишидаги акушерлик патологияси ривожланиш механизмлари ҳақидаги билимларни иммунологик маркерлар асосида кенгайтиради. Илк бор фетоплацентар етишмовчилик ривожланишида акушерлик асоратларининг оғирлик даражасини ташхислаш ва башорат қилиш алгоритми ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ҳомиладор аёлларда йўлдош етишмовчилиги аниқланганида олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгиллиги: Сурхондарё вилоятида яшовчи, йўлдош дисфункцияси бўлган ҳомиладор аёллар комплекс текширилиб, улар орасида энг кўп Iа даражаси (39,78%), кейин Iб даражаси (34,4%) ва II даража (25,8%) учраши аниқланганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 6 мартдаги №PhD3u-t/009-сон билан тасдиқланган «Плацентар дисфнкцияда ўсиш миллар мезонларининг таърифи» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Сурхондарё вилоят филиалида 2025 йил 14 январдаги №20-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сон туғруқда 2025 йил 4 апрелдаги №81-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17/22-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* анамнезида ҳомиладорликгача ўтказган экстрагенитал касалликларни аниқлаш ва доплерографияда плацентар дисфункцияни тасдиқловчи маркёрларни аниқлаш ҳомила йўқотилиши ва перинатал ўлим хавфи камайишига олиб келади; *иқтисодий самарадорлиги:* ушбу контингентдаги аёлларни аниқлаш, даволаш-профилактика тадбирларини ўз вақтида амалага ошириши натижасида 1 нафар бемор учун 604000 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини беради; *хулоса:* Сурхондарё вилоятидаги ҳомиладор аёлларда йўлдош дисфункцияни эрта аниқлаш ва ўз вақтида коррекция қилиш мақсадида мунтазам мониторинг ва профилактик тадбирларнинг зарурлиги исботланган;

иккинчи илмий янгилиги: йўлдош етишмовчилигининг турли босқичларига эга бўлган аёлларнинг клиник-анамнестик ва акушерлик хусусиятлари ҳар томонлама таҳлил қилинган ва касаллик ривожланишига таъсир этувчи асосий хавф омиллари (ёш хусусиятлари, етарли овқатланмаслик, соматик касалликлар) исботланганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 6 мартдаги №PhD3u-t/009-сон билан тасдиқланган «Плацентар дисфнкцияда ўсиш миллар мезонларининг таърифи» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Сурхондарё вилоят филиалида 2025 йил 14 январдаги №20-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сон туғруқда 2025 йил 4 апрелдаги №81-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17/22-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* анамнезида ҳомиладорликгача ўтказган экстрагенитал касалликларни аниқлаш ва доплерографияда плацентар дисфункцияни тасдиқловчи маркёрларни аниқлаш ҳомила йўқотилиши ва перинатал ўлим хавфи камайишига олиб келади; *иқтисодий самарадорлиги:* ушбу контингентдаги аёлларни аниқлаш, даволаш-профилактика тадбирларини ўз вақтида амалага ошириши натижасида 1 нафар бемор учун 604000 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини беради; *хулоса:* аниқланган хавф омиллари асосида йўлдош етишмовчиликнинг олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш мумкинлиги кўрсатилган;

учинчи илмий янгилиги: йўлдош етишмовчиликнинг оғирлик даражасига кўра ўсиш омиллари (VEGF-A, PLGF, sFlt-1, TGFβ), яллиғланишга ҳос (IL-6, IL-18, IP-10) ҳамда яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинларнинг қон зардобиддаги сезиларли ўзгаришлари кўрсатилганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 6 мартдаги №PhD3u-t/009-сон билан тасдиқланган «Плацентар дисфнкцияда ўсиш миллар мезонларининг таърифи» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Сурхондарё вилоят филиалида 2025 йил 14 январдаги №20-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сон туғруқда 2025 йил 4 апрелдаги №81-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17/22-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* анамнезида ҳомиладорликгача ўтказган экстрагенитал касалликларни аниқлаш ва доплерографияда плацентар дисфункцияни тасдиқловчи маркёрларни аниқлаш ҳомила йўқотилиши ва перинатал ўлим хавфи камайишига олиб келади; *иқтисодий самарадорлиги:* ушбу контингентдаги аёлларни аниқлаш, даволаш-профилактика тадбирларини ўз вақтида амалага ошириши натижасида 1 нафар бемор учун 604000 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини беради; *хулоса:* аниқланган цитокинлар ва ўсиш омилларини йўлдош етишмовчилик даражасини баҳолашда маркер сифатида қўллаш имконияти тасдиқланиб, бу акушерлик тактикаси оптималлашувига хизмат қилиши кўрсатилган;

тўртинчи илмий янгилиги: йўлдош етишмовчилиги оғирлигини комплекс баҳолаш учун иммунологик кўрсаткичларга асосланган интеграл индекслар (плацентар дисфункция индекси – ПДИ ва томир дисфункцияси индекси – ТДИ) ишлаб чиқилганлиги бўйича бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 6 мартдаги №PhD3u-t/009-сон билан тасдиқланган «Плацентар дисфункцияда ўсиш миллар мезонларининг таърифи» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф РИОваБСИАТМ Сурхондарё вилоят филиалида 2025 йил 14 январдаги №20-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сон туғруқда 2025 йил 4 апрелдаги №81-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17/22-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* анамнезида ҳомиладорликгача ўтказган экстрагенитал касалликларни аниқлаш ва доплерографияда плацентар дисфункцияни тасдиқловчи маркёрларни аниқлаш ҳомила йўқотилиши ва перинатал ўлим хавфи камайишига олиб келади; *иқтисодий самарадорлиги:* ушбу контингентдаги аёлларни аниқлаш, даволаш-профилактика тадбирларини ўз вақтида амалга ошириши натижасида 1 нафар бемор учун 604000 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини беради; *хулоса:* таклиф этилган интеграл индекслар (ПДИ ва ТДИ) ҳамда диагностика ва мониторинг алгоритмининг қўлланиши акушерлик асоратларини прогнозлаш ва уларнинг хавфини камайтиришда юқори самаралилиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий конференцияларида тақдим этилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзусида 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан 5 та журнал мақолалари, жумладан 2 та республика ва 3 та хорижий журналларда, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган ва 1 та методик усуллар.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, хотима ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлган. Диссертация ҳажми 116 саҳифани ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари белгиланган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилик ва амалий натижалар баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ҳақида маълумотлар ҳамда диссертация тузилиши баён этилган.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорлик давридаги асоратлар ва унинг**

оқибатларида асосий патология сифатида плацента дисфункциясини баҳолашнинг замонавий жихатлари» деб номланган биринчи бобида мавзуга оид адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда ҳомиладор аёлларда плацента дисфункциясининг аҳамиятига бағишланган маҳаллий ва хорижий муаллифлар тадқиқотлари таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган. Плацента дисфункцияси ривожланишининг этиологик омиллари кўрсатилган, ушбу патологиянинг клиник-диагностик жихатлари очиқ берилган, шунингдек, плацента дисфункцияси ривожланишида иммунологик омилларнинг роли кўрсатилган ва ушбу ҳомиладорлик патологияси муаммосини ҳал этишдаги замонавий ёндашувлар муҳокама қилинган.

Диссертациянинг **«Клиник материаллар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқот усуллари умумий тавсифи келтирилган. Материал тўплаш жараёни 2021-йилдан 2023-йилгача Сурхондарё вилояти ЙЕринатал маркази базасида амалга оширилган.

93 нафар ҳомиладор аёлда, 28–38 ҳафталик ҳомиладорлик муддатларида ўтказилган. Улардан 37 нафар аёл (39,78%) Ia- босқичда, 32 нафар аёл (34,4%) Ib-босқичда, 24 нафар аёл (25,8%) эса II-босқичда эди. Назорат гуруҳини ҳомиладорлиги физиологик тарзда кечган 50 нафар аёл ташкил этган. Барча аёллар ёши ва ҳомиладорлик муддати бўйича таққосланадиган даражада эди. Ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёши $26,8 \pm 2,6$ ёшни ташкил этган. Асосий гуруҳга киритиш мезони сифатида доплерометрия натижаларида қон оқими тезлиги кийёфаси (КТК) бўйича бузилиш мавжуд бўлганлари олинган.

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари сифатида қуйидагилар белгиланди: сифилис, ОИТС (ВИЧ) инфекцияси, В ва С гепатитлари, оғир экстрагенитал патологиялар мавжуд бўлиши. Иммунологик кўрсаткичлар бўйича тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида (директори – ЎзР ФА академиги Арипова Т.У.) амалга оширилган. Қон зардобидаги цитокинлар даражаси (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ), ўсиш омиллари (VEGF A, TGF иммунофермент таҳлил (ИФТ) усулида аниқланган. Тадқиқот учун “Вектор Бест” (РФ) МЧЖ тест-тизимларидан фойдаланилган ҳамда уларнинг илова қилинган йўриқномасига мувофиқ амал оширилган.

Олинган натижалар «Excel» дастури ёрдамида статистик таҳлил қилинган. Параметрик вариантларни таққослаш, танламалар тақсимотининг тўғрилиги аввалдан баҳоланган ҳолда, Стьюдент критерияси (t) асосида, хатолик эҳтимолияти (p) ҳисоблаб чиқилиб амалга оширилган.

Диссертациянинг **«Йўлдош етишмовчилиги бўлган ҳомиладор аёлларнинг клиник-анамнестик тавсифи»** деб номланган учинчи бобида бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши бузилишлари мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларнинг тавсифи келтирилган.

Қўйилган вазифаларни ҳал қилиш мақсадида 28–38 ҳафталик ҳомиладорлик муддатида акушерлик патологияси билан қайд этилган 25 263 нафар ҳомиладор аёлнинг тиббий ҳужжатлари ўрганилган. Ҳомила-йўлдош қон айланиши бузилган аёлларнинг клиник-анамнестик маълумотлари ва репродуктив соғлиғи кўрсаткичлари таҳлил қилинган. Таҳлил қилинган

маълумотлар орасида йўлдош етишмовчилиги эга бўлган 300 нафар ҳомиладор аёл клиник-анамнестик (артериал босимнинг ошиши, камқонлик, сийдикда оксил мавжудлиги) ва инструментал-диагностик (доплерометрия) маълумотлар асосида йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) ташхиси қўйилган.

Йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) бўлган бемор аёлларда акушерлик анамнези ва янги туғилган чақалоқлар ҳолатини комплекс ўрганиш ушбу патологиянинг ривожланиш қонуниятлари ва эҳтимолий асоратларни башорат қилиш учун муҳим аҳамиятга эга. ЙЕнинг кўп омилли табиати инobatга олинган ҳолда, асосий эътибор ҳомиладорликнинг кечиши, ҳамроҳ касалликлар ва ҳомила ҳолатини таҳлил қилишга қаратилган. Бу эса аниқланган бузилишлардан келиб чиққан ҳолда беморларни бошқаришнинг энг мақбул тактикасини белгилаш имконини берган.

Худуддаги ретроспектив маълумотлар таҳлили давомида йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) ҳолатлари сонининг босқичма-босқич ортиб бораётгани аниқланган. 2018-йилда ЙЕ ҳолатлари частотаси 0,66% (4961 та туғруқдан 33 таси) ни ташкил этган бўлса, 2022-йилга келиб бу кўрсаткич 1,41% (6013 та туғруқдан 85 таси) гача ўсган. Бу ҳолат хавф омилларини чуқурроқ таҳлил қилиш заруратини келтириб чиқарган. Тадқиқотнинг проспектив босқичи гестация муддати 28–38 ҳафта бўлган 93 нафар ҳомиладор аёлни қамраб олган. Улар ЙЕнинг оғирлик даражасига қараб учта гуруҳга бўлинган: 1-гурӯҳ (n=38) – Iа-босқич, 2-гурӯҳ (n=32) – Iб-босқич, 3-гурӯҳ (n=24) – II-босқич. Назорат гуруҳини физиологик ҳомиладорликка эга бўлган 50 нафар аёл ташкил этган.

Йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) оғирлашган сари бемор аёлларнинг ўртача ёши ҳам ошгани кузатилган: 1-гуруҳда – 26,8±3,5 ёш, 2-гуруҳда – 28,4±3,9 ёш, 3-гуруҳда – 30,1±4,2 ёш. Назорат гуруҳидаги аёлларнинг ўртача ёши 26,3±3,2 ёшни ташкил этган, бу эса ёш омилнинг ушбу патология ривожланиши билан боғлиқ эканини тасдиқлайди. Ижтимоий-маиший ва касбий омиллар ҳам ҳомиладорлик кечишига сезиларли таъсир кўрсатган. Юқори жисмоний ва эмоционал юкламалар кўпроқ оғир шаклдаги ЙЕга эга бўлган беморлар орасида (иккинчи ва учинчи гуруҳларда) қайд этилган. Маиший шароитнинг ноқулайлиги 1-гуруҳдаги аёлларнинг 18,4%ида, 2-гуруҳда — 31,3%ида ва 3-гуруҳда — 41,7%ида кузатилган бўлиб, бу ҳолатлар ЙЕ кечишини янада оғирлаштирган.

Зарарли одатлар орасида энг кўп учрайдигани пассив чекиш бўлган: 1-гурӯҳ аёлларининг 12,3%ида, 2-гуруҳда — 18,7% ва 3-гуруҳда — 25,6% ҳолларда пассив чекиш қайд этилган. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич анча паст — 3,1%ни ташкил этди. Энг кенг тарқалган экстрагенитал касалликлар каторидан темир танқислиги камқонлиги (92,1% — 1-гурӯҳ, 96,8% — 2-гурӯҳ, 100% — 3-гурӯҳ), семизлик (гуруҳлар бўйича 10,5% дан 25% гача) ва қалқонсимон без патологиялари (21,1% дан 45,8% гача) ўрин олган.

Йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) ривожланишида жинсий йўл орқали юқадиган инфекциялар (26,3% дан 45,8% гача) ва вирусли инфекциялар (герЙЕс, ЦМВ ва уларнинг қўшилмалари) (36,8% дан 54,2% гача) муҳим роль ўйнаган, бу ҳолат ЙЕ оғирлашган сари юқори частота билан намоён бўлган. Гинекологик анамнез таҳлили кольпит (34,2% дан 62,5% гача), тухумдонлар

яллиғланиши (47,4%–70,8%) ва эндометрит (учинчи гуруҳда 66,7% гача) ҳолатлари кўп учрайдиганини кўрсатди. Беморларнинг шикоятларини ўрганиш натижасида ЙЕ учун хос бўлган энг тез-тез учрайдиган белгилар аниқланган (1-жадвал): қорин пастида оғриқ (1-гуруҳда – 34,2%, 2-гуруҳда – 50%, 3-гуруҳда – 62,5%), бачадон гипертонуси (1-гуруҳда – 39,5%, 2-гуруҳда – 56,3%, 3-гуруҳда – 75%), қонли ажралишлар (15,8% дан 37,5% гача), ҳомиланинг фаоллиги бузилиши (21,1% дан 45,8% гача) ва умумий ҳолатнинг ёмонлашуви (25% дан 55% гача). Шунингдек, кўп ҳолларда бош оғриғи ва бош айланиши ҳам қайд этилган.

1-жадвал

Йўлдош етишмовчилигида беморларнинг шикоятлари частотаси

Шикоятлар (%)	1-гуруҳ	2-гуруҳ	3-гуруҳ
Қоринда оғриқ	34,2	50,0	62,5
Бачадонда гийЕртонус	39,5	56,3	75,0
Қонаралаш ажралма	15,8	25,0	37,5
Ҳомила фаоллигининг бузилиши	21,1	34,4	45,8
Умумий аҳволнинг ёмонлашуви	25,0	40,0	55,0
Бош оғриғи	18,4	30,0	42,0
Бош айланиши	17,1	28,5	38,9
Қовуқ соҳасида оғирлик ҳисси	22,5	37,8	50,3
Юрак-қон томир тизими дисфункцияси аломатлари	10,5	21,9	33,3

Физик текширув натижасида йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) оғирлашган сари қорин айланаси ва бачадон түби баландлигининг пасайиши аниқланган. 1-гуруҳда ўртача қорин айланаси $92,1 \pm 2,7$ см ни, 2-гуруҳда — $89,4 \pm 3,1$ см ни, 3-гуруҳда эса — $85,7 \pm 3,6$ см ни ташкил этган. Бачадон түби баландлиги ҳам пасайган — $30,8 \pm 1,4$ см дан $26,4 \pm 1,7$ см гача. ЙЕнинг оғир шаклларида ҳомиладор аёлларнинг вазни ҳам камроқ бўлган, шунингдек, ҳомиладорлик давомида вазн ортиши миқдори ҳам камайган: 1-гуруҳда — 7,2 кг, 2-гуруҳда — 5,6 кг, 3-гуруҳда — 3,5 кг.

Бачадон бўйни ҳолати (қисқариши) оғир йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) билан бўлган беморларда кўпроқ учраган: 1-гуруҳда 18,4% ҳолатда, 3-гуруҳда эса 47,9% ҳолатда қайд этилган. Ҳомила ҳолати бачадонда ривожланишнинг кечикиши кўрсаткичлари асосида баҳоланган: 1-гуруҳда — 13,2%, 2-гуруҳда — 29,7%, 3-гуруҳда — 52,1%. УТТ параметрлари ЙЕ оғирлашган сари йўлдош қалинлигининг камайиши ва амнион суюқлиги ҳажмининг камайишини тасдиқлаган (2-жадвал). Допплерометрик тадқиқот қон айланишидаги ўзгаришларни намоён этган бўлиб, бачадон артериялари резистентлик индексининг (РИ) 0,62 дан 0,83 гача ва пуфак артериясининг РИ 0,74 дан 0,91 гача ошиб боргани кузатилган — бу ЙЕ оғирлашувини акс эттиради.

Оғир шаклдаги йўлдош етишмовчилиги (ЙЕ) ҳолатларида кесар кесиш орқали туғдириш эҳтиёжи анча юқори бўлган: 1-гурухда — 34,2%, 3-гурухда эса — 71,9% ҳолларда. Апгар шкаласи бўйича ўртача балл ЙЕ оғирлашган сари пасайган: 1-гурухда — $7,8 \pm 0,5$, 2-гурухда — $6,5 \pm 0,6$, 3-гурухда — $4,9 \pm 0,8$.

2-жадвал

ЙЕ бўлган беморларда ультратовуш текшируви натижалари

Гурухлар	Йўлдош қалинлиги (мм)	Амниотик суюқлик индекси (сМ)	Бачадон артерияларида резистентлик индекси (РИ)	Пуфак артериясида резистентлик индекси (РИ)	Нормал КТГ ҳолатлари (%)	Кейинги децелерация ҳолатлари (%)
1-гурух	34,7	12,4	0,62	0,74	84,2	5,1
2-гурух	30,3	9,7	0,71	0,82	46,9	29,2
3-гурух	27,6	7,2	0,83	0,91	27,5	72,5

Учинчи гуруҳда янги туғилган чақалоқларда асоратлар кўпроқ қайд этилган: нафас етишмовчилиги — 45,8%, мушак гипотонияси — 33,3%, сўриш рефлексининг сустлиги — 28,5% ва инфекция асоратлар — 41,7%. Олиб борилган комплекс таҳлил ЙЕнинг ривожланиши ва клиник кечиши билан боғлиқ муҳим қонуниятларни аниқлаш имконини берди. Бу эса ҳомиладорлик натижаларини яхшилашга қаратилган ўз вақтидаги диагностика ва профилактик тадбирларни ишлаб чиқиш зарурлигини янада таъкидлайди.

Диссертациянинг «**Бачадон–йўлдош–ҳомила тизимида қон айланиши бузилган ҳомиладор аёлларда эндотелий дисфункцияси ривожланишида цитокин ҳолати ва ўсиш омиллари параметрларини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида бачадон-йўлдош қон айланиши бузилишлари кузатилган, ҳомиладор аёлларда цитокин профили ва асосий ўсиш омиллари даражаларининг динамикасини комплекс ўрганиш натижалари келтирилган. Бобда эндотелий дисфункцияси шаклланиш механизмларига алоҳида эътибор қаратилган, чунки айнан ушбу ҳолат йўлдош етишмовчилиги патогенезида марказий ўрин эгаллайди. Ушбу бобда яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ , MCP-1) даражалари, ўсиш омиллари (VEGF-A, PlGF, sFlt-1), шунингдек, эндотелий дисфункциясининг маркери сифатида қаралаётган эндокан-1 ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар атрофлича таҳлил қилинган(3-жад.).

Ўрганилган параметрларни таҳлил қилишга ўтаётганда, иммунитетни фаоллаштириш ва йўлдош қон айланишини шакллантиришда муҳим роль ўйнайдиган яллиғланишни кучайтирувчи цитокин — IL-1 β даражасига алоҳида эътибор қаратиш лозим. Тадқиқотда иштирок этган гуруҳлар ўртасидаги IL-1 β даражалари солиштирилганда, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич $163,53 \pm 7,12$ пг/мл ни ташкил этгани аниқланган. Йўлдош етишмовчилигининг Ia-босқичи бўлган ҳомиладорларда IL-1 β концентрацияси $185,6 \pm 8,03$ пг/мл гача ошган бўлиб, бу назорат гуруҳига

нисбатан 1,14 марта юқори ($p < 0,05$). Iб- босқичдаги ЙЕга эга беморларда IL-1 β даражаси $197,4 \pm 8,71$ пг/мл ни ташкил этган — бу назорат гуруҳидан 1,21 марта ($p < 0,05$) ва Ia-гуруҳидан 1,06 марта юқори. Энг юқори IL-1 β концентрацияси II-босқичдаги ЙЕга эга беморларда қайд этилган — $228,6 \pm 9,3$ пг/мл, бу эса назорат гуруҳига нисбатан 40% га юқори ($p < 0,001$).

Кейинги яллиғланиш маркери — IL-6 ни таҳлил қилиш жараёнида ҳам беморлар гуруҳлари орасида аҳамиятли фарқлар аниқланган. Назорат гуруҳида IL-6 концентрацияси $53,35 \pm 2,03$ пг/мл ни ташкил этган.

3-жадвал

Йўлдош етишмовчилигининг турли даражалари билан бўлган ҳомиладор аёлларда яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар даражаси (пг/мл)

Цитокинлар, пг/мл	Назорат гуруҳи n=50	1 -гуруҳ, n=25	2-гуруҳ, n=23	3-гуруҳ, n=17
IL-1 β	$163,53 \pm 7,12$	$185,6 \pm 8,03^*$	$197,4 \pm 8,71^*$	$228,6 \pm 9,3^{***}$
IL-6	$53,35 \pm 2,03$	$69,7 \pm 3,02^*$	$75,8 \pm 3,12^*$	$88,4 \pm 5,1^{***}$
TNF- α	$39,2 \pm 2,6$	$56,4 \pm 2,08^*$	$62,8 \pm 2,36^*$	$72,3 \pm 3,8^{***}$
MCP-1	$123,1 \pm 4,85$	$149,6 \pm 5,3^*$	$156,4 \pm 5,9^*$	$185,3 \pm 7,6^{***}$
IFN γ	$37,8 \pm 1,7$	$53,4 \pm 1,9^*$	$58,3 \pm 1,8^*$	$29,6 \pm 1,3^{***}$

Изоҳ: * — назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирилганда ишончли фарқ ($P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$).

Йўлдош етишмовчилигининг Ia-босқичи бўлган беморларда бу кўрсаткич $69,7 \pm 3,02$ пг/мл гача ошди, яъни назорат гуруҳига нисбатан 31% юқори ($p < 0,05$). Иккинчи гуруҳда (ЙН Iб-босқичи) IL-6 концентрацияси $75,8 \pm 3,12$ пг/мл ни ташкил этган бўлиб, назоратга нисбатан 42% ($p < 0,05$), Ia-гуруҳига нисбатан эса 9% юқори бўлган. Энг юқори IL-6 даражаси учинчи гуруҳда (ЙН II-босқичи) қайд этилган — $88,4 \pm 5,1$ пг/мл, бу эса назорат гуруҳига нисбатан 66% ($p < 0,001$), биринчи ва иккинчи гуруҳларга нисбатан мос равишда 26% ва 17% юқори бўлган.

