

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/.29.02. 2401.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

СУЛТОНОВА НИГОРА АЪЗАМОВНА

**РЕПРОДУКЦИЯ ВА ҲОМИЛА КЎТАРА ОЛМАСЛИКНИНГ
ИММУНОМОРФОЛОГИК МУАММОЛАРИ ҲАМДА УЛАР
ЕЧИМИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.02- Морфология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

БУХОРО - 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Султонова Нигора Аъзамовна

Репродукция ва ҳомила кўтара олмасликнинг иммуноморфологик муаммолари ҳамда улар ечимининг замонавий жиҳатлари..... 3

Султонова Нигора Аъзамовна

Проблемы иммуноморфологии репродукции невынашивания беременности и современные аспекты их решений..... 27

Sultonova Nigora A`zamovna

Immunomorphological problems of reproduction and inability to bear the fetus, as well as modern aspects of their solution..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 57

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/.29.02. 2401.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

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

СУЛТОНОВА НИГОРА АЪЗАМОВНА

**РЕПРОДУКЦИЯ ВА ҲОМИЛА КЎТАРА ОЛМАСЛИКНИНГ
ИММУНОМОРФОЛОГИК МУАММОЛАРИ ҲАМДА УЛАР
ЕЧИМИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.02- Морфология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

БУХОРО - 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.1. DSc/Tib1208 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Тешаев Шухрат Жумаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Негматуллаева Мастура Нуруллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Расулов Ҳамидулла Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Қурбонов Саид Сафарович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Старцева Надежда Михайловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ кунини соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй. Веб-сайт: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

Диссертация билан Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, e-mail: info@bsmi.uz)

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

М.Р. Мирзоева

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

Н.Қ. Дўстова

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

А.Р. Облокулов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда ҳомила тушиши паталогияси замонавий акушерликнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Мазкур муаммо бугунги кунда нафақат тиббиёт соҳасида, балки ижтимоий ва иқтисодий соҳаларда ҳам алоҳида аҳамият касб этиб келмоқда, чунки ҳомилани муддатидан олдин тушиши давлатнинг демографик кўрсаткичларига салбий таъсир қилади. Ҳомиладорликнинг ушбу паталогиясининг долзарблиги ҳомила тушиши ҳолатларининг юзага келиш такрорийлигининг юқорилиги, аёлнинг умумий саломатлиги ҳамда унинг репродуктив тизими учун оғир, қайтмас оқибатларига олиб келади.

Дунё бўйлаб илмий тадқиқотчилар томонидан олиб борилаётган репродуктив касалликларнинг этиологик омилларини ўрганиш ва тадқиқ қилишга қаратилаётган алоҳида эътибор ушбу паталогиянинг кўпайиши ва кенг тарқалиши билан боғлиқ. Тадқиқотчиларнинг фикрича репродуктив саломатлик муаммоси дунё миқёсида нафақат тиббий балки ижтимоий нуқтаи назардан жуда долзарб бўлиб келмоқда. Бир қатор маҳаллий ва хорижий олимларнинг таъкидлашича, бугунги кунда ҳомила тушиши ҳолатлари барча кутилаётган ҳомиладорликларнинг 10-25 фоизида кузатилади; ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ушбу кўрсаткич 50% дан 80% гача етиши мумкин, иккинчи триместрда эса унинг миқдори 20% ва ҳомиладорликнинг учинчи триместрида 30% гача етиши мумкин. "...ЖССТ маълумотларига кўра, ушбу паталогия барча ҳомиладорликларнинг 2-4 нисбатда миқдорини ташкил қилади, ҳомиланинг энг кўп йўқотиш ҳолатлари асосан ҳомиладорликнинг эрта эмбрионал даврида кузатилади..."¹.

Мамлакатимизда ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ҳомилани тушиши ҳолатлари ривожланишининг патогенетик асослари ҳанузгача тўлиқ тадқиқ қилинмаган ва шу туфайли ҳозирги кунга қадар ушбу паталогияга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва юзага келиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш мақсадида кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини жаҳон стандартларига мос равишда ошириш бўйича комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. "...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш..."² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар репродуктив ёшдаги аёлларнинг саломатлигини муҳофаза қилишда замонавий тиббий ёрдам даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатиш учун замонавий технологиялардан фойдаланишни такомиллаштириш орқали ҳомила тушиш хавфини камайтириш усулларини ишлаб чиқиш долзарб йуналишларидан

¹ Clement E.G., Horvath S, McAllister A, Koelper NC, Sammel MD, Schreiber CA. The Language of First-Trimester Nonviable Pregnancy: Patient-Reported Preferences and Clarity. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):149-154.

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

биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ 5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарори, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон “2022-2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорларида, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Эрта ҳомиладорлик даврида ҳомила тушиши ривожланишининг патогенетик механизмлари ва эндометрийнинг маълум гормонлар рецепторларига сезгирлигини ўрганиш бўйича дунёнинг етакчи илмий марказлари ва даволаш муассасаларида илмий мультицентрик рандомизацияланган тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: FIGO (Акушер ва гинекологлар халқаро федерацияси), Европа инсон репродуктив саломатлик ва эмбриологияси жамияти (ESHRE), Америка акушерлар ва гинекологлар коллежи (ACOG), Женева тиббий таълим ва тадқиқотлар жамғармаси (Швейцария), Heidelberg университети касалхонаси (Германия), Leila Charbal-Auxiliaire Puéricultrice Перинатал маркази (Франция), Пекс университети халқаро маркази (Венгрия), Токио университети касалхонаси (Япония), Академик В.И.Кулаков номидаги акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази, Марат Оспанов номидаги Ғарбий Қозоғистон тиббиёт университети (Қозоғистон), Республика ихтисослаштирилган тиббий акушерлик ва гинекология илмий-амалий маркази (Ўзбекистон) ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) каби олий ўқув юртлири базаларида олиб борилмоқда.

Эндометрий ва йўлдошнинг иммуногистокимёвий маркерларидан фойдаланган ҳолда одатий ҳомила тушиши ва хавф омилларини эрта ташхислашни яхшилаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижаси маълум маркерларга сезгирлигига қараб, ушбу патология кузатилган беморларни олиб боришда бир нечта янги ёндашувларни келтириб чиқарди; Вена тиббиёт университети, (Австрия) томонидан Ki-67, CD-34 маркерларининг ва эндометрий рецепторларининг (ER¹,PR) роли исботланган, Лейпциг университети акушерлик бўлими (Германия) томонидан эса эрта ҳомиладорлик даврида ҳомиланинг ўз-ўзидан тушишини баъшорат қилишда турли биомаркерларнинг ролини баҳолашга қаратилган усуллар ишлаб чиқилган.

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации произведен по следующим источникам: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; www.who.int; www.cdc.gov/hpv; www.gavialliance.org; www.worldofscience.org; www.scopus.com

Бутун дунё бўйлаб бугунги кунда бир қанча илмий-амалий марказлар томонидан ҳомилани ўз-ўзидан тушиши ривожланишида биокимёвий, иммуногистокимёвий, доплерографик маркерларнинг ўрни ва ушбу патологияни замонавий ташхислаш усуллари ҳамда даволаш-профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунга қадар 50% ҳолатларда ўз-ўзидан ҳомила тушишига сабаб бўлган омил аниқланмаган бўлиб, ҳомиладорликнинг ушбу патологиясининг сабабларини ўрганиш ва тадқиқ қилиш ҳали ҳам акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Ҳомиланинг эрта тушиши муаммоси ва унга боғлиқ омилларга бағишланган кўплаб илмий изланишларга қарамасдан, ҳомиладорлик патологиясида иммунологик ва иммуногистокимёвий омилларнинг ўрни ҳозиргача етарлича ўрганилмаган (Н.С. Qublan, 2023). Ўз-ўзидан ҳомила тушиши билан бевосита боғлиқ бўлган турли хил омилларни аниқлаш бўйича сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар натижалари ҳомиладорликнинг ушбу патологиясининг патогенези бўйича аниқ бир фикрга ва якуний хулосага келинмади (J.Y. Chen, 2024). Бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, агар бир неча йиллар олдин ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши келиб чиқишида энг муҳим омиллар қилиб гормонал сабаблар ва истмик-цервикал етишмовчилик белгиланган бўлса, ҳозирда эса ҳали ҳам яхши ўрганилмаган юқумли ва иммунологик омиллар устунлик қилади (P.C. Boyle, 2024).