Кейинги босқичда ҳомиладорлик даврида яллиғланиш фаоллигининг асосий маркерларидан бири бўлган TNF- α даражаси таҳлил қилинган. Йўлдош етишмовчилиги ҳолатида унинг ошиши яллиғланишни кучайтирувчи ва сусайтирувчи механизмлар ўртасидаги мувозанат бузилганидан далолат беради. Назорат гуруҳида TNF- α даражаси $39,2 \pm 2,6$ пг/мл ни ташкил этган. ЙЕнинг Ia-босқичидаги беморларда бу кўрсаткич $56,4 \pm 2,08$ пг/мл гача ошган, яъни назорат гуруҳига нисбатан 44% юқори ($p < 0,05$).

Иккинчи гуруҳда (ЙЕ Iб-босқичи) TNF- α даражаси $62,8 \pm 2,36$ пг/мл ни ташкил этган, бу эса назорат кўрсаткичларидан 1,6 марта ва биринчи гуруҳ кўрсаткичларидан 11% юқори. Энг юқори ўсиш кўрсаткичи учинчи гуруҳда қайд этилган — $72,3 \pm 3,8$ пг/мл, бу назорат гуруҳига нисбатан 84% юқори, биринчи гуруҳ кўрсаткичларидан 28% ва иккинчи гуруҳдан 15% баланд. MCP-1 даражасини ўрганиш натижалари шу модданинг концентрацияси ЙЕ

оғирлашган сари ортиб бориш тенденциясини кўрсатган. Назорат гуруҳида МСР-1 даражаси $123,1 \pm 4,85$ пг/мл ни ташкил этган. Биринчи гуруҳда бу кўрсаткич $149,6 \pm 5,3$ пг/мл гача ошган (назоратга нисбатан 21,5% юқори, $p < 0,05$). Иккинчи гуруҳда МСР-1 даражаси $156,4 \pm 5,9$ пг/мл ни ташкил этган — бу назорат гуруҳидан 1,27 марта ва биринчи гуруҳдан 4,5% юқори. Энг юқори кўрсаткич учинчи гуруҳда кузатилган — $185,3 \pm 7,6$ пг/мл, бу эса назорат гуруҳига нисбатан 50,5% юқори.

4-жадвал

ЙЕ турли даражалари бўлган ҳомиладор аёлларда ўсиш омиллари даражаси (пг/мл)

Цитокинлар, пг/мл	Назорат.гр. n=50	1-гуруҳ, n=25	2-гуруҳ, n=23	3-гуруҳ, n=17
VEGF A	$176,3 \pm 1,9$	$154,8 \pm 6,12^*$	$141,7 \pm 11,3^*$	$125,9 \pm 9,5^{***}$
PLGF	$435,8 \pm 13,1$	$386,2 \pm 9,4^*$	$348,4 \pm 8,5^*$	$319,2 \pm 8,2^{***}$
sFlt-1	$1892,3 \pm 58,6$	$2218,9 \pm 53,1^*$	$2673,4 \pm 57,2^*$	$3158,6 \pm 61,3^{***}$
Эндокан-1	$0,7 \pm 0,03$	$15,7 \pm 1,2^*$	$22,8 \pm 1,4^{**}$	$27,2 \pm 1,9^{***}$

Изоҳ: * — назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирилганда ишончли фарқ ($P < 0,05$), ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$).

Ҳужайравий иммунитетни фаоллаштириш ва вирусларга қарши ҳимояда асосий роль ўйнайдиган цитокин — IFN γ даражасини ўрганиш натижасида турли йўналишдаги ўзгаришлар аниқланган. Назорат гуруҳида IFN γ концентрацияси $37,8 \pm 1,7$ пг/мл ни ташкил этган. Биринчи гуруҳда ушбу кўрсаткич $53,4 \pm 1,9$ пг/мл гача ошган (назоратга нисбатан 41% юқори, $p < 0,05$), иккинчи гуруҳда — $58,3 \pm 1,8$ пг/мл (назорат гуруҳидан 1,54 марта ва биринчи гуруҳдан 9% юқори). Аксинча, учинчи гуруҳда IFN γ концентрациясининг пасайиши кузатилган — $29,6 \pm 1,3$ пг/мл, бу эса назорат кўрсаткичларидан 27% кам ($p < 0,001$).

Асосий ўсиш омиллари (VEGF-A, PlGF, sFlt-1 ва эндокан-1) даражасини таҳлил қилиш натижасида йўлдош етишмовчилигининг турли босқичларида юзага келадиган томир патологияларини тавсифловчи аниқ қонуниятлар аниқланди (4-жадвал). VEGF-A ва PlGF даражалари ЙЕ оғирлашган сари босқичма-босқич камайгани кузатилди, бу эса ангиогенез (яъни янги қон томирлар ҳосил бўлиши) жараёнларининг сусайишини тасдиқлайди. VEGF-A концентрацияси назорат гуруҳида $176,3 \pm 1,9$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, ЙЕ II-босқичи бўлган учинчи гуруҳда $125,9 \pm 9,5$ пг/мл гача пасайган. PlGF даражаси эса назоратда $435,8 \pm 13,1$ пг/мл ни ташкил этган бўлиб, ЙЕ II- босқичи билан бўлган беморларда $319,2 \pm 8,2$ пг/мл гача тушган.

Аксинча, антиангиоген омил — sFlt-1 концентрацияси босқичма-босқич ошиб борган: назорат гуруҳида $1892,3 \pm 58,6$ пг/мл бўлган бўлса, учинчи гуруҳда $3158,6 \pm 61,3$ пг/мл гача кўтарилган. Бу ҳолат йўлдошр ЙЕрфузиянинг жиддий равишда ёмонлашганини акс эттиради. Эндотелий дисфункциясининг янги маркери сифатида эндокан-1 алоҳида аҳамият касб этади. Унинг даражаси ЙЕ оғирлашган сари кескин ошган: назорат гуруҳида $0,7 \pm 0,03$ нг/мл бўлган бўлса, энг оғир шаклдаги ЙЕга эга беморларда $27,2 \pm 1,9$ нг/мл гача

кўтарилган (яъни 38,9 марта ўсиш кузатилган). Бу эса ушбу маркернинг эндотелий шикастланиши ва яллиғланиш жараёнларига юқори сезувчанлигини тасдиқлайди.

Шу тариқа, олинган натижалар цитокинлар ва ўсиш омилларини ўрганиш йўлдошр етишмовчилигини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга эканини кўрсатади. Бу эса эндотелий дисфункцияси ривожланиш механизмларини чуқурроқ тушуниш, ушбу патологияни диагностика қилиш ва даволашга доир ёндашувларни аниқлаш имконини беради.

Диссертациянинг «Йўлдош етишмовчилигига эга бўлган ҳомиладор аёлларнинг клиник ҳолати параметрларининг ўрганилган цитокинлар даражалари билан ўзаро боғлиқлиги» деб номланган бешинчи бобида йўлдош етишмовчилигининг клиник кўринишлари билан ўрганилган цитокинлар, ўсиш омиллари ва эндотелий дисфункцияси маркерлари концентрациялари ўртасидаги корреляцион боғлиқликларнинг комплекс таҳлили натижалари келтирилган.

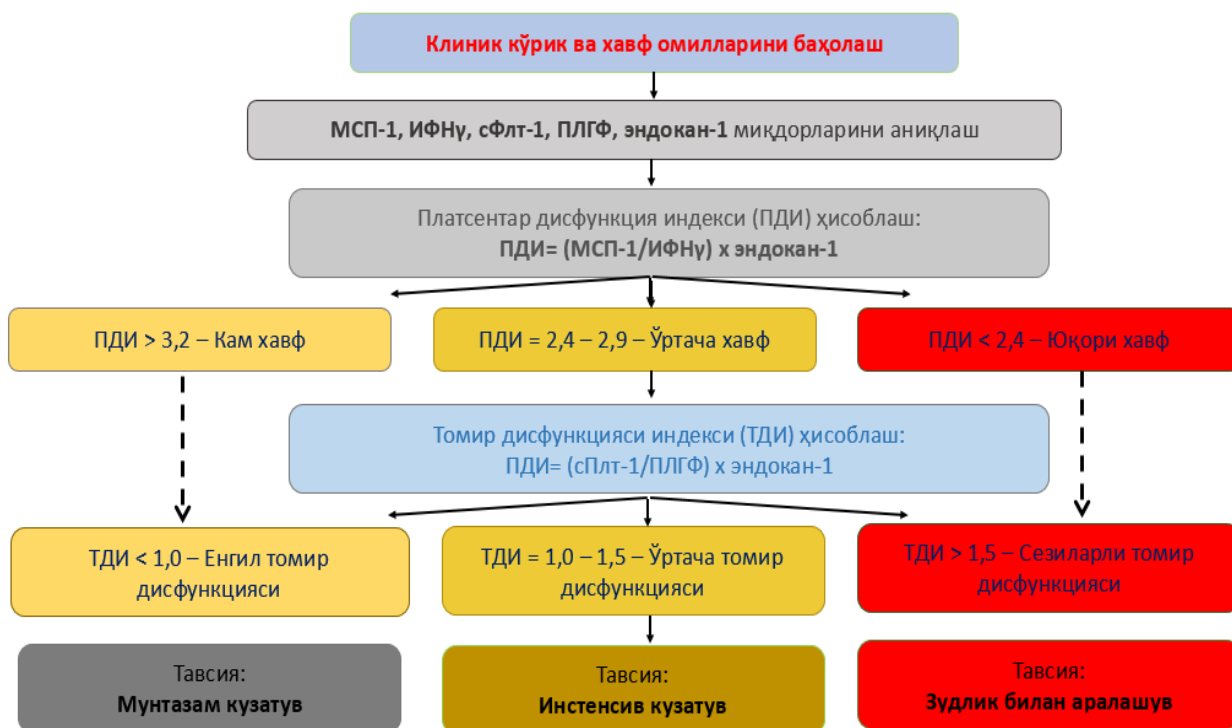
Корреляцион таҳлил — алоҳида параметрлар ўртасидаги боғлиқликнинг мавжудлиги, даражаси ва йўналишини аниқлашга имкон берадиган энг ахборотли статистик усуллардан бири ҳисобланади. Ўз тадқиқотимиз давомида олинган маълумотлар ва илмий адабиётлар таҳлили натижалари асосида корреляцион таҳлил учун энг аҳамиятли иммунологик ва клиник кўрсаткичлар танлаб олинган. Иммунологик маркерлар қаторига қуйидагилар кирди: цитокинлар — VEGF-A, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ , MCP-1; проангиоген омил — PlGF; антиангиоген маркер — sFlt-1 ва эндотелий дисфункцияси маркери — эндокан-1. Клиник кўрсаткичлар сифатида ҳомиладорликни узилиш хавфи, бачадон гипертонуси, қонли ажралишлар мавжудлиги, заиф туғруқ фаолияти, янги туғилган чақалоқнинг вазни ва туғруқдан сўнг 1-дақиқадаги Апгар шкаласи бўйича ҳолати ўрганилган.

Корреляцион таҳлил натижалари ҳар бир гуруҳда турлича сонидagi ўзаро боғлиқликларни аниқлади, бу жараёнда ҳам ўртача ($r=0,3-0,69$), ҳам юқори даражадаги корреляциялар ($r\geq 0,7$), шунингдек, камроқ ифодаланган, лекин ЙЕ патогенезидаги яширин ёки компенсацион механизмлардан далолат берувчи боғлиқликлар ҳам ҳисобга олинган. Йўлдош етишмовчилигининг Ia- босқичи бўлган биринчи гуруҳ беморларида жами 63 та аҳамиятли корреляцион боғлиқлик аниқланган, шулардан 12 таси юқори даражадаги ($r\geq 0,7$) бўлган. Энг яққол боғлиқликлар қуйидагилар ўртасида кузатилган: IL-6 ва IL-1 β ($r=0,63$), IL-6 ва TNF- α ($r=0,66$), шунингдек, IL-6 ва чақалоқнинг Апгар шкаласи бўйича ҳолати ($r=0,66$). Эндокан-1 эса қуйидаги клиник кўрсаткичлар билан аҳамиятли манфий корреляцияни намоён этган: чақалоқнинг вазни ($r=-0,24$), ҳомиладорликни узилиш хавфи ($r=-0,5$) ва бачадон гипертонуси ($r=-0,64$). Бу эса эндокан-1нинг ЙЕдаги томир бузилишлари учун муҳим маркер эканини янада тасдиқлайди.

ЙЕ Ib-босқичи бўлган иккинчи гуруҳда жами 58 та аҳамиятли ўзаро боғлиқлик аниқланган, шулардан 10 таси юқори даражадаги корреляцияга эга эди. Энг муҳим боғлиқликлардан бири — IL-1 β ва TNF- α ўртасидаги

корреляция ($r=0,67$), шунингдек, PlGF ва чақалоқнинг вазни ўртасидаги боғлиқлик ($r=0,65$) бўлган. Ангиоген баланснинг бузилишини кўрсатувчи муҳим манфий корреляциялар sFlt-1 даражаси ва қуйидаги кўрсаткичлар ўртасида кузатилган: PlGF ($r=-0,6$), IL-6 ($r=-0,56$) ва MCP-1 ($r=-0,56$). Эндокан-1 эса ҳомиладорликни узилиш хавфи билан муҳим даражадаги ижобий боғлиқлик ($r=0,57$) ва чақалоқнинг вазни билан манфий корреляция ($r=-0,64$) намоён этган.

ЙЕ энг оғир шакли (II-босқич) бўлган беморларни қамраб олган учинчи гуруҳда жами 57 та аҳамиятли корреляцион боғлиқлик аниқланган, шулардан 11 таси юқори даражада намоён бўлган. Энг яққол боғлиқликлардан бири — IL-1 β ва заиф туғруқ фаолияти ўртасидаги ($r=0,69$), ҳамда PlGF ва бачадон гипертонуси ўртасидаги корреляция ($r=0,66$) бўлган. Шунингдек, IL-1 β билан VEGF-A ($r=-0,62$) ва чақалоқнинг вазни ($r=-0,45$) ўртасидаги манфий боғлиқликлар қизиқарли ҳисобланади — бу ангиогенезнинг сусайиши ва яллиғланиш кучайган ҳолатларда бачадон ичидаги гипоксия оғирлашганини кўрсатади. Эндокан-1 эса чақалоқнинг вазни ($r=-0,42$) ва ҳомиладорликни узилиш хавфи ($r=-0,56$) билан манфий корреляция намоён қилган, бу эса ушбу маркернинг оғир томир дисфункцияси шаклланишидаги ролини янада тасдиқлайди.



1-расм. Йўлдош етишмовчилигининг диагностикаси ва оғирлик даражасини баҳолаш алгоритми: акушерлик тактикасини танлаш учун интеграл индекслар (ИПД ва ИСД)ни ҳисоблаш асосида.

Олиб борилган таҳлиллар асосида ЙЕ оғирлигини комплекс ва объектив баҳолаш имконини берадиган интеграл индексларни ишлаб чиқиш зарурлиги аниқланди. Шу мақсадда ПДИ таклиф этилди: $(MCP-1 / IFN\gamma) \times \text{эндокан-1}$. Бу параметрлар яллиғланиш ва томир фаолияти бузилишидаги боғлиқлик сабаб танланган. ПДИ кўрсаткичлари ЙЕ оғирлашган сари пасайиб борган

(назоратда — 3,25, II-босқичда — 2,16 шартли бирлик). Индекс асосида хавф даражаси баҳоланган: >3,2 — паст, 2,4–2,9 — ўртача, <2,4 — юқори хавф.

Томир тизими ҳолатини баҳолаш учун Томир дисфункция индекси (ТДИ) таклиф этилди: (sFlt-1 / PlGF) × эндокан-1. ТДИ даражаси ЙЕ оғирлашган сари ошиб борган (назоратда — 0,85, II-босқичда — 1,89 шартли бирлик). ТДИ асосида дисфункция даражалари аниқланган: <1,0 — енгил, 1,0–1,5 — ўртача, >1,5 — яққол ифодаланган. Ҳар икки индексда ҳам эндокан-1 асосий маркер бўлиб, эндотелий шикастланиши ва томир бузилишини аниқ акс эттиради. Олинган маълумотлар асосида ЙЕни аниқлаш ва мониторинг қилиш алгоритми ишлаб чиқилди, у клиник кўрик ва MCP-1, IFN γ , sFlt-1, PlGF, эндокан-1 даражаларини баҳоланиши ўз ичига олади (1-расм). ПДИ ва ТДИ асосида беморлар паст, ўртача ва юқори хавф гуруҳларига ажратилади ва ҳар бир гуруҳга мос равишда тавсиялар берилади: паст хавфда — мунтазам кузатув, ўртача хавфда — кенгайтирилган диагностика, юқори хавфда — шошилиш даволаш. Шу тариқа, таклиф этилган комплекс ёндашув ЙЕ оғирлигини аниқ баҳолаш, хавф гуруҳларини ажратиш ва она ҳамда ҳомила учун прогнозни яхшилаш имконини беради. Бу эса олинган натижаларнинг клиник ва амалий аҳамиятини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Сўнгги уч йил ичида ЎзР Сурхондарё вилоятида ҳомиладор аёллар орасида бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши (БЙХҚ) бузилишлари ҳолатлари кўпайиш тенденцияси кузатилмоқда. Бу кўрсаткич 2020-йилда 1,2% бўлган бўлса, 2022-йилда 1,41% гача ошган. Бу ҳолат муаммонинг долзарблигини ҳамда профилактик чора-тадбирларни кучайтириш ва диагностика ёндашувларини такомиллаштириш зарурлигини таъкидлайди.

2. Вилоятда ЙЕ ривожланишининг асосий сабаб-оқибат омиллари куйидагилардан иборат: 30 ёшдан катта ёш (оғир шаклда ЙЕ бўлганларда ўртача ёш — 30,1 ± 4,2 ёш), жисмоний ва эмоционал юкламалар (41,7%), камқонлиги (100%), қалқонсимон без касалликлари (45,8%), шунингдек, жинсий аъзоларнинг яллиғланиш-хавфли касалликлари — кольпит (62,5%), кўшимча безлар яллиғланиши (70,8%) ва эндометрит (66,7%).

3. ЙЕ оғирлиги билан корреляция қилувчи асосий клиник симптомлар куйидагилар: бачадон гипертонуси (75%), қоринда оғриқ (62,5%), қонли ажралишлар (37,5%), ҳомиланинг ҳаракат фаоллигининг камайиши (45,8%) ва умумий ҳолат ёмонлашуви (55%). Бу эса ўз вақтида клиник кўрик ва ҳомиладорликни олиб боришда индивидуал ёндашув зарурлигини кўрсатади.

4. ЙЕ бўлган ҳомиладор аёлларда қон зардободаги ўсиш омиллари ва цитокинлар даражаларида сезиларли ўзгаришлар кузатилган. Томир тизими ҳолатининг бузилиши VEGF-A даражасининг 29% га ва PlGF даражасининг 27% га пасайиши, sFlt-1 даражасининг эса 1,67 мартага ошиб кетиши кузатилган. Бундан ташқари, яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар — IL-6, IL-18, IP-10 миқдори 1,4–1,66 мартага ошиб, яллиғланишга қарши IL-4 даражаси пасайгани иммунологик мувозанатнинг бузилишини ва ЙЕ оғирлашувини акс эттиради.

5. Эндокан-1 — йўлдош етишмовчилигида эндотелий дисфункциясининг юқори ахборот берадиган биомаркери ҳисобланади. Унинг даражаси бемор ҳолати оғирлашган сари кескин ортиб боради (назорат гуруҳида 0,7 нг/мл дан оғир ЙЕда 27,2 нг/мл гача), бу эса ушбу кўрсаткични ҳолат оғирлигини баҳолаш ва ҳомиладорлик асоратлари хавфини прогноз қилиш учун самарали диагностик ва прогностик мезон сифатида қўллаш имконини беради.

6. Ишлаб чиқилган интеграл индекслар — йўлдош дисфункция индекси (ПДИ) ва томир дисфункция индекси (ТДИ), шунингдек, бачадон–йўлдош қон айланиши бузилган беморларни аниқлаш ва мониторинг қилиш бўйича таклиф этилган алгоритм ЙЕ оғирлигини ўз вақтида аниқлаш, перинатал натижаларни самарали прогноз қилиш ва клиник ҳолатга мос равишда акушерлик тактикасига индивидуал ёндашиш имконини беради. Бу эса тиббий ёрдам сифати яхшиланиши ва ҳомиладорлик ҳамда туғруқ асоратлари частотасини камайтиришга хизмат қилади.

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

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ЖУРАЕВА ДИЛДОРА МУХИТДИН КИЗИ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НАРУШЕНИИ
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА И
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЕГО РЕШЕНИЮ**

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

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2023.4.PhD/Tib4168.

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные руководители:

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
доктор биологических наук, профессор

Ешимбетова Гульсара Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека. (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за ____). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871)207-08-30).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

Т.У.Арипова

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

У.П.Набиева

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

А.А. Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире остается актуальной проблема акушерства нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК). Согласно мнению специалистов, «... диагностируется преимущественно во 2-3 триместре у 4% беременных. Маточно-плацентарное кровообращение, имеет решающее значение для благоприятного течения беременности. Патологии гемодинамики МППС до 16 недель часто приводят к самопроизвольным выкидышам.»¹. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...распространенность преэклампсии в США составляет до 23,6%, в странах Европы - до 28,9%, в разных регионах России от 12 до 33%, в Узбекистане составляет- 16–28%...»². По данным Национального Комитета Статистики Республики Узбекистан, смертность матерей от нарушения МППК составляет 19,3%³.

Плацента является главным связующим звеном между матерью и плодом, образуя вместе с маткой дополнительное коммуникативное звено (раскрыть) ФСМПП. Физиологическое развитие беременности возможно при четком функционировании сосудистой системы плаценты, в формировании которой участвуют, наряду с различными внутриклеточными компонентами, ангиогенные факторы роста. Нарушение экспрессии ангиогенных факторов (эпидермального фактора роста, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста-А, фактора роста плаценты) представляет собой универсальный патогенетический процесс в формировании основных патологических состояний беременности. Следовательно, ангиогенез – комплексный процесс, который при акушерских осложнениях, в том числе при плацентарной дисфункции, сопровождается существенными нарушениями. Немаловажное значение для физиологического течения беременности имеет еще одна группа полипептидных медиаторов – цитокины, среди которых выделяют про- и противовоспалительные регуляторы клеточного и гуморального иммунитета. Цитокины активно участвуют в формировании иммунного ответа матери и осуществляют связь между основными системами организма (нервной, иммунной, эндокринной).

В нашей республике проведен ряд реформ и научных исследований, направленных на организацию системы здравоохранения на основе передовых мировых стандартов, оказание качественных медицинских услуг населению, а также раннюю диагностику акушерско-гинекологических заболеваний, возникающих среди населения, прогнозирование их течения и выявление факторов риска. В связи с этим, в рамках реализации мероприятий по реформированию системы здравоохранения в республике уделяется особое внимание на «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи женщинам и детям, внедрения современных программ

¹ <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/rates-of-long-covid-in-the-u-s-have-declined-since-june-of-2022/>

² Доклад Всемирной организации здравоохранения за 2019 г..

³ Национальный комитет по конфиденциальным исследованиям материнской смертности, 2017 г.

скрининга, создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем «Мать и дитя...»⁴. Для повышения эффективности медико-социальной помощи беременным, осложненным преэклампсией, при реализации поставленных задач, важно снизить уровень инвалидности, улучшить качество жизни женщин, усовершенствовать методы использования современных технологий при оказании качественных медицинских услуг.

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

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан – V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Плацентарная недостаточность является серьезной проблемой во всем мире, как для матерей, так и для развивающихся внутриутробно плодов. Задержка роста плода (ЗРП) – частое осложнение беременности, данное состояние встречается в 5-10% беременностей и является второй по распространенности причиной перинатальной смертности (Дубровина С.О., 2020). ЗРП по-прежнему остается основной причиной предотвратимого мертворождения и неблагоприятных исходов развития плода, и, кроме того, тесно связана с такими акушерскими осложнениями, как ятрогенные преждевременные роды и преэклампсия. Этиологические причины возникновения ЗРП могут быть разделены на материнские, связанные с плодом и с маточно-плацентарной сосудистой недостаточностью. Нередко этиологические факторы «накладываются» друг на друга (Тапильская И.Н., Кузнецова И.В., 2019). Основным этиологическим фактором асимметричной ЗРП является плацентарная недостаточность [1]. Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и приводящий к нарушениям компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функциональную полноценность органа. ПН представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется комплексом нарушений транспортной, трофической,

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного (Зефирова Т.П., Железова М.Е., 2018). Исходом ПН для плода являются СЗРП, внутриутробная гипоксия или гибель плода. По данным ВОЗ, число новорожденных с задержкой роста колеблется от 6,5% в развитых странах Европы до 31,1%. В ходе анализа общепринятых функциональных тестов было выявлено, что они высоко информативны только при тяжелых формах ПН и СЗРП (Elmi G., Di Pasquale G., Pesavento R., 2017).