Ўз-ўзидан ҳомила тушиши кузатилган ва/ёки анамнезида ҳомилани кўтара олмаслик бўлган аёлларда гамма интерферони IFN- γ ишлаб чиқаришнинг кўпайиши кузатилади, шу билан бирга интерлейкин IL-4 ишлаб чиқариш сезиларли даражада камаяди ва уларнинг нисбатларининг ўзгариши цитокинлар ишлаб чиқаришнинг фетоплацентар тизим даражасида номутаносиблигини кўрсатади ва трофобласт инвазив жараёнларининг бузилишини аниқлаш учун сезгирлик тести ҳисобланади (Ю.Э. Доброхотова, 2020). Кўплаб муаллифлар томонидан тасодикий ва кутилмаган такрорий ҳомила тушиши билан оғриган беморларнинг 25 фоизда трофобластга қарши иммунитет ва яллиғланиш жавоб реакцияларининг кучайиши аниқланди, бу эса эмбриотоксик цитокинларнинг секрециясини оширишга олиб келади, шунингдек бу IL-2 нинг трофобласт зарарланишига ҳисса қўшиши исботланган ҳамда макрофагларнинг фаоллашиши TNF- α ва IL-12 ишлаб чиқаришга олиб келади (В.М. Сиделникова, 2018). Муаллифлар томонидан тақдим этилган маълумотларга асосланиб тананинг иммунитет тизимининг умумий фаоллашуви ҳомила йўқотилиши жараёнидаги узок муддатли яллиғланиш ёки аутоиммун жараёнларга билвосита боғлиқ деган хулосага келиш мумкин. (К.У. Вилчук, 2019 йил).

Мамлакатимизда бир қатор олимлар ўз-ўзидан ҳомила тушиши ривожланишидаги хавф омилларини ўргандилар. Ҳомиладорликдан ташқари ўз-ўзидан ҳомила тушиши билан оғриган аёлларда сурункали эндометрит ташхиси 73,15% ҳолатда гистологик жиҳатдан тасдиқланган ва 86,7% да эндометрида оппортунистик микроорганизмлар аниқланган, ушбу ҳолат организмдаги иммунопатологик жараёнларнинг фаоллашишига сабаб бўлиши

мумкин (Саиджалилова Д.Ж., 2018). Айрим маълумотларга кўра, ҳомиладорликнинг физиологик кечиши кўп жihatдан онанинг танасида иммуностимулятор ва иммуносупрессив жараёнлар баланси ҳамда ушбу жараёндаги цитокин тизимининг таркибий қисмлари иштирок этиши даражаси билан характерланади (Солиева Н.К., 2022). Лейкоцитлар формуласи кўрсаткичлари ҳам тананинг ҳимоя реакцияларида муҳим рол ўйнайди ва ЭЧТ лаборатория қон кўрсаткичи бўлиб патологик жараённинг ривожланишини белгилайдиган билвосита кўрсаткич бўлиб ҳам хизмат қилади (Манниезова Г.М., 2023).

Кенгайтирилган иммуногистокимёвий тадқиқот натижаларидан фойдаланиб, маҳаллий иммунитетнинг параметрларини ва уларнинг касалликнинг этиологияси ва морфогенезини аниқлашдаги ўрнини ва уларнинг стероид гормонлар рецепторлари функцияси билан боғлиқлигини ўрганиш мумкин, бу эса ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини танлашда ва фертил ёшдаги аёлларнинг репродуктив саломатлигини тиклаш учун даволашда муҳим аҳамиятга эга. Айрим ҳолатларда муаллифларнинг фикрига ҳомилани кўтара олмаслик кузатилган беморларда гуморал иммунитетини ўрганиш давомида уларни баъзи кўрсаткичлари нормадагидан деярли фарқ қилмайди. Шундай қилиб, эндометрийнинг гистологик ва иммуногисто-кимёвий хусусиятлари ўртасидаги боғлиқлик ва уларнинг ўз-ўзидан ҳомила тушиши учун хавф омилларини аниқлашдаги ўрни, эстроген ва прогестерон рецепторларини эндометриал рецептивлик белгилари сифатида ҳисоблаш мезонларининг корреляция хусусиятлари ҳақида яқуний фикр мавжуд эмас.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат тиббиёт институтининг “COVID-19 дан кейин организмнинг патологик ҳолатларини, шу жумладан Бухоро вилояти аҳолисининг соғлиғи муаммоларини ерта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш” (2022-2026 йй.) мавзудаги илмий-тадқиқот режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Кенг қамровли морфологик, иммунокимёвий, гормонал ва ультратовуш текширувлари асосида ҳомиладорликнинг эрта даврида ҳомиланинг тушиши механизмларини аниқлаш ва унинг олдини олиш бўйича тегишли чора-тадбирларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

- одатий ҳомилани кўтара олмаслик кузатилган аёлларда ҳомила тушиш ҳолати хавф омилларини ўрганиш;

- сариқлик қопи, хорион қалинлиги ва бачадон артериялари доплерометрик морфометрик кўрсаткичларига кўра гестациянинг эрта муддатларида ҳомила тушиши эҳтимолини башоратлашдаги аҳамиятини ўрганиш;

- тушган ҳомила материалининг морфологик хусусиятлари ва йўлдош васкуляризацияси маркерларининг иммуногистокимёвий таҳлили орқали ҳомиладорлик билан боғлиқ гормонлар ҳолати кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро таъсир ва боғлиқликни ўрганиш;

- ҳомила ташлашда пролиферация маркери Ki-67 нинг аёл иммунологик ҳолати билан боғлиқлиги ва унинг ҳомила ташлаш ҳолатидаги даво самарадорлигини аниқлаш;

- одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда липид фракцияси ҳамда коагулограмманинг ўзгаришларининг эрта башорат маркери сифатидаги ролини ўрганиш;

эрта гестацион муддатларда одатий ҳомила тушиш хавфини камайтириш мақсадида алгоритм ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2022-2025 йилларда Республика ихтисослаштирилган шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиалида даволанган, анамнезида ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ўз-ўзидан ҳомила тушиши кузатилган 151 нафар проспектив ҳомиладор аёл тиббий кўрикдан ўтказилди ҳамда 98 нафар ретроспектив одатий ҳомила тушиши кузатилган аёллар касаллик тарихи хизмат қилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлардан олинган қон таҳлили намуналари, эндометрий қириндиси ва иммуногистохимёвий текширувлар асос бўлди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумий клиник, инструментал, ультратовуш, биохимёвий, гормонал, иммунологик, иммуногистохимёвий, морфологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Сариқлик қопининг 6 мм дан кичраймаслиги, шаклининг нотўғрилиги ва деворида кальцификатларнинг борлиги ҳомила ривожланишига салбий таъсир қилиши ва ҳаттоки ҳомила эрта тушишини башорат қилишда маркер сифатида ўрни исботланган;

Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида бачадон артерияларида PI ва RI кўрсаткичларининг ошиши ҳомила тушиши эҳтимолини башоратловчи маркер эканлиги исботланган;

Имуногистохимёвий маркерлар, жинсий гормонлар ва цитокинлар ўртасида корреляцион боғлиқлик ўрганилган, яъни ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α нинг ошиши ва ER, PR, Ki-67 ҳамда ИЛ-10 камайиши одатий ҳомила ташлашнинг асосий омиллари эканлиги исботланган;

Ҳомиладорлик эрта даврларида яллиғланиш олди ҳамда яллиғланишга қарши маркерлар мувозанатининг ўзгаришига қараб ҳомила тушишини даволаш самарадорлиги асосланган;

Ишлаб чиқилган алгоритм асосида комплекс даволашни олиб бориш ҳомила тушиш хавфи ва ретроплацентар гематома пайдо бўлишини камайишига, доплероетрик кўрсаткичларни яхшиланишига ҳамда ҳомиладорликнинг сақланишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида кузатиладиган ўз-ўзидан тушган ҳомила материалларини ўрганиш натижасида хорион қавати ва ҳомила ўрнидаги патологик ўзгаришларни баҳолашда гистологик ва иммуногистохимёвий кўрсаткичларни мажмуавий ўрганишнинг касаллик истиқболлини белгилашдаги диагностика аҳамияти исботланган.

Ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларидан бошлаб ҳомила тушиши хавфини башорат қилиш ва эрта ташхислаш учун белгиланган маркерлар ва

утероплацентар тизимдаги морфофункционал бузилишлар тўғрисидаги маълумотлар, истиқболда уларнинг иммун омиллар билан боғлиқлик хусусиятларини ўрганиш пренатал тайёргарлик ҳамда ҳомила тушиши билан оғриган беморларда эрта босқичларидан бошлаб ҳомиладорликни самарали олиб боришнинг дифференциал тактикаси учун асос бўлади.

Ўтказилган илмий изланишлар асосида ҳомиланинг йўқотилиши, патогенетик жиҳатдан ҳомила тушиши хавфининг прогностик маркерлари асосида ишлаб чиқилган эрта ташхислаш ва прогнозлаш алгоритми, ҳомила тушиши туфайли асоратланган акушерлик анамнези кузатилган аёлларда эрта ҳомиладорлик босқичларидан пренатал тайёргарлик кўриш ва тузатувчи этиопатогенетик терапиясини ўтказиш ҳомиладорликни лозим даражада кечиши ва унинг муваффақиятли яқунланишига эришиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Натижаларнинг ишончлилиги аниқ назарий ёндашувлар ва тадқиқотда фойдаланилган замонавий биокимёвий, иммунологик, иммуногистокимёвий маркерлар, ультратовуш текшируви натижалари, доплерометрия ва қўшимча клиник лаборатор текширувлар, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқот натижаларини маҳаллий ва хорижий муаллифлар илмий тадқиқотлари билан таққослашга асосланади. Олинган натижаларнинг ишончли ва мувофиқлиги улар томонидан қабул қилинган ва тасдиқланган ташкилотларнинг хулосаларига асосланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, одатий ҳомила тушиши билан оғриган ҳомиладор аёлларда анамнестик биокимёвий, иммунологик, иммуногистокимёвий текширув кўрсаткичлари ва функционал тадқиқот усуллари асосида аниқланган маълумотлар ҳомиладорликнинг дастлабки босқичидан бошлаб одатий ҳомила тушиши кузатилган ҳомиладорларда ҳомиланинг йўқотилиши хавфини олдиндан аниқлаш ва эрта ташхислаш бўйича маълумотлар билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, тадқиқот натижалари муаммоли ҳомиладор аёллар учун комплекс терапевтик чора-тадбирлар ишлаб чиқиш, акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга катта ҳисса қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги даволаш, ташхислаш усули ва механизмларини аниқлаш ҳамда жорий қилиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Кенг қамровли морфологик, иммунокимёвий, гормонал ва ультратовуш текширувлари асосида ҳомиладорликнинг эрта даврида ҳомиланинг тушиши механизмларини аниқлаш ва унинг олдини олиш бўйича тегишли чора-тадбирларни ишлаб чиқиш натижаларига асосан:

биринчи илмий янгилик: Сариклик қопининг 6 мм дан кичраймаслиги, шаклининг нотўғрилиги ва деворида кальцификатларнинг борлиги ҳомила ривожланишига салбий таъсир қилиши ва ҳаттоки ҳомила эрта тушишини башорат қилишда маркер сифатида ўрни исботланган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* ультратовуш текшируви кўрсаткичларини башорат маркери сифатида қўллаш репродуктив даврда одатий ҳомила тушиши ва у билан боғлиқ асоратларни олдини олиш имконини

беради; *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* амбулатор хизматга мурожаатлар сонини қисқартириш, стационар даволаниш харажатларини қисқартириши билан асосланган. Ҳар бир бемор учун стационар даволаниш кунларини қисқартириш ҳисобига 300. 000 минг сўмгача иқтисодий самарадорликка эришилди. Беморларнинг умумий сонидан 45 300 000 сўм иқтисод қилинган. *Хулоса:* репродуктив даврда одатий ҳомила тушиши ва у билан боғлиқ асоратлар хавфи билан боғлиқ харажатлар камайтирилди, уларни бартараф этиш чора-тадбирлари ишлаб чиқилиб, 45 300 000 сўм маблағ иқтисод қилинди.

иккинчи илмий янгилик: Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида бачадон артерияларида PI ва RI кўрсаткичларининг ошиши ҳомила тушиши эҳтимолини башоратловчи маркер эканлиги исботланган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагича:* Ультратовуш текширувда бачадон артериялари PI ва RI кўрсаткичларининг ошишишига баҳо бериш орқали ҳомила тушиш хавфини ҳомиладорликнинг эрта муддатларида аниқлаш имкони пайдо бўлди. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* юқоридаги кўрсаткичларни ҳисобга олиш орқали асоратлар ривожланмасдан олдин шифохонада даволаниш муддатини 7 кундан 5 кунгача қисқартириш ва шу асосда тиббий хизматларга сарфланадиган маблағларни камайтириш билан асосланди. Ҳар бир бемор учун шифохонада даволаниш кунларини қисқартириш ҳисобига 480 000 минг сўмгача иқтисодий самарадорликка эришилди. Беморларнинг умумий сонидан 72 480 000 сўм тежаб қолинди. *Хулоса:* одатий ҳомила ташлаш хавфини ташхислаш чора-тадбирлари ва юзага келиши мумкин бўлган асоратлари билан боғлиқ бир қатор камчиликлар аниқланди. Уларни бартараф этиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқилди, натижада бюджет ва бюджетдан ташқари маблағлардан 72 480 000 сўм иқтисод қилишга эришилди.

учинчи илмий янгилик: Иммуногистокимёвий маркерлар, жинсий гормонлар ва цитокинлар ўртасида корреляцион боғлиқлик ўрганилган, яъни ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α нинг ошиши ва ER, PR, Ki-67 ҳамда ИЛ-10 камайиши одатий ҳомила ташлашнинг асосий омиллари эканлиги исботланган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* одатий ҳомила тушиши патологияси ривожланиш эҳтимолигини эрта босқичларда баҳолаш орқали унинг олдини олиш ва ҳомиладорликни физиологик гестация муддатигача етказиш имкони яратилди. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* Беморнинг шифохонада бўлиш даврида таклиф этилган текширув усуллари қўлланилгандан сўнг ҳомиладор аёлларнинг шифохонада қолиш муддати 7-8 кундан 4 кунгача қисқарди. Шу билан бирга, текширувлар учун ҳар бир бемор учун ҳисобига 470.000 сўм, жами 151 нафар бемор учун 70 970 000 сўм тежалди. *Хулоса:* Юқорида келтирилган барча даволаш усуллари комплекс қўлланилганда ушбу касаллик билан боғлиқ харажатлар камаяди, даволаш самарадорлиги ва хавфсизлиги ортади.

тўртинчи илмий янгилик: Ҳомиладорлик эрта даврларида яллиғланиш олди ҳамда яллиғланишга қарши маркерлар мувозанатининг ўзгаришига қараб ҳомила тушишини даволаш самарадорлиги асосланган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* яллиғланишни кўзғатувчи

ва яллиғланишга қарши цитокинларни аниқлаш одатий ҳомила тушиш хавфини баҳолаш организмнинг яллиғланиш жавобининг камайишини, шунингдек, юқорида кўрсатилган жараён билан боғлиқ бошқа касалликларни динамикада баҳолаш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Диагностик чора-тадбирларни қисқартириш ҳисобига амбулатор хизматга тиббий ёрдам учун мурожаат қилиш билан боғлиқ харажатлар камаяди. Шунингдек, лаборатория текширувлари учун ҳар бир бемор ҳисобига 300 000 сўм, жами 151 нафар бемор учун 45 300 000 сўм тежалди. *Хулоса:* одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда ташхисида бир қатор камчиликлар ва юзага келиши мумкин бўлган асоратлар аниқланди ҳамда уларни бартараф этиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқилди. Бу бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 45 300 000 сўмга ва ҳар бир бемор ҳисобига 300 000 сўмга тежаш имконини берди.