Диагностика ПН при анализе данных ультразвуковой био- и плацентометрии составляет 55%; кардиотокографии и доплерометрии сосудов системы «мать–плацента–плод» – 42,9%. При выраженной патологии информативность этих тестов повышается до 87 и 83,3% соответственно. Один из ведущих патогенетических механизмов развития ПН – нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, сопровождающиеся повышением вязкости крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции и сосудистого тонуса, недостаточностью артериального кровообращения. В последние годы рядом ученых ведущая роль отводится сосудистым факторам, влияющим на развитие плаценты, дисбаланс которых приводит к развитию плацентарной недостаточности. Особое значение для развития сосудистой сети плаценты и ее нормального функционирования имеют сосудистые факторы, стимулирующие пролиферацию эндотелиальных клеток и увеличивающие их жизнеспособность. К ним относятся: эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста фибробластов (bFGF). На поздних стадиях ангиогенеза макрофаги, фибробласты и гладкомышечные клетки секретируют антиангиогенные факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, не снижая их жизнеспособности.

Связь работы с государственными программами или НИР. Тема “Роль иммунной системы в формировании эндотелиальной дисфункции при нарушении маточно- плацентарно- плодового кровообращения” входит в план НИР Института иммунологии и геномики человека АН РУз и утверждена на Учёном совете; протокол № 5 от 25.01. 2023.

Цель исследования: изучить роль иммунологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при нарушении МППК для обоснования возможности и целесообразности дифференцированного подхода к выбору адекватной акушерской тактики.

Задачи исследований:

оценить клинико-лабораторные данные беременных женщин с плацентарной дисфункцией, проживающих в Сурхандарьинском вилояте. Изучить причинно-следственные факторы развития НМППК у беременных женщин;

определить сывороточный уровень ростовых факторов (TGF β , VEGF, PlGF, sFlt-1), про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-18, IP-10, IL-

4) у беременных женщин с плацентарной дисфункцией в зависимости от степени тяжести;

определить прогностическую и диагностическую значимость иммунологических методов оценки состояния плацентарной дисфункции в зависимости от степени тяжести для выработки акушерской тактики;

разработать алгоритм прогноза и ведения женщин с нарушением маточно-плацентарно-плодового кровообращения, на основании полученных результатов.

Объектом исследования явились 93 беременных женщин с ПД различной степени и 50 беременных женщин с физиологическим течением, составившие контрольную группу. Срок гестации обследованных женщин 28-38 недель.

Предметом исследования была венозная кровь для проведения иммунологических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались анамнестические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведено комплексное обследование беременных женщин с плацентарной дисфункцией, проживающих в Сурхандарьинской области, и установлено, что наиболее часто встречается степень 1a (39,78%), затем 1b (34,4%) и II степень (25,8%);

впервые проведён всесторонний анализ клинико-анамнестических и акушерских особенностей женщин с разными стадиями плацентарной недостаточности, доказаны основные факторы риска её развития (возрастные особенности, недостаточное питание, соматические заболевания);

впервые показаны характерные изменения уровня ростовых факторов (VEGF-A, PLGF, sFlt-1, TGF β), провоспалительных (IL-6, IL-18, IP-10) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с плацентарной недостаточностью в зависимости от её степени тяжести;

впервые обоснованы интегральные индексы (индекс плацентарной дисфункции – ИПД и индекс сосудистой дисфункции – ИСД), основанные на иммунологических параметрах, для комплексной оценки тяжести плацентарной недостаточности.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

доказана необходимость регулярного мониторинга и профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление и коррекцию плацентарной дисфункции среди беременных женщин Сурхандарьинской области;

установлено, что выявленные факторы риска развития плацентарной недостаточности могут служить основой для разработки профилактических и терапевтических мероприятий;

подтверждена возможность использования определённых цитокинов и ростовых факторов в качестве маркеров тяжести плацентарной дисфункции, что позволяет оптимизировать акушерскую тактику;

обоснована практическая ценность использования предложенных интегральных индексов (ИПД и ИСД) и алгоритма диагностики и мониторинга беременных женщин для эффективного прогнозирования и снижения риска акушерских осложнений.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследований, адекватностью количества пациентов, основанным на клинических, иммунологических, инструментальных и статистических методах исследования, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что изучение иммунологических механизмов и особенностей иммунопатогенеза, возникающих при развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин создает основу для углубленного изучения в будущем данной проблемы в республике. Установление роли иммунологических факторов риска, в числе которых баланс особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов, при нарушениях фетоплацентарных факторов, выявляет новые аспекты патогенеза данной акушерской патологии.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что полученные данные расширяют знания о механизмах развития акушерской патологии при нарушениях фетоплацентарной системы на основе рассмотренных иммунологических маркеров. Впервые разработан алгоритм диагностики и прогнозирования степени тяжести течения акушерских осложнений при развитии фето-плацентарной недостаточности.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при выявлении плацентарной недостаточности у беременных женщин:

первая научная новизна: проведено комплексное обследование беременных женщин с плацентарной дисфункцией, проживающих в Сурхандарьинской области, и установлено, что наиболее часто встречается степень 1a (39,78%), затем 1b (34,4%) и II степень (25,8%), включены в содержание методической рекомендации «Определение критериев уровня ростовых факторов при плацентарной дисфункции», утверждённой утверждённых Координационным советом Института иммунологии и геномики человека (протокол №PhD3u-t/009 от 6 марта 2024 года), данное положение внедрено в практическую деятельность Сурхандарьинского филиала РСНПЦЗМиР приказом №20 от 14 января 2025 года и Родильного комплекса №3 города Ташкента приказом №81 от 4 апреля 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №17/22 от 7 мая 2025 года); *социальная эффективность:*

выявление экстрагенитальных заболеваний в анамнезе до беременности и определение маркеров плацентарной дисфункции с помощью доплерографии способствует снижению риска внутриутробной гибели плода и перинатальной смертности; *экономическая эффективность*: своевременное выявление женщин из данной группы и проведение лечебно-профилактических мероприятий позволяет сэкономить в среднем 604000 сумов на одного пациента; *заключение*: доказана необходимость регулярного мониторинга и профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление и коррекцию плацентарной дисфункции среди беременных женщин Сурхандарьинской области;

вторая научная новизна: проведён всесторонний анализ клинико-анамнестических и акушерских особенностей женщин с разными стадиями плацентарной недостаточности, доказаны основные факторы риска её развития (возрастные особенности, недостаточное питание, соматические заболевания), включены в содержание методической рекомендации «Определение критериев уровня ростовых факторов при плацентарной дисфункции», утверждённой утверждённых Координационным советом Института иммунологии и геномики человека (протокол №PhD3u-t/009 от 6 марта 2024 года), данное положение внедрено в практическую деятельность Сурхандарьинского филиала РСНПЦЗМиР приказом №20 от 14 января 2025 года и Родильного комплекса №3 города Ташкента приказом №81 от 4 апреля 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №17/22 от 7 мая 2025 года); *социальная эффективность*: выявление экстрагенитальных заболеваний в анамнезе до беременности и определение маркеров плацентарной дисфункции с помощью доплерографии способствует снижению риска внутриутробной гибели плода и перинатальной смертности; *экономическая эффективность*: своевременное выявление женщин из данной группы и проведение лечебно-профилактических мероприятий позволяет сэкономить в среднем 604000 сумов на одного пациента; *заключение*: установлено, что выявленные факторы риска развития плацентарной недостаточности могут служить основой для разработки профилактических и терапевтических мероприятий;

третья научная новизна: показаны характерные изменения уровня ростовых факторов (VEGF-A, PLGF, sFlt-1, TGF β), провоспалительных (IL-6, IL-18, IP-10) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с плацентарной недостаточностью в зависимости от её степени тяжести, включены в содержание методической рекомендации «Определение критериев уровня ростовых факторов при плацентарной дисфункции», утверждённой утверждённых Координационным советом Института иммунологии и геномики человека (протокол №PhD3u-t/009 от 6 марта 2024 года), данное положение внедрено в практическую деятельность Сурхандарьинского филиала РСНПЦЗМиР приказом №20 от 14 января 2025 года и Родильного комплекса №3 города Ташкента приказом №81 от 4 апреля 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №17/22 от 7 мая 2025 года); *социальная*

эффективность: выявление экстрагенитальных заболеваний в анамнезе до беременности и определение маркеров плацентарной дисфункции с помощью доплерографии способствует снижению риска внутриутробной гибели плода и перинатальной смертности; *экономическая эффективность*: своевременное выявление женщин из данной группы и проведение лечебно-профилактических мероприятий позволяет сэкономить в среднем 604000 сумов на одного пациента; *заключение*: подтверждена возможность использования определённых цитокинов и ростовых факторов в качестве маркеров тяжести плацентарной дисфункции, что позволяет оптимизировать акушерскую тактику;

четвёртая научная новизна: обоснованы интегральные индексы (индекс плацентарной дисфункции – ИПД и индекс сосудистой дисфункции – ИСД), основанные на иммунологических параметрах, для комплексной оценки тяжести плацентарной недостаточности, включены в содержание методической рекомендации «Определение критериев уровня ростовых факторов при плацентарной дисфункции», утверждённой Координационным советом Института иммунологии и геномики человека (протокол №PhD3u-t/009 от 6 марта 2024 года), данное положение внедрено в практическую деятельность Сурхандарьинского филиала РСНПЦЗМиР приказом №20 от 14 января 2025 года и Родильного комплекса №3 города Ташкента приказом №81 от 4 апреля 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №17/22 от 7 мая 2025 года); *социальная эффективность*: выявление экстрагенитальных заболеваний в анамнезе до беременности и определение маркеров плацентарной дисфункции с помощью доплерографии способствует снижению риска внутриутробной гибели плода и перинатальной смертности; *экономическая эффективность*: своевременное выявление женщин из данной группы и проведение лечебно-профилактических мероприятий позволяет сэкономить в среднем 604000 сумов на одного пациента; *заключение*: обоснована практическая ценность использования предложенных интегральных индексов (ИПД и ИСД) и алгоритма диагностики и мониторинга беременных женщин для эффективного прогнозирования и снижения риска акушерских осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены на 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе 2 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций и 1 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные аспекты значимости оценки плацентарной дисфункции как базовой патологии осложнений и исходов гестационного периода»** представлен обзор литературы, где проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования отечественных и зарубежных авторов, посвященных роли плацентарной дисфункции у беременных женщин. Показаны этиологические факторы развития плацентарной дисфункции, раскрыты клинико-диагностические аспекты данной патологии беременных, а также показана роль иммунологических факторов в развитии плацентарной дисфункции и обсуждены современные подходы к решению проблемы данной патологии беременности.

Во второй главе **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования»** диссертации дана общая характеристика клинического материала и методов исследования.

Проспективный анализ проводили у 93 беременных женщин в сроках 28-38 недель гестации. Из них в стадии Iа было 37 женщин (39,78%), Iб стадия – у 32 беременных женщин (34,4%) и II стадия была у 24 женщин (25,8%). Контрольную группу составили 50 женщин с физиологически протекающей беременностью. Все женщины были сопоставимы по возрасту и сроку беременности. Средний возраст беременных женщин составил $26,8 \pm 2,6$ лет.

Критерием включения в основную группу было наличие нарушения по доплерометрии кривой скорости кровотока (КСК).

К критериям исключения было наличие сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С, тяжелой экстрагенитальной патологии.

Исследование иммунологических показателей было проведено в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор, академик АН РУз Арипова Т.У.). Определение уровней сывороточных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ), факторов роста (VEGF A, TGF β , PLGF, sflt-1) и уровень эндотелина-1 осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием тест-систем ООО «Вектор Бест» (РФ) по прилагаемой инструкции.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения

выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (p).

В третьей главе **«Клинико-анамнестическая характеристика беременных женщин с плацентарной недостаточностью»** диссертации дана характеристика беременных женщин с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Для решения поставленных задач было проведено изучение медицинской документации 25263 беременных в сроках 28 – 38 недель гестации с акушерской патологией. Были проанализированы клинико-анамнестические данные и показатели репродуктивного здоровья женщин с нарушением плодово-плацентарного кровотока (НМППК). Было выявлено, что из числа проанализированных данных беременных женщин с плацентарной недостаточностью 300 женщинам на основании клинико-анамнестических (повышение артериального давления, анемия, белок в моче) и инструментально-диагностических данных (доплерометрия) был поставлен диагноз плацентарная недостаточность (ПН).

Комплексное изучение акушерского анамнеза и состояния новорождённых у пациенток с плацентарной недостаточностью (ПН) имеет ключевое значение для понимания закономерностей развития данной патологии и прогноза возможных осложнений. С учётом многофакторной природы ПН особое внимание было уделено анализу течения беременности, сопутствующих заболеваний и состояния плода, что позволило определить оптимальную тактику ведения пациенток в зависимости от выявленных нарушений.

При анализе ретроспективных данных в регионе выявлено постепенное увеличение частоты случаев ПН. В 2018 году частота составила 0,66% (33 из 4961 родов), а к 2022 году достигла 1,41% (85 из 6013 родов), что послужило поводом для углублённого анализа факторов риска.

Перспективный этап исследования охватил 94 беременных женщин со сроками гестации 28–38 недель, которые были разделены на три группы по тяжести ПН: 1-я группа (n=38) – 1а стадия, 2-я группа (n=32) – 1b стадия, 3-я группа (n=24) – II стадия. Контроль составили 50 женщин с физиологической беременностью.

Средний возраст пациенток увеличивался с прогрессированием тяжести ПН: в 1-й группе – $26,8 \pm 3,5$ лет, во 2-й – $28,4 \pm 3,9$ лет, в 3-й – $30,1 \pm 4,2$ лет. Контрольная группа имела средний возраст $26,3 \pm 3,2$ лет, что подтверждает связь возраста с развитием данной патологии.

Социально-бытовые и профессиональные факторы значимо влияли на течение беременности. Высокие физические и эмоциональные нагрузки чаще регистрировались среди пациенток с более тяжёлыми формами ПН (во второй и третьей группах). У 18,4% женщин первой группы, 31,3% второй и 41,7% третьей группы отмечались неблагоприятные бытовые условия, которые усугубляли течение ПН.

Среди вредных привычек отмечалось частое пассивное курение: у 12,3% женщин первой группы, у 18,7% второй и 25,6% третьей групп, в то время как в контрольной группе показатель был ниже – 3,1%.

Наиболее распространёнными экстрагенитальными заболеваниями были железодефицитная анемия (92,1% – 1-я группа, 96,8% – 2-я группа, 100% – 3-я группа), ожирение (от 10,5% до 25% по группам) и патология щитовидной железы (от 21,1% до 45,8%).

Значительную роль в развитии ПН играли инфекции, передающиеся половым путём (от 26,3% до 45,8%), и вирусные инфекции (герпес, ЦМВ и сочетания) с ростом частоты от 36,8% до 54,2% по мере утяжеления состояния.

Анализ гинекологического анамнеза показал частое наличие кольпита (от 34,2% до 62,5%), воспалительных заболеваний придатков (47,4%–70,8%) и эндометрита (до 66,7% в третьей группе).

Изучение жалоб пациенток выявило наиболее частые проявления ПН (табл.1): боли внизу живота (34,2% – 1-я группа, 50% – 2-я, 62,5% – 3-я), гипертонус матки (39,5% – 1-я, 56,3% – 2-я, 75% – 3-я), кровянистые выделения (от 15,8% до 37,5%), нарушение активности плода (от 21,1% до 45,8%) и ухудшение самочувствия (от 25% до 55%). Также часто отмечались головная боль и головокружение.

Таблица 1
Частота жалоб пациентов с плацентарной недостаточности.

Жалобы (%)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Боль в животе	34,2	50,0	62,5
Гипертонус матки	39,5	56,3	75,0
Кровянистые выделения	15,8	25,0	37,5
Нарушение активности плода	21,1	34,4	45,8
Общее ухудшение самочувствия	25,0	40,0	55,0
Головная боль	18,4	30,0	42,0
Головокружение	17,1	28,5	38,9
Чувство тяжести внизу живота	22,5	37,8	50,3
Симптомы сердечно-сосудистой дисфункции	10,5	21,9	33,3

Физикальный осмотр выявил уменьшение окружности живота и высоты стояния дна матки по мере утяжеления ПН. Средняя окружность живота в первой группе составила $92,1 \pm 2,7$ см, во второй – $89,4 \pm 3,1$ см, в третьей – $85,7 \pm 3,6$ см. Высота стояния дна матки также снижалась (от $30,8 \pm 1,4$ см до $26,4 \pm 1,7$ см).

Вес беременных был ниже при более тяжёлых формах ПН, также отмечалось уменьшение прибавки массы тела в динамике беременности (7,2 кг – 1-я группа, 5,6 кг – 2-я, 3,5 кг – 3-я группа).

Состояние шейки матки (укорочение) чаще фиксировалось у пациенток с тяжёлой ПН: от 18,4% в первой группе до 47,9% в третьей.

Состояние плода оценивалось по показателям задержки внутриутробного развития: 13,2% (1-я группа), 29,7% (2-я группа), 52,1% (3-я группа). Параметры ультразвука подтверждали снижение толщины плаценты и объёма околоплодных вод с утяжелением ПН (табл.2).

Допплерометрическое исследование кровотока демонстрировало прогрессирующие изменения индекса резистентности маточных артерий (от 0,62 до 0,83) и пуповинной артерии (от 0,74 до 0,91) с нарастанием тяжести ПН.

Родоразрешение путём кесарева сечения требовалось чаще при тяжёлых формах ПН (от 34,2% – 1-я группа, до 71,9% – 3-я группа). Средний балл по Апгар снижался с прогрессированием тяжести: $7,8 \pm 0,5$ (первая группа), $6,5 \pm 0,6$ (вторая), $4,9 \pm 0,8$ (третья группа).

В третьей группе отмечались частые осложнения у новорождённых: дыхательная недостаточность (45,8%), гипотония мышц (33,3%), слабый сосательный рефлекс (28,5%) и инфекционные осложнения (41,7%).

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования у пациенток с ПН

Группы	Толщина плаценты (мм)	Индекс амниотической жидкости (см)	ИР в маточных артериях	ИР в пуповинной артерии	% нормального КТГ	% поздних децелераций
1-я группа	34,7	12,4	0,62	0,74	84,2	5,1
2-я группа	30,3	9,7	0,71	0,82	46,9	29,2
3-я группа	27,6	7,2	0,83	0,91	27,5	72,5

Проведённый комплексный анализ позволил выявить значимые закономерности в развитии и клиническом течении ПН, что подчёркивает

необходимость своевременной диагностики и разработки профилактических мероприятий, направленных на улучшение исходов беременности.

В четвёртой главе «**Оценка параметров цитокинового статуса и факторов роста при развитии эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока**» диссертации представлены результаты комплексного изучения динамики цитокинового профиля и уровней ключевых ростовых факторов у беременных с нарушениями маточно-плацентарного кровотока. Особое внимание было уделено механизмам формирования эндотелиальной дисфункции, так как именно она занимает центральное место в патогенезе плацентарной недостаточности. В главе подробно проанализированы взаимосвязи между уровнями провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ , MCP-1) (табл.3), факторами роста (VEGF-A, PLGF, sFlt-1), а также новым перспективным маркером эндотелиальной дисфункции — эндоканом-1.

Переходя непосредственно к анализу изученных параметров, следует остановиться на уровне провоспалительного цитокина IL-1 β , играющего важную роль в активации врождённого иммунитета и формировании плацентарного кровообращения. Сравнение уровней IL-1 β в исследуемых группах показало, что в контрольной группе его концентрация составила $163,53 \pm 7,12$ пг/мл. В группе беременных с плацентарной недостаточностью 1а стадии данный показатель возрос до $185,6 \pm 8,03$ пг/мл, что в 1,14 раза превышает контрольные значения ($p < 0,05$). У пациенток с ПН 1б стадии уровень IL-1 β составил $197,4 \pm 8,71$ пг/мл, что выше контрольной группы в 1,21 раза ($p < 0,05$) и превосходит значения группы с ПН 1а стадии в 1,06 раза. Максимальные концентрации IL-1 β были зарегистрированы в группе пациенток с ПН II стадии — $228,6 \pm 9,3$ пг/мл, что на 40% выше по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

При анализе следующего воспалительного маркера, IL-6, также были выявлены значимые различия между группами пациенток. Концентрация IL-6 в контрольной группе составила $53,35 \pm 2,03$ пг/мл. В группе пациенток с ПН 1а стадии данный показатель вырос до $69,7 \pm 3,02$ пг/мл, превышая контрольные значения на 31% ($p < 0,05$). Во второй группе концентрация IL-6 составила $75,8 \pm 3,12$ пг/мл, что на 42% выше контроля ($p < 0,05$) и на 9% выше уровня в группе с ПН 1а. Самый высокий уровень IL-6 отмечен в третьей группе (ПН II стадии), достигнув $88,4 \pm 5,1$ пг/мл, что выше контрольных значений на 66% ($p < 0,001$) и превосходит показатели первой и второй групп соответственно на 26% и 17%.

Таблица 3

Уровень провоспалительных цитокинов у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Цитокины, пг/мл	Контр.гр. n=50	1 группа, n=25	2-я группа, n=23	3-я группа, n=17
IL-1 β	$163,53 \pm 7,12$	$185,6 \pm 8,03^*$	$197,4 \pm 8,71^*$	$228,6 \pm 9,3^{***}$
IL-6	$53,35 \pm 2,03$	$69,7 \pm 3,02^*$	$75,8 \pm 3,12^*$	$88,4 \pm 5,1^{***}$
TNF- α	$39,2 \pm 2,6$	$56,4 \pm 2,08^*$	$62,8 \pm 2,36^*$	$72,3 \pm 3,8^{***}$

МСР-1	123,1±4,85	149,6±5,3*	156,4±5,9*	185,3±7,6***
IFN γ	37,8±1,7	53,4±1,9*	58,3±1,8*	29,6±1,3***

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$).

Следующим этапом стал анализ уровня TNF- α , одного из ключевых маркеров воспалительной активности в период беременности. Повышение его концентрации при плацентарной недостаточности свидетельствует о нарушении баланса между провоспалительными и противовоспалительными механизмами. Уровень TNF- α в контрольной группе был равен $39,2 \pm 2,6$ пг/мл. В группе пациенток с ПН 1а стадии его концентрация выросла до $56,4 \pm 2,08$ пг/мл (на 44% выше контрольной группы, $p<0,05$). Во второй группе уровень TNF- α достиг $62,8 \pm 2,36$ пг/мл, что в 1,6 раза превышает контрольные показатели и на 11% выше, чем в первой группе. Наибольшее повышение зафиксировано в третьей группе — $72,3 \pm 3,8$ пг/мл, что на 84% выше, чем в контроле, на 28% выше значений первой группы и на 15% — второй группы.

Исследование уровня МСР-1 выявило аналогичную тенденцию к нарастанию его концентрации по мере утяжеления ПН. В контрольной группе уровень МСР-1 составил $123,1 \pm 4,85$ пг/мл. В первой группе концентрация повысилась до $149,6 \pm 5,3$ пг/мл (на 21,5% выше контроля, $p<0,05$). У пациенток второй группы этот показатель вырос до $156,4 \pm 5,9$ пг/мл, что в 1,27 раза выше контрольного уровня и на 4,5% выше первой группы. Наиболее выраженное повышение МСР-1 отмечено в третьей группе ($185,3 \pm 7,6$ пг/мл), что на 50,5% выше контрольных значений.

Исследование уровня IFN γ , цитокина с ключевой ролью в активации клеточного иммунитета и противовирусной защиты, выявило разнонаправленные изменения. Концентрация IFN γ в контроле составила $37,8 \pm 1,7$ пг/мл. В первой группе его уровень повысился до $53,4 \pm 1,9$ пг/мл (на 41% выше контроля, $p<0,05$), во второй — до $58,3 \pm 1,8$ пг/мл (выше контроля в 1,54 раза и первой группы на 9%). В третьей группе, напротив, было отмечено снижение концентрации IFN γ до $29,6 \pm 1,3$ пг/мл (на 27% ниже контрольных значений, $p<0,001$).