бешинчи илмий янгилик: Ишлаб чиқилган алгоритм асосида комплекс даволашни олиб бориш ҳомила тушиш хавфи ва ретроплацентар гематома пайдо бўлишини камайишига, доплероетрик кўрсаткичларни яхшиланишига ҳамда ҳомиладорликнинг сақланишига олиб келиши исботланган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Ушбу ёндашувни клиник амалиётга жорий этиш одатий ҳомила тушиши ҳолатларни самарали назорат қилиш ва уларнинг ривожланиш хавфини камайтириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади. Бу стационар даволашга бўлган эҳтиёжни камайтиради, харажатларини қисқартиради ва мақбул индивидуал терапиянинг қулайлигини оширади. Бундан ташқари, тадқиқот натижалари аҳоли саломатлигини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимига ижтимоий юкни камайтиришга ёрдам берадиган одатий ҳомила тушиши ҳолатларни эрта аниқлаш ва даволашга қаратилган профилактика дастурларини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Табақалаштирилган индивидуал терапия бир бемор учун 250.000 сўмни ташкил этади, бу эса жами 151 бемор учун 37.750.000 сўмни ташкил қилади. *Хулоса:* Олинган натижалар соғлиқни сақлаш харажатларини оптималлаштириш ва самарали даволаш имкониятларини кенгайтириш учун ушбу терапиянинг салоҳиятини таъкидлайди.

Мазкур натижалар “Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш” (Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг 2025 йил 30 апрелдаги 25-м/109-сон Эксперт Кенгаши томонидан тасдиқланган) ва “Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида одатий бола ташлаш диагностикасини такомиллаштириш усуллари” (Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг 2025 йил 30 апрелдаги 25-м/115-сон Эксперт Кенгаши томонидан тасдиқланган) услубий тавсияномаларига киритилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали (32- ва 33-сонли буйруқлар, 06.05.2025 йил), Андижон шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2-туғруқ комплекси (19- ва 20-сонли буйруқлар, 05.05.2025 йил)

ва Қорақўл туман туманлараро перинатал маркази (72- ва 73-сонли буйруқлар, 05.05.2025 йил) фаолиятига жорий этилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб. Шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий Аттестация Комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **“Ҳомиладорликни кўтара олмаслик муаммосининг замонавий ечимлари ва репродукциянинг иммунопатологияси”** деб номланган биринчи бобида танланган мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Ушбу бобда репродуктив даврда одатий бола ташлаш ҳолатининг тарқалиши, хавф омиллари ва клиник белгилари, ташхислаш - инструментал ва лаборатор текшириш усуллари, даволашнинг замонавий усуллари ва унинг олдини олиш чоралари ва башорат қилиш усуллари келтирилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида ишда қўлланилган асосий текширув материаллари ва усуллари баён этилган. Мазкур диссертация ишининг мақсади ва вазифаларини бажариш учун 2022-2025 йилларда 151 нафар анамнезида одатий бола ташлаш булган репродуктив дарвдаги аёллар жалб қилинди. Биринчи гуруҳни аввалги ҳомиладорликлари физиологик кечган 53 нафар, (I-гуруҳ), иккинчи гуруҳга прегравидар тайёрланган ва даволанган 47 нафар-ҳомила тушиши кузатилган асоратланган акушерлик анамнези (ААА) 4-9 ҳафталик ҳомиладорлиги билан ҳисобга олинган аёллар киритилди, учинчи гуруҳга прегравидар тайёрланмаган ва даволанмаган ҳомиладорликнинг каттароқ муддатидаги 9-14 ҳафталик 51 нафар ҳомиладор аёллар (III-гуруҳ) киритилди. Тадқиқотга киритилган беморлар аёллар маслаҳатхоналари ва Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали (РШТЎИМ БФ) да текширилиб, даволандилар.

Гуруҳларга киритилган аёллар ёши 18 дан 35 ёшгачани ташкил этиб, ўртача ёш асосий гуруҳда 28,5 ни ташкил этди ($p>0,05$). Ҳайз цикли

давомийлиги 25 дан 32 кунгачани ташкил этиб, у ўртача ҳолда асосий гуруҳда 28-30 кунни, назорат гуруҳида эса 26-27 кунни ташкил этди ($p > 0,05$). Қонли ажралмалар давомийлиги жиҳатидан деярли фарқ қилмади, бунда у $4,2 \pm 0,5$ кунни ташкил этди ва ўртача деб эътироф этилди.

Текширилган ҳомиладор аёлларда мавжуд бўлган гинекологик касалликлар тури ўрганилди. Бунда гуруҳларда истмик-цервикал етишмовчилик, фолликуляр киста, эндометриоид киста, ХТЦБ (хайз-тухумдон циклининг бузилиши), ТОРЧ инфекцияси, сурункали цистит, сурункали эндометрит учради. Асосий гуруҳда истмик-цервикал етишмовчилик таққослаш гуруҳига нисбатан 8,15% га, фолликуляр киста 10,15% га, эндометриоз киста 6,8% га, хайз циклининг бузилиши 30,63% га, ТОРЧ инфекцияси 25,55% га ва сурункали цистит 9,95% га кўпроқ учради.

Ўрганилган гуруҳларда анемиянинг учраши бўйича яққол фарқлар қайд этилмади. Қалқонсимон без касалликлари биринчи гуруҳда 60,3%, иккинчи гуруҳда 44,68% ва учинчи гуруҳда 78,4% учраб, анемиядан кейин етакчи нозологияни ташкил этди.

Тадқиқот гуруҳларида акушерлик анамнезини таҳлил қилишда қуйидагилар аниқланди. Назорат гуруҳида 52 (98,1%) тирик туғилган ва 1 (1,88%) ўлик туғилган, ҳомила тушиши биринчи триместрда 2 та, иккинчи триместрда 1 та ва учинчи триместрда 1 та ҳолат кузатилган. Иккинчи гуруҳда 15 (31,91%) тирик туғилган ва 2 (4,25%) ўлик туғилган, биринчи триместрда ҳомила тушиши 42 (89,3%), иккинчи триместрда 16 (34,0%) ва учинчи триместрда 2 (4,25%) ҳолатда кузатилган. Учинчи гуруҳда 18 (35,2%) тирик туғилган ва 4 (7,84%) ўлик туғилган, биринчи триместрда 49 (96,0%), иккинчи триместрда 21 (41,1%) ва учинчи триместрда 5 (9,8%) ҳолатда ҳомила тушиши кузатилган.

Текширилган барча аёлларда клиник, клиник-ускунавий ва лаборатория тадқиқотлари ўтказилди. Биокимёвий маркерлар (Д-димер, АҚТВ, ФНГ, ПВ, ПТИ, ХНО) ва гормонлар (ХГ, прогестерон) аниқланди. Текширилган барча беморларда ($n=151$) ультратовуш текшируви (доплерометрия) ва асосий гуруҳдаги ҳомиласи тушган аёлларда морфологик ҳамда иммуногистохимёвий таҳлиллар ўтказилди.

Бунинг учун «Human Clot Junior» 2013 йилда ишлаб чиқарилган, «Human Gesell schaft Biochemica und Diagnostica» (Wiesbaden, Germany) фирмасига мансуб коагулометр аппаратида фойдаланилди.

Имунологик таҳлил IFA MP-96 A Миндрай (Германия) аппаратида қаттиқ фазада иммунофермент усули билан бажарилди, бунда IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 ва TNF- α , VEGF-A цитокинлари кўрсаткичлари ўрганилди (ўлчов бирлиги пг/мл).

Она-бачадон-йўлдош тизими функционал ҳолатига баҳо бериш учун дастлабки ультратовуш текшируви ҳомиладорларда 4 дан 11 ҳафтасигача олиб борилди. Бунда «VOLUSEN 6» аппаратида фойдаланилди.

Морфологик таҳлил окуляр-микрометр аппарати «AxioLab.1» ёруғлик микроскопи ёрдамида амалга оширилди. Олинган кесимлардаги нуқталарнинг бир-бирига мос келувчи соҳалари солиштирилди, бу билан йўлдошнинг оғирлик тузилмасини умумий аъзодаги кўрсаткичлари ўрганилди. Кўриш майдонининг стереометрик нуқталарининг сони йўлдош тузилмаларига асосан

олиб борилди. Бундан ташқари, ҳар хил турдаги ворсиналарнинг фоиз нисбатини ҳам Р. Benirshke, Р. Kaufmann (1990) классификацияси кўрсаткичларига асосан аниқланди.