Таблица 4

Уровень ростовых факторов у беременных с различной степенью плацентарной недостаточности (пг/мл)

Цитокины, пг/мл	Контр.гр. n=50	1 группа, n=25	2-я группа, n=23	3-я группа, n=17
VEGF A	176,3±1,9	154,8±6,12*	141,7±11,3*	125,9±9,5***
PLGF	435,8±13,1	386,2±9,4*	348,4±8,5*	319,2±8,2***
sFlt-1	1892,3±58,6	2218,9 ± 53,1*	2673,4 ± 57,2*	3158,6±61,3***
Эндокан-1	0,7 ± 0,03	15,7 ± 1,2*	22,8 ± 1,4**	27,2 ± 1,9***

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$).

Анализ уровней ключевых ростовых факторов (VEGF-A, PLGF, sFlt-1 и эндокан-1) позволил выявить чёткие закономерности, характеризующие

сосудистые нарушения при различных стадиях ПН (табл.4). Уровни VEGF-A и PLGF постепенно снижались по мере увеличения степени тяжести плацентарной дисфункции, что подтверждает угнетение процессов ангиогенеза. Концентрация VEGF-A снизилась от $176,3 \pm 1,9$ пг/мл в контроле до $125,9 \pm 9,5$ пг/мл в третьей группе. Уровень PLGF снизился с $435,8 \pm 13,1$ пг/мл в контроле до $319,2 \pm 8,2$ пг/мл у пациенток с ПН II стадии.

Напротив, концентрация антиангиогенного фактора sFlt-1 прогрессивно возрастала: от $1892,3 \pm 58,6$ пг/мл в контроле до $3158,6 \pm 61,3$ пг/мл в третьей группе, что отражает значительное ухудшение плацентарной перфузии.

Особое значение имеет эндокан-1, новый маркер эндотелиальной дисфункции. Его уровень резко возрастал с увеличением тяжести ПН: от $0,7 \pm 0,03$ нг/мл в контроле до $27,2 \pm 1,9$ нг/мл у пациенток с наиболее тяжёлой формой ПН (рост в 38,9 раза). Это подчёркивает его высокую чувствительность к эндотелиальным повреждениям и воспалительным процессам.

Таким образом, полученные результаты подчёркивают значимость изучения цитокинов и факторов роста в диагностике плацентарной недостаточности, позволяя более глубоко понять механизмы развития эндотелиальной дисфункции и уточнить подходы к диагностике и терапии данной патологии.

В пятой главе **«Взаимосвязь параметров клинического состояния беременных женщин с плацентарной недостаточностью с уровнем изученных цитокинов»** диссертации представлены результаты комплексного изучения корреляционных взаимосвязей между клиническими проявлениями плацентарной недостаточности и концентрацией изученных цитокинов, факторов роста и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Корреляционный анализ является одним из наиболее информативных методов статистического исследования, позволяющим выявить наличие, степень и направленность взаимосвязи между отдельными параметрами. С учётом данных, полученных в ходе собственного исследования и результатов анализа литературы, для корреляционного анализа были отобраны наиболее значимые иммунологические и клинические показатели. В число иммунологических маркеров вошли цитокины VEGF-A, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ , MCP-1, проангиогенный фактор PLGF, антиангиогенный маркер sFlt-1 и маркер эндотелиальной дисфункции эндокан-1. Среди клинических параметров изучались показатели угрозы прерывания беременности, гипертонуса матки, наличия кровянистых выделений, слабости родовой деятельности, масса новорождённого и его состояние по шкале Апгар на первой минуте жизни.

Результаты корреляционного анализа выявили различное количество взаимосвязей в каждой группе, при этом учитывались как умеренные ($r=0,3-0,69$), так и высокие корреляции ($r \geq 0,7$), наряду с менее выраженными корреляциями, которые могут свидетельствовать о скрытых или компенсаторных механизмах патогенеза ПН.

В первой группе пациенток с ПН 1а стадии установлено 63 значимых корреляционных связи, среди которых 12 были высокими ($r \geq 0,7$). Наиболее выраженные взаимосвязи отмечались между IL-6 и IL-1 β ($r=0,63$), IL-6 и TNF- α ($r=0,66$), а также между IL-6 и состоянием новорождённого по шкале Апгар ($r=0,66$). Эндокан-1 продемонстрировал значимые отрицательные корреляции с массой новорождённого ($r=-0,24$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,5$) и гипертонусом матки ($r=-0,64$), что подчёркивает его значимость как маркера сосудистых нарушений при ПН.

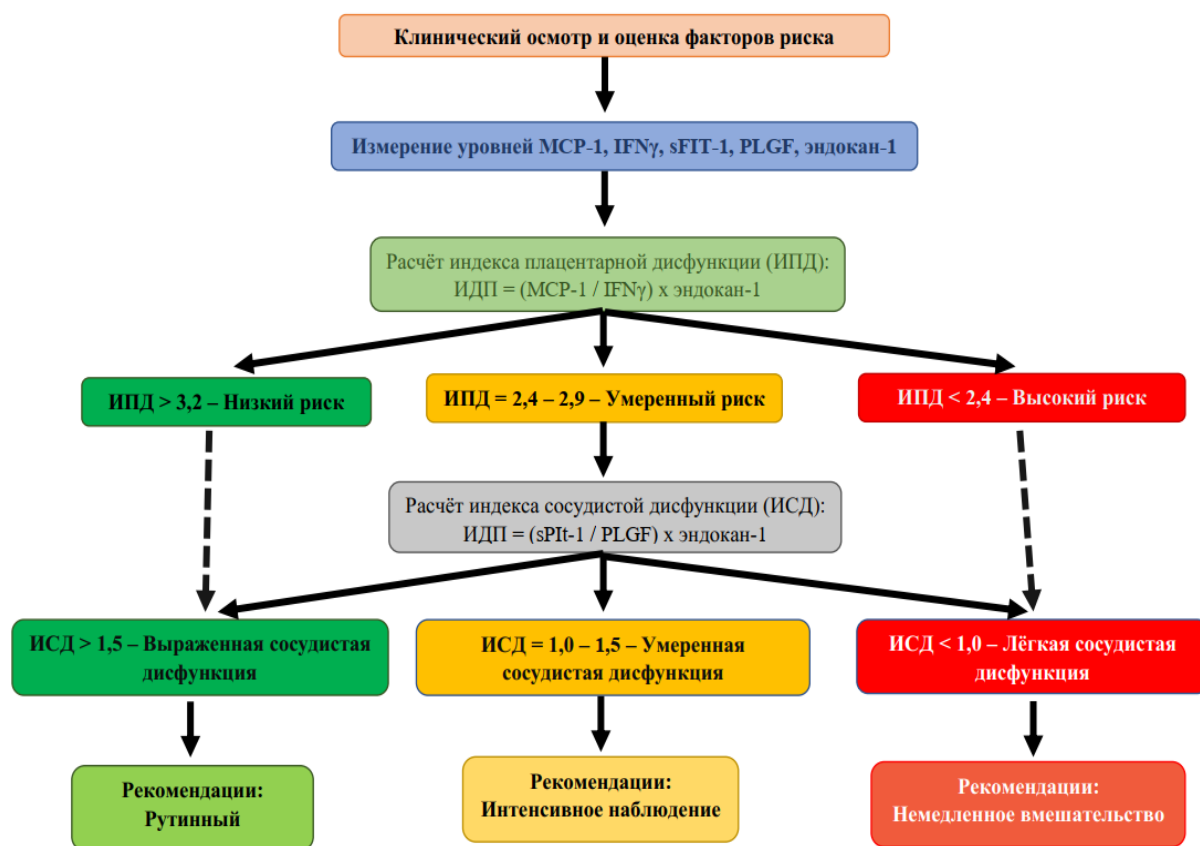
Во второй группе с ПН 1б стадии было выявлено 58 значимых взаимосвязей (10 из которых имели высокую степень выраженности). Важными взаимосвязями были корреляции между IL-1 β и TNF- α ($r=0,67$), а также между PLGF и массой новорождённого ($r=0,65$). Значительные отрицательные корреляции выявлены между уровнем sFlt-1 и показателями PLGF ($r=-0,6$), IL-6 ($r=-0,56$) и MCP-1 ($r=-0,56$), что подтверждает нарушение ангиогенного баланса при усилении тяжести ПН. Эндокан-1 демонстрировал важную корреляцию с угрозой прерывания беременности ($r=0,57$) и отрицательную взаимосвязь с массой новорождённого ($r=-0,64$).

В третьей группе пациенток с наиболее тяжёлой формой плацентарной недостаточности (II стадия) отмечено 57 значимых корреляционных связей, среди которых 11 имели высокую степень выраженности. Наиболее яркими оказались корреляции IL-1 β со слабостью родовой деятельности ($r=0,69$) и PLGF с гипертонусом матки ($r=0,66$). Интересны также отрицательные связи IL-1 β с VEGF-A ($r=-0,62$) и массой новорождённого ($r=-0,45$), что отражает подавление ангиогенеза и усугубление внутриутробной гипоксии при выраженном воспалении.

Эндокан-1 демонстрировал отрицательную корреляцию с массой новорождённого ($r=-0,42$), угрозой прерывания беременности ($r=-0,56$), подтверждая свою роль в формировании тяжёлой сосудистой дисфункции.

Рис.1. Алгоритм диагностики и оценки степени тяжести плацентарной недостаточности на основе расчёта интегральных индексов (ИПД и ИСД) для выбора акушерской тактики.

На основе проведённого анализа была определена необходимость разработки интегративных индексов, позволяющих комплексно и объективно оценивать степень выраженности ПН. Был предложен индекс плацентарной дисфункции (ИПД), рассчитываемый по формуле: $(MCP-1 / IFN\gamma) \times \text{эндокан-1}$



1. Выбор параметров MCP-1, IFN γ и эндокан-1 обусловлен их тесными корреляционными связями с воспалительными и сосудистыми нарушениями. Показатели ИПД продемонстрировали чёткую закономерность снижения по мере увеличения тяжести ПН: от 3,25 усл. ед. в контроле до 2,16 усл. ед. во II стадии ПН. Определены пограничные значения для оценки степени риска: низкий ($>3,2$ усл. ед.), умеренный (2,4-2,9 усл. ед.) и высокий ($<2,4$ усл. ед.). Для дополнительного уточнения состояния сосудистой системы предложен индекс сосудистой дисфункции (ИСД), рассчитываемый по формуле: $(sFlt-1 / PLGF) \times \text{эндокан-1}$. С увеличением тяжести плацентарной недостаточности уровень ИСД закономерно возрастал от 0,85 усл. ед. в контроле до 1,89 усл.

ед. при II стадии ПН. Значения ИСД позволили выделить лёгкую (<1,0 усл. ед.), умеренную (1,0-1,5 усл. ед.) и выраженную сосудистую дисфункцию (>1,5 усл. ед.).

В обоих индексах ключевую роль играет эндокан-1, чётко отражающий степень поражения эндотелия и сосудистых нарушений.

С учётом полученных данных был разработан и представлен алгоритм диагностики и мониторинга плацентарной недостаточности, включающий клинический осмотр и измерение уровней MCP-1, IFN γ , sFlt-1, PLGF и эндокан-1 (рис.1). Результаты расчёта ИПД и ИСД позволяют подразделить пациенток на группы с низким, умеренным и высоким риском, каждому из которых соответствуют конкретные рекомендации:

- при низком риске — рутинный мониторинг состояния пациентки;
- при умеренном риске — проведение интенсивного наблюдения с расширением спектра диагностических мероприятий;
- при высоком риске — экстренное проведение лечебных мероприятий для предотвращения осложнений.

Таким образом, комплексный подход, предложенный в настоящей работе, позволяет объективно оценить тяжесть плацентарной недостаточности, выделить группы риска и улучшить прогноз для матери и плода, что подчёркивает клиническую и практическую значимость полученных результатов.

ВЫВОДЫ:

1. Проведено комплексное обследование беременных женщин с ПД, проживающих в Сурхандарьинской области. Установлено, что из числа обследованных женщин 1а степень наблюдалась у 40,42%, 1б степень – у 34,04% и II степень ПД наблюдалась у 25,53% обследованных женщин;

2. Проведён всесторонний анализ клинико-анамнестических и акушерских особенностей женщин с различными стадиями плацентарной недостаточности. Выявлено, что фактором риска развития ПД у обследованных беременных были: возраст (выше 38 и ниже 18 лет), недостаточное питание, соматические заболевания (АГ, ЖДА, СД 2 типа, ЗЩ/Ж);

3. Ключевыми клиническими симптомами, коррелирующими с тяжестью плацентарной недостаточности, являются гипертонус матки (75%), боль в животе (62,5%), кровянистые выделения (37,5%), а также жалобы на снижение двигательной активности плода (45,8%) и ухудшение самочувствия (55%), что подчёркивает необходимость своевременного клинического обследования и индивидуализированного подхода к ведению беременности.

4. У беременных женщин с плацентарной недостаточностью выявлены существенные изменения в уровнях сывороточных ростовых факторов и цитокинов. Выраженные нарушения сосудистого статуса проявляются снижением уровня VEGF-A (на 29%) и PLGF (на 27%), а также резким повышением sFlt-1 (в 1,67 раза). Кроме того, провоспалительные цитокины

(IL-6, IL-18, IP-10) значительно повышаются (в 1,4-1,66 раза), а уровень противовоспалительного IL-4 снижается, отражая нарушение иммунного баланса по мере прогрессирования тяжести ПН.

5. Эндокан-1 является высокоинформативным биомаркером эндотелиальной дисфункции при плацентарной недостаточности, его уровень существенно увеличивается по мере ухудшения состояния беременных (от 0,7 нг/мл в контроле до 27,2 нг/мл при тяжёлой форме ПН), что позволяет эффективно использовать данный показатель в качестве диагностического и прогностического критерия тяжести состояния пациенток и оценки риска осложнений беременности.

6. Разработанные интегральные индексы плацентарной (ИПД) и сосудистой (ИСД) дисфункции, а также предложенный алгоритм диагностики и мониторинга пациенток с нарушением маточно-плацентарного кровообращения позволяют своевременно выявить степень тяжести плацентарной недостаточности, эффективно прогнозировать перинатальные исходы, и индивидуализировать акушерскую тактику в зависимости от клинической ситуации, что обеспечивает улучшение качества медицинской помощи и снижение частоты осложнений беременности и родов.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

JURAEVA DILDORA MUHITDINOVNA

**DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN UTERUS-
PLENTA-FETAL BLOOD FLOW DISORDERS CLINICAL-
IMMUNOLOGICAL CRITERIA AND ITS SOLUTION PERSONAL
APPROACH.**

14.00.36 – Allergology and immunology

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2.PhD/Tib4751

Doctor of Philosophy (PhD) dissertation has been done at Institute of Immunology and human genomics.

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

Scientific supervisors:

Musakhodjaeva Dilorom Abdullaevna
Doctor of Biological Sciences, Professor

Yeshimbetova Gulsara Zakirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Doctor of Medical Sciences, Professor

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

The defense of the dissertation will be held on “_____” _____ 2025 year at _____ o’clock at the one-time Scientific Council under the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

The dissertation can be looked though in the Information Resource at the Institute of Immunology and Human Genomics (registered under No____). Address: 74, Y.Gulyamov str., 100060, Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30.

Abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2025 y.
(Mailing report number ____ on «_____» _____ 2025 y).

T.U. Aripova

Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Academic degrees, Doctor of medical Sciences, Professor, Academician

X.M.Khatamov

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Academic degrees, Doctor of medical Sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic degrees, Doctor of medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the research is to investigate the role of immunological mechanisms in the development of endothelial dysfunction associated with impaired uteroplacental-fetal circulation to substantiate the feasibility and necessity of a differentiated approach in selecting appropriate obstetric management strategies.

The object of the research. The study included 93 pregnant women with varying degrees of placental dysfunction and 50 pregnant women with a physiological pregnancy course who formed the control group. The gestational age of the examined women ranged from 28 to 38 weeks.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a comprehensive examination of pregnant women with placental dysfunction residing in Surkhandarya region was conducted, revealing that grade 1a was the most common (40.42%), followed by grade 1b (34.04%) and grade II (25.53%);

for the first time, a thorough analysis of clinical, anamnestic, and obstetric characteristics of women with different stages of placental insufficiency was carried out, identifying and substantiating key risk factors for its development (age-related features, poor nutrition, and somatic diseases);

for the first time, distinctive changes in the levels of growth factors (VEGF-A, PLGF, sFlt-1, TGF β), pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-18, IP-10), and anti-inflammatory cytokine (IL-4) in serum of pregnant women with placental insufficiency were demonstrated, depending on its severity;

for the first time, integrated indices (Placental Dysfunction Index – PDI and Vascular Dysfunction Index – VDI), based on immunological parameters, were substantiated for a comprehensive assessment of the severity of placental insufficiency.

Implementation of the research results. Based on the scientific findings obtained in the study of placental insufficiency in pregnant women:

first scientific novelty: a comprehensive examination of pregnant women with placental dysfunction living in the Surkhandarya region was conducted for the first time. It was established that the most frequently observed was grade 1a (40.42%), followed by grade 1b (34.04%) and grade II (25.53%). These findings were included in the methodological guideline “Determination of Criteria for Growth Factor Levels in Placental Dysfunction,” approved by the Coordination Council of the Institute of Immunology and Human Genomics (protocol No. PhD3u-t/009 dated March 6, 2024). This provision was implemented into the clinical practice of the Surkhandarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology by order No. 20 dated January 14, 2025, and Maternity Complex No. 3 in Tashkent by order No. 81 dated April 4, 2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 17/22 dated May 7, 2025); *social effectiveness:* Identification of pre-pregnancy extragenital diseases and the use of Doppler ultrasonography to detect markers of placental dysfunction contribute to a reduced risk of intrauterine fetal death and perinatal mortality; *economic effectiveness:* Timely identification of women in this

category and the implementation of therapeutic and preventive measures make it possible to save an average of 604,000 UZS per patient; *conclusion*: the necessity of regular monitoring and preventive measures aimed at early detection and correction of placental dysfunction in pregnant women of the Surkhandarya region has been proven.

second scientific novelty: a thorough analysis of clinical-anamnestic and obstetric features of women with various stages of placental insufficiency was carried out, and the main risk factors for its development were confirmed (age-related features, insufficient nutrition, and somatic diseases). These findings were included in the methodological guideline “Determination of Criteria for Growth Factor Levels in Placental Dysfunction,” approved by the Coordination Council of the Institute of Immunology and Human Genomics (protocol No. PhD3u-t/009 dated March 6, 2024). This provision was implemented into the clinical practice of the Surkhandarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology by order No. 20 dated January 14, 2025, and Maternity Complex No. 3 in Tashkent by order No. 81 dated April 4, 2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 17/22 dated May 7, 2025); *social effectiveness*: Identification of pre-pregnancy extragenital diseases and the use of Doppler ultrasonography to detect markers of placental dysfunction contribute to a reduced risk of intrauterine fetal death and perinatal mortality; *economic effectiveness*: Timely identification of women in this category and the implementation of therapeutic and preventive measures make it possible to save an average of 604,000 UZS per patient; *conclusion*: it was established that the identified risk factors may serve as a basis for developing preventive and therapeutic interventions;

third scientific novelty: characteristic changes in serum levels of growth factors (VEGF-A, PLGF, sFlt-1, TGF β), pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-18, IP-10), and anti-inflammatory cytokine (IL-4) in pregnant women with placental insufficiency were demonstrated for the first time, depending on the severity of the condition. These findings were included in the methodological guideline “Determination of Criteria for Growth Factor Levels in Placental Dysfunction,” approved by the Coordination Council of the Institute of Immunology and Human Genomics (protocol No. PhD3u-t/009 dated March 6, 2024). This provision was implemented into the clinical practice of the Surkhandarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology by order No. 20 dated January 14, 2025, and Maternity Complex No. 3 in Tashkent by order No. 81 dated April 4, 2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 17/22 dated May 7, 2025); *social effectiveness*: Identification of pre-pregnancy extragenital diseases and the use of Doppler ultrasonography to detect markers of placental dysfunction contribute to a reduced risk of intrauterine fetal death and perinatal mortality; *economic effectiveness*: Timely identification of women in this category and the implementation of therapeutic and preventive measures make it possible to save an average of 604,000 UZS per patient; *conclusion*: the potential use of specific cytokines and growth

factors as markers of placental dysfunction severity was confirmed, enabling optimization of obstetric management;

Fourth scientific novelty: integrated indices (Placental Dysfunction Index – PDI and Vascular Dysfunction Index – VDI), based on immunological parameters, were substantiated for comprehensive assessment of placental insufficiency severity. These findings were included in the methodological guideline “Determination of Criteria for Growth Factor Levels in Placental Dysfunction,” approved by the Coordination Council of the Institute of Immunology and Human Genomics (protocol No. PhD3u-t/009 dated March 6, 2024). This provision was implemented into the clinical practice of the Surkhandarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology by order No. 20 dated January 14, 2025, and Maternity Complex No. 3 in Tashkent by order No. 81 dated April 4, 2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 17/22 dated May 7, 2025); *social effectiveness:* Identification of pre-pregnancy extragenital diseases and the use of Doppler ultrasonography to detect markers of placental dysfunction contribute to a reduced risk of intrauterine fetal death and perinatal mortality; *economic effectiveness:* Timely identification of women in this category and the implementation of therapeutic and preventive measures make it possible to save an average of 604,000 UZS per patient; *conclusion:* the practical value of using the proposed integrated indices (PDI and VDI) and the diagnostic and monitoring algorithm for pregnant women was substantiated for effective prognosis and reduction of obstetric complication risks.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation is presented on 116 pages, consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, findings, practical recommendations, a list of references, illustrated with 13 tables and 20 figures.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Жураева Д.М., Рустамова Н.Б., Турдыева Д.О. Уровень ростовых факторов у женщин с физиологической беременностью и при плацентарной недостаточности// Журнал теоретической и клинической медицины.-2023.-№4 –С., 265 -269 (14:00:00; №3)

2. Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш. Жураева Д.М. Дисрегуляция ростовых факторов и плацентарная дисфункция// Российский иммунологический журнал, том 27, №4. 2024г с. 845-852

3 Жураева Д.М., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Ешимбетова Г.З. Нарушение регуляции ростовых факторов и плацентарная дисфункция// Journal of Reproductive health and uro-nephrology research, Impact, vol.5, p.64-68 Impact factor : 6.145, vol.5p. 64-68

4. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш. Жураева Д.М., Рустамова Н.Б., Масаидова И.Б., Садикова Х.З. Prognostik Biomarkers of PRE-Eclampsia in Pregnant Women// *Journal of Advanced Zoology*, 44 (S7), 1-6. <https://doi.org/10.17762/jaz.v44iS7.2646> (Web of Science)

5. Musaxodjaeva D.A., Yeshimbetova G.Z., Azizova Z.Sh., Juraeva D.M., Rustamova N.B., Sadikova X.Z., Fayzullaeva N.Ya. The role of the immune system in the formation of endothelial dysfunction in case of violation of the uteroplacental blood circulation // *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2023, 10 (4), p.430-436; Impact factor : 6.222

II бўлим (II часть, part II)

6. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Жураева Д.М., Рустамова Н.Б. Роль ростовых факторов при плацентарной недостаточности// X Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «IV Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», 27-28 апреля 2023, г. Баку, Азербайджан, №. 11, С.64

7. Musaxodjaeva D.A., Yeshimbetova G.Z., Juraeva D.M., Rustamova N.B., Masaidova I.B. Growth factors and their association with placental dysfunction // XI Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «V Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», 27-28 марта 2024, г.

Баку, Азербайджан, Vol 8. С.51.

8. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Жураева Д.М., Рустамова Н.Б. Йўлдош этишмовчилигида ўсиш омилларининг роли// Научно-практическая конференция с международным участием «Будущее акушерства-гинекологии, репродуктологии и перинатальной медицины», посвященная памяти профессора Аюповой Ф.М., г.Бухара, 2023, № 4 С.42-43

9. Жураева Д.М The main causes of fetoplacental insufficiency// France international scientific-online conference , 2023., p. 244-246, 5 may

10. Жураева Д.М Fetoplatsental yetishmovchilikning asosiy sabablari Ginekologiyaning dolzarb muammolari Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiyasi Farg`ona 10.03.2023 s. 136-137