Иммуногистохимёвий тадқиқотда куйидаги антигенлар текширилди: эстроген (ER) ва прогестерон (PR), KI-67, CD-34.

Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача кўрсаткич стандарт хатоси (m), нисбий ўлчамларини (частота, %) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди. Олинган ўлчовларнинг статистик қиймати эксцесс мезони бўйича тақсимотнинг меъёрийлиги ва бош дисперсиялар тенглиги (F–Фишер мезони) га кўра ўрганилди, хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Стьюdent (t) мезони бўйича аниқланди. $P < 0,05$ ишончлилик даражаси статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг учинчи бобида **“Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ўз-ўзидан ҳомила тушиши кузатилган ҳолатларда йўлдош ва эндометрийнинг гистологик ва иммуногистохимёвий таҳлили”** тадқиқотда абортив материални гистологик таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

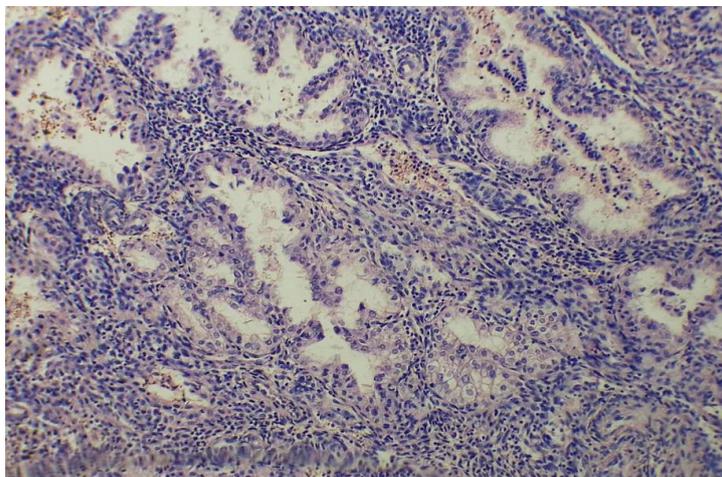
Микроскопик ўрганиш мақсадида эндометрийдан олинган қиринди намунаси ва йўлдошдан тайёрланган микропрепаратларни гемотоксилин-эозин бўёғи ёрдамида бўялиб, микроскоп окулярида 100 марта катталаштирилиб ўрганилди. Ушбу амалиёт 2 ва 3- гуруҳларда бажарилди. 1-гуруҳга кирган беморлар назорат гуруҳини ташкил этганлиги ва уларда асоратланган акушерлик анамнези кузатилмаганлиги туфайли уларда гистологик қиринди олишга эҳтиёж йўқ эди. 2-гуруҳга анамнезида ўз-ўзидан такрорий ҳомила тушиши кузатилган аёллар киритилган бўлиб, улар предгравидар тайёрланган, ҳамда ҳомила тушиши кузатилган вақтда эндометрийдан қиринди ва ҳомила йўлдошидан намуна олган ҳолда гистологик текширувлар олиб борилди. 3-гуруҳга анамнезида ўз-ўзидан такрорий ҳомила тушиши кузатилган аёллар киритилган бўлиб, улар предгравидар тайёрланмаган. Бунда 2-гуруҳдаги 47 нафар аёлнинг 5 тасида (11%) ҳомила тушиши кузатилди. Бундан 4 тасида ҳомиланинг 8-9 ҳафтасигача ўз-ўзидан тушиши (8,5%), 1 тасида эса (2,1%) 10-12 ҳафтасида тушиши кузатилди ва 6 тасида (12%) муддатдан олдин туғруқ содир бўлди. 3-гуруҳ беморлари (51 та) анамнезида ўз-ўзидан такрорий ҳомила тушиши кузатилган аёлларидан ташкил топган бўлиб, улар ҳомиладорликга тайёргарлик кўрмаган, яъни махсус профилактик даво чораларини олмаган бўлиб, уларнинг 30 тасида ҳомила тушиш хавфи (58,8%), 10 тасида ҳомила юрак уришининг ҳомиладорликнинг 9-10 ҳафтасига келиб ҳам (19,6%) тўхташи, 8 тасида ҳомиланинг 10-12 ҳафтасигача ўз-ўзидан тушиши (15,7%), 12 (24%) тасида эса муддатидан олдин туғруқ кузатилди. Олинган биоматериалларда ҳомиладорликнинг эрта муддатларида, хусусан 1-триместр бошида куйидаги патологик ҳолатлар юз берганда, гистологик таҳлил кесмаларда айрим препаратларимизда ёш хорион сўрғичларининг камлиги, ташқи трофобластларнинг юзасида хужайралар тўплами синцитиотрофобластларнинг камлиги ва ундан ҳосил бўладиган ўсимталар трофобласт сўрғичлари (ворсинкалар) ривожланишининг орқада қолиши

кузатилди ҳамда бачадон эндометрия қаватининг етарли даражада қалин эмаслиги яъни гипоплазияси аниқланди.

Ўз-ўзидан ҳомила тушишининг асосий сабабларидан бири сифатида сариқ тана етишмовчилиги адабиётларда келтирилган бўлиб, у биз ўтказган тадқиқотда ҳам 40% ҳолатларда юқоридаги патология ривожланиши учун асос бўлиб ҳисобланди. Гистологик таҳлилда сариқ тана етишмовчилигининг ишончли белгиси сифатида аррасимон ҳужайраларнинг йўқлиги, эпителийда ҳар хил даражадаги жойлашган ядролар, спиралсимон қон-томирлар микдорининг нормага нисбатан камлиги, яхши ифодаланмаган децидуализация, нейтрал мукополисахаридлар микдорининг камайиши (ШИК-реакциясида) аниқланди.

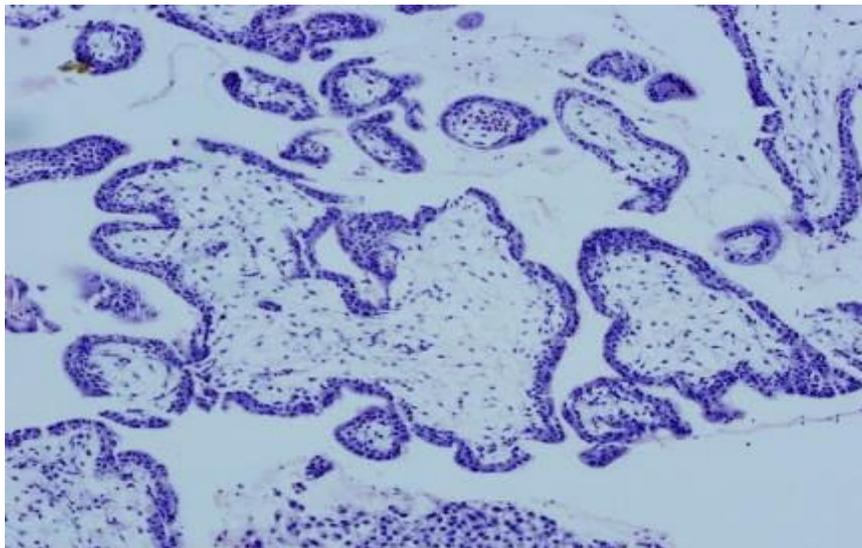
Умуман олганда, аёл анамнезидаги абортлар ва ўз-ўзидан ҳомила тушишлари сони қанчалик кўп бўлса, гистологик таҳлил намунасида яллиғланиш белгилари шунчалик кучли ифодаланган бўлиши маълум бўлди. Қолган 53,0% ҳолатда эндометрий қириндисидида яллиғланишга хос ўзгаришлар аниқланди. Бунда эндометрий безларининг камлиги, айрим препаратларда безлар кистоз ўзгарганлиги, эндометрий бириктирувчи тўқимасининг парчаланиш белгилари, қон-томирлар тромбози белгилари аниқланди. Қолган 7,0% ҳолатда ҳомила тушиши сабаблари аниқланмади.

Ҳужайравий таркибнинг микропрепаратида децидуал строманинг йирик эпителиоид ҳужайралари кўп микдордаги оч пушти рангли цитоплазма ва юмалоқ, ахроматик ядроларга эга. Бунда пролиферация ва дифференциация нотекис ифодаланган - айрим зоналарда ҳужайралар зич жойлашган бўлса, бошқаларида ҳужайралараро бўшлиқларнинг кенгайиши кузатилади. Яллиғланиш инфильтрацияси ўчоқли хусусиятга эга бўлиб, нейтрофиллар ва лимфоцитлар устунлик қилган аралаш ҳужайравий таркибга эга, якка-якка плазматик ҳужайралар ҳам учрайди. Инфильтратлар асосан перифокал жойлашган бўлиб, кўпинча шикастланган спираль артериялар атрофида тўпланади. Синцитиотрофобласт ҳужайралари алоҳида, полиморф йирик ҳужайралар кўринишида бўлиб, уларнинг ядроси гиперхром, цитоплазмаси эса вакуоллашган. Улар ворсинкалар четлари бўйлаб тарқоқ гуруҳлар ёки децидуал тўқимада якка-якка “оролчалар” шаклида тарқалган. (1-расм)



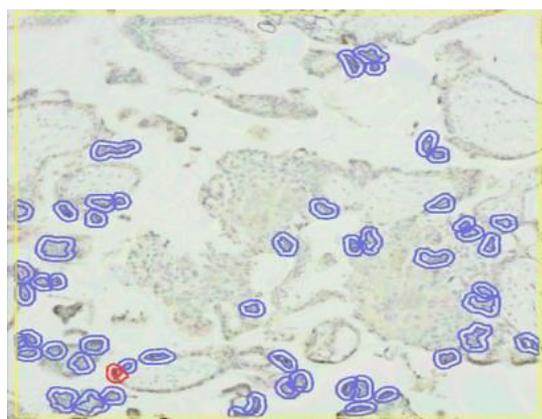
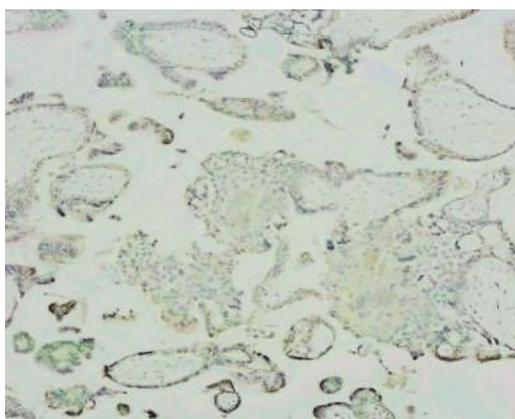
1-расм. Гистологик кесмаларда децидуал тўқима қатламлари тарқоқ яллиғланиш инфильтрацияси (а), фибриноид некрозлар (б), йирик фокуслар ва тарқоқ синцитиотрофобласт ҳужайралари (в) аниқланади. Ранг: гем-эозин, ОкхОб, 10x20.

Хорион ворсинкалари йўлдошнинг асосий тузилмавий бирликлари бўлиб, она ва ҳомила ўртасидаги моддалар алмашинувини таъминлайди. Уларнинг гуруҳланиши, ўлчамлари ва шаклларининг хилма-хиллиги эмбрионал ва плацентар ривожланиш жараёнидаги динамик ўзгаришларга боғлиқ. Бундай морфологик хусусиятлар физиологик ўзгарувчанликни ҳам, бачадон муҳитидаги ўзгаришларга мослашиш реакцияларини ҳам акс эттириши мумкин, масалан, маҳаллий гипоксия ёки микроциркуляция бузилишлари ҳолатларида муҳим аҳамиятга эга (2-расм).



2-расм. Хорион ворсинкалари тўп-тўп бўлиб жойлашган, катталиги ва шакли ҳар хил, баъзилари миксоид шишган бўлади. Ворсинкалар юзаси икки қават яссилашган трофобластлар билан қопланган. Ранг: гем-эозин, ОКхОб, 10x10.

Маълумки, эндометрий етарли пролиферациясининг асосий маркерлари қуйидагилардир: ER, PR, CD-34 ва Ki-67. Бунда ҳомила кўтара олмаслик ҳолатларида экспрессия пасайган (3-расм).

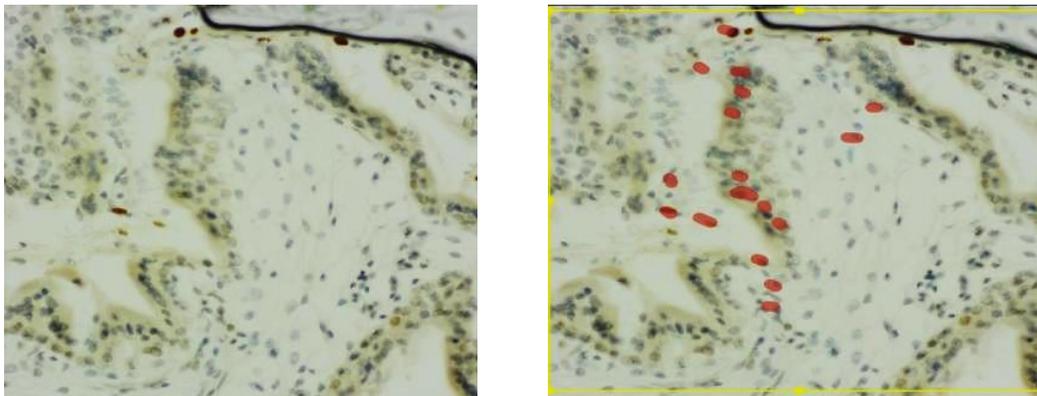


3-расм. ER маркери. Ядро бўялиши натижалари 0%, интерпретация манфий, бўялиш интенсивлиги ва Аллред шкаласи 0%. Расм: иммуногистохимёвий текширув ОКхОб; 10x10

ER иммуногистохимёвий текширувида бўяш интенсивлиги: манфий, ядроларда жигарранг пигмент Мусбат ядролар фоизи: 0 %, Аллред шкаласи: 0 (мусбат ядроларнинг 0% + интенсивлик учун 0 балл). Ядро реакциясининг

умуман йўқлиги ушбу намунада эстроген ретсепторлари экспрессиясининг паст даражасини кўрсатди.

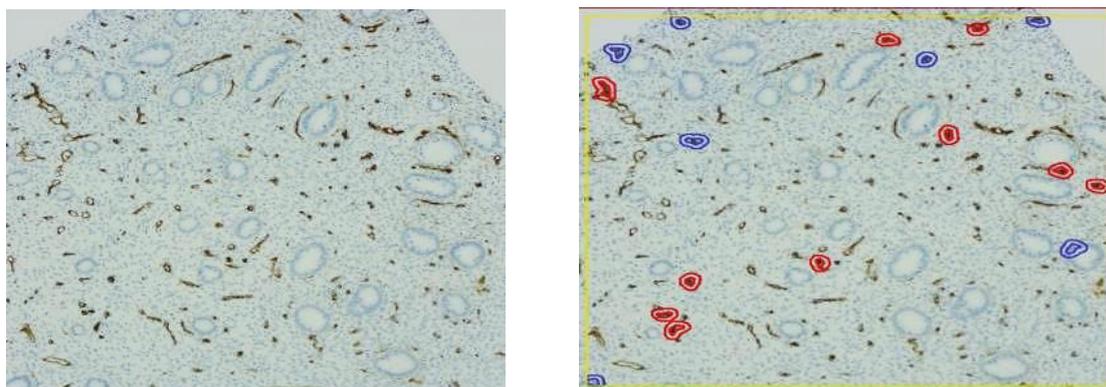
Аллред шкаласи бўйича эстроген ва прогестероннинг иммуногисто-кимёвий текширувида ядро фоизи ва бўялиш интенсивлиги 0% ни ташкил этди, децидуал эндометрит фониди - инфекция ва иммунологик омиллар билан боғлиқ бўлган децидуал тўқиманинг яллиғланишли шикастланиши ривожланмаган ҳомиладорлик оқибати бўлиши мумкин. (4-расм).



4-расм. PR маркери бўйича бўялиш интенсивлиги кучсиз, ядро бўялиши фоизи 10% ни ташкил этади, Аллред шкаласи бўйича 3 га тенг. ОКхОБ; 10x10.

Натижалар шуни кўрсатдики, ER паст экспрессия даражаси 2-гурухда 60%, 3-гурухда 66%, ўрта экспрессия эса 2-гурухда 20%, 3-гурухда 23% ва юқори экспрессия 2-гурухда 20%, 3-гурухда 10% ни ташкил этди. Худди шу ҳолат PR иммуногистохимёвий текширув натижаларида кузатилди.

CD 34 - бу эндотелиал ҳужайралар юзасида экспрессияланадиган гликопротеин бўлиб, янги қон томирлар ўсиши ва васкуляризация даражасининг кўрсаткичидир. Бу эса ҳомиладорликни ривожланиши ва сақлаб қолиш учун муҳим саналади. (5-расм).



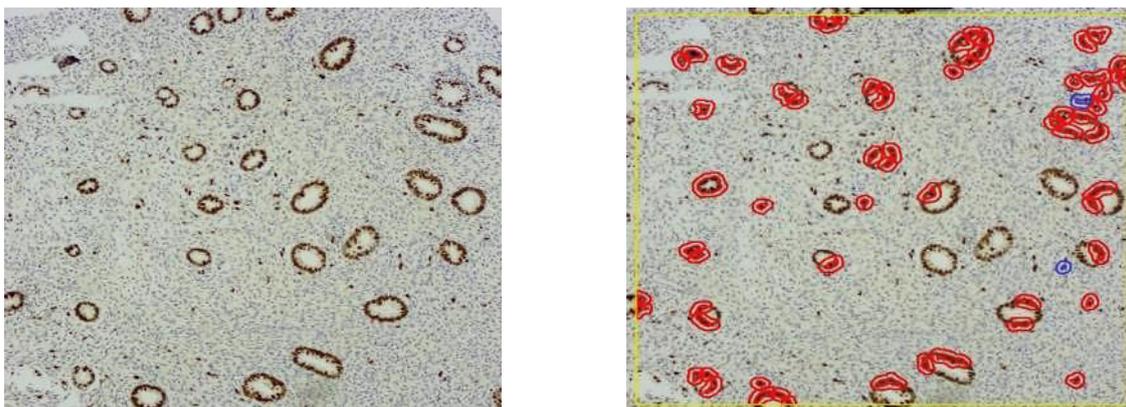
5-расм. Эндометрийда қўнғир рангли CD34 мусбат қон томирларининг иммуногистологик текшируви. Майда спираль артерияларнинг пайдо бўлиши қайд этилди. ОКхОБ.10x40 катталаштирилганда 10 та кўриш майдонидаги артериялар сони

Препарат эндометрий томирларида CD34 нинг етарли даражада ифодаланишини кўрсатади, бунда ҳам майда капиллярлар, ҳам йирикроқ қон томир ўзанлари аниқ кўринади. Томирлар тўрининг кенгайган бўшлиқлари

ва юқори зичлиги эрта ривожланмаган ҳомиладорлик шароитида децидуал тўқиманинг кучайган васкуляризациясига мос келади.

Натижалар шуни кўрсатдики, CD-34 паст экспрессия даражаси 2-гуруҳда 40%, 3- гуруҳда 40%, ўрта экспрессия эса 2-гуруҳда 40%, 3-гуруҳда 26% ва юқори экспрессия 2- гуруҳда 20%, 3-гуруҳда эса 3,3% кузатилди.

Ушбу тадқиқотда Ki-67 иммуногистохимёвий маркерининг экспрессия даражаси йўлдош ва эндометрий тўқималарида пролиферация индекси баҳоланди. Материал сифатида: бачадон эндометрийси ва йўлдош тўқималаридан намуна олинди. Иммуногистохимёвий усул ёрдамида Ki-67



6-расм. Эндометрий тўқимасида Ki-67 иммуногистохимёвий маркер экспрессияси ва пролиферация индекси. Строма бўялгандаши пролифератив фаолик 5-8%. Бўялиш усули: иммуногистохимия, ОКхОБ;10x40.

экспрессияси аниқланди ва пролифератив индекс ҳисобланди. (6-расм)

Натижалар шуни кўрсатдики, Ki-67 паст экспрессия даражаси 2-гуруҳда 80%, 3- гуруҳда 66%, ўрта экспрессия эса 2-гуруҳда 20%, 3-гуруҳда 23% ва юқори экспрессия фақатгина 3-гуруҳда 3,3% кузатилди. Ki-67 пролифератив индекси эпителийда ҳам, стромада ҳам паст бўлганли кузатилди.

Диссертациянинг “**Ҳомила тушиши патологиясининг гематологик ва иммунологик жиҳатлари**” деб номланган тўртинчи бобида одатий ҳомила тушиши ривожланишининг гематологик ва иммунологик жиҳатлари таҳлил қилинган.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, 2-гуруҳдаги (асосий гуруҳ) 11 та гематограмма параметрларидан 8 таси (72,73%) назорат гуруҳидан (1-гуруҳ) статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилган. Шу билан бирга, улардан 4 таси: гемоглобин, эритроцитлар, тромбоцитлар ва таёқча ядроли нейтрофиллар назоратга нисбатан сезиларли даражада камайган ($p < 0,05$), қолган 4 таси эса ранг кўрсаткичи, лейкоцитлар, лимфоцитлар ва эозинофиллар назоратга нисбатан сезиларли даражада ошган ($p < 0,05$). Айниқса, тромбоцитлар ва таёқча ядроли нейтрофиллар умумий сонининг камайиши ($p < 0,001$), лейкоцитлар ва эозинофиллар умумий сонининг ошиши ($p < 0,001$) яққол намоён бўлди. Асосий гуруҳдаги беморларда периферик қон кўрсаткичларининг номутаносиблиги прегравидар тайёргарлик ўтказилишидан қатъий назар қайд этилди. Ҳомиладор аёлларда гемостазиограмма билан бирга коагулограмма таҳлили ҳам гуруҳлар бўйича қиёсий жиҳатдан ўтказилди. Маълумки, коагулограмма қоннинг ивиш ва ивишга

қарши тизими ҳолатини баҳолаш учун қон таҳлилидир. Бунда протромбин индекси (ПТИ), протромбин вақти (ПВ), халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН), фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), фибриноген, Д-димер оксил фрагменти аниқланди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Бизнинг тадқиқотимизда 2-гурӯҳдаги ПТИ ($79,60 \pm 1,29\%$) назорат маълумотларидан деярли фарқ қилмади ($79,34 \pm 0,69\%$, $P > 0,05$), 3-гурӯҳда (таққослаш гурӯҳи) бу кўрсаткич 1- ва 2-гурӯҳларга нисбатан пасайган ($75,98 \pm 0,54\%$, $P < 0,05$). Демак, прегравидар тайёргарлик ПТИга ижобий таъсир кўрсатиб, назорат гурӯҳи даражасига кўтарилди. Бироқ, ПВ (протромбин вақти) кўрсаткичи бўйича бундай қонуният кузатилмади, чунки барча таққосланган гурӯҳларда ушбу параметр сезиларли даражада фарқ қилмади ($p > 0,05$).

1-жадвал

Тадқиқот гурӯҳлари бўйича ҳомиладор аёлларда коагулограмманинг қиёсий кўрсаткичлари

Коагулограмма кўрсаткичлари	Тадқиқот гурӯҳлари		
	1-гурӯҳ, (n=53)	2-гурӯҳ (n=47)	3-гурӯҳ (n=51)
ПТИ, %	$79,34 \pm 0,69$	$79,60 \pm 1,29 \leftrightarrow$	$75,98 \pm 0,54^* \downarrow \wedge$
ПВ, сек	$16,21 \pm 0,26$	$16,65 \pm 0,29 \leftrightarrow$	$16,08 \pm 0,22 \leftrightarrow \wedge$
ПО	$1,11 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,03^* \downarrow$	$1,02 \pm 0,04^* \downarrow$
ХМН, ед	$1,04 \pm 0,02$	$0,99 \pm 0,05 \leftrightarrow$	$0,88 \pm 0,05^* \downarrow \wedge$
ФҚТВ, сек	$27,1 \pm 0,17$	$26,2 \pm 0,29^* \downarrow$	$26,07 \pm 0,26^* \downarrow$
Фибриноген, г/л	$3059,1 \pm 44,4$	$2976,6 \pm 105,85 \leftrightarrow$	$2707,3 \pm 80,14^* \downarrow \wedge$
Д-димер, мкг FEU/мл	$60,96 \pm 6,05$	$632,4 \pm 13,4^* \uparrow$	$1280,5 \pm 80,9^* \uparrow \wedge$

Изоҳ: * - назорат гурӯҳига нисбатан ишончли фарқланиш белгиси; $\uparrow \downarrow$ - ўзгариш йўналишлари; \wedge - 2 ва 3-гурӯҳлар ўртасидаги ишончли фарқ белгиси; \checkmark - ишончли фарқ йўқ.

Бундан ташқари, ПТИ (протромбин индекси) кўрсаткичининг назорат гурӯҳига нисбатан пасайиши аниқланди: 1-гурӯҳда 1,06 марта, 2-гурӯҳда 1,09 марта ($p < 0,05$). Шунга ўхшаш номутаносиблик ХМН (халқаро меъёрлаштирилган нисбат) бўйича ҳам кузатилди: асосий гурӯҳда ўртача қиймат $0,99 \pm 0,05$ бирликни ташкил этди, бу назорат гурӯҳи ($1,04 \pm 0,02$ бирлик) билан таққосланади, таққослаш гурӯҳида эса бу кўрсаткич сезиларли даражада паст ($0,88 \pm 0,05$ бирлик) бўлиб, 1,18 баравар пасайишга мос келади ($p < 0,05$). Бу қон ивиш тизимидаги нозикроқ ўзгаришларни кўрсатиши мумкин, чунки ХМН ПТИга қараганда сезгирроқ кўрсаткич ҳисобланади. Барча тўртта кўрсаткич (ПТИ, ПВ, ПО, ХМН) 2-асосий ва 3-таққослаш гурӯҳларда бир йўналишда ўзгарди. Бироқ, таққосланган гурӯҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжудлигига қарамай, назорат гурӯҳига нисбатан клиник жиҳатдан сезиларли оғишлар аниқланмади.

Шуни таъкидлаш керакки, ФҚТВ ва Д-димер каби коагулограмманинг бошқа баъзи параметрлари турли йўналишдаги ўзгаришларни кўрсатди. 2- ва 3-гурӯҳлардаги беморларда ФҚТВ $26,2 \pm 0,29$ сек. ва $26,07 \pm 0,26$ сек. га тенг бўлиб, назорат гурӯҳидан 1,3 ва 1,04 мартага ишончли паст бўлди ($p < 0,05$). Шу билан бирга, Д-димер даражаси сезиларли даражада ошди: 2-гурӯҳда 10,37

баравар ($632,4 \pm 13,49$ мкг ФЕУ/мл), 3-гурухда 21,01 баравар ($1280,5 \pm 80,9$ мкг ФЕУ/мл) назорат гуруҳига ($60,96 \pm 6,05$ мкг ФЕУ/мл) нисбатан, $p < 0,001$.

Ўтказилган тадқиқотда фибриноген даражаси 3-гурух ҳомиладор аёлларида назорат гуруҳига нисбатан 1,13 баравар ($p < 0,05$) ва 2-гурух беморларида 1,03 баравар сезиларли даражада камайганлиги аниқланди, аммо иккинчи ҳолатда фарқ ишончсиз эди ($p > 0,05$). Бу ҳомиладорлик қон ивишининг пасайиши белгилари билан кечаётганлигини кўрсатади ва ўтказилган прегравидар тайёргарлик фибриноген даражасининг меъёрга яқин қийматларгача тикланишига ёрдам берди, бу унинг ижобий таъсирини тасдиқлайди.

Кейинчалик ҳомиладор аёллар қонида гормонлар, жумладан эстрадиол, одам хорионик гонадотропини (ОХГ) ва плацентар лактоген (ПЛ) даражасини аниқлаш амалга оширилди (2-жадвал).

2-жадвал

Прегравидар тайёргарланган ва тайёрланмаган аёллар қонидаги гормонлар миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари

Гормонлар	Тадқиқот гуруҳлари		
	1-гурух, n=53	2-гурух, n=47	3-гурух, n=51
Эстрадиол, пг/мл	$4,47 \pm 0,19$	$2,80 \pm 0,24^* \downarrow$	$3,16 \pm 0,42^* \downarrow$
Прогестерон, пг/мл	$9,65 \pm 1,10$	$14,5 \pm 3,86^* \uparrow$	$6,88 \pm 0,88^* \downarrow \wedge$
ХГЧ, МЕ/л	$2,64 \pm 0,22$	$4,90 \pm 0,71^* \uparrow$	$14,77 \pm 0,29^* \uparrow \wedge$
ПЛ, мг/л	$0,34 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,06^* \uparrow$	$2,03 \pm 0,08^* \uparrow \wedge$

Изох: *- 1-гурух маълумотларига нисбатан ишончли фарқ белгиси; $\uparrow \downarrow$ - ўзгариш йўналишлари; \wedge - 2 ва 3-гурухлар ўртасидаги ишончли фарқ белгиси.

1-гурухда ва 2-гурухда кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан мос равишда 1,60 ва 1,41 баравар паст бўлган ($p < 0,05$). Аммо прогестерон даражаси бўйича бошқача натижалар олинди, 2-гурухда ва 3-гурухда кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан турли йўналишларда ўзгарди ($p < 0,05$). Прогестерон даражаси 3-гурухда назорат гуруҳига нисбатан 1,40 баравар камайди ($P < 0,05$), 2-асосий гуруҳ бу назорат гуруҳига нисбатан 1,50 баравар кўп ($P < 0,05$). Ҳомиладор аёлларда прогестерон концентрациясининг бундай номутаносиблиги ўтказилган прегравидар тайёргарликнинг таъсири эканлиги аниқланди.

Маълумки, ХГЧ ҳомиладорликни таниб олиш гормони бўлиб, ўсаётган эмбрионни ўраб турган трофобласт хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади. Бизнинг тадқиқотимиз доирасида ушбу гормон пасайгани аниқланди: 1-гурухда $2,64 \pm 0,22$ МЕ/л, 2-гурухда $4,90 \pm 0,71$ МЕ/л, 3-гурухда $14,77 \pm 0,29$ МЕ/л. Аниқланган қийматларнинг бундай яққол номутаносиблиги текширилган ҳомиладор аёлларда патология олди ҳолати мавжудлигидан далолат беради. Плацентар лактоген-бу ҳомиладорлик пайтида фақат ҳомила йўлдоши томонидан ишлаб чиқариладиган пептид гормон. 1-гурухда ушбу кўрсаткич $0,34 \pm 0,03$ мг/л ни ташкил этди, бу референс қийматлар чегарасидадир. 2- ва 3-гурухларда ушбу кўрсаткичнинг ишончли ўсиши қайд этилди ($p < 0,05$), мос равишда 3,56 ва 5,97 марта ($P < 0,001$).

Иммун тизими функцияларини тартибга солишда цитокинларнинг асосий ролини, шунингдек, патология олди ва патологик ҳолатларда уларнинг

патогенетик аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, биз текширилган ҳомиладор аёлларда цитокин ҳолатини аниқлаш ва баҳолашни мақсадга мувофиқ деб топдик. Ўтказилган клиник-иммунологик тадқиқотда ҳомиладорлар қон зардобида яллиғланиш олди (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-10) ҳамда VEGF-A даражаси таҳлил қилинди. Таққосланаётган гуруҳларнинг назорат гуруҳи (1-гуруҳ) маълумотларига нисбатан фарқларининг қарралигини аниқлаш бўйича олинган натижалар таҳлил қилинди. Тадқиқот натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Прегравидар тайёргарланган ва тайёрланмаган аёллар цитокин ҳолати параметрларидаги фарқларнинг қарралиги

Цитокинлар	Тадқиқот гуруҳлари	
	2-гуруҳ, n=47	3-гуруҳ, n=51
IL-1 β	-1,83* ↓	1,27* ↑ ^
IL-2	3,94* ↑	4,14* ↑
IL-6	19,56* ↑	33,24* ↑ ^
IL-10	2,17* ↑	1,41* ↑
IL-12	1,79* ↑	4,52* ↑ ^
TNF- α	5,57* ↑	7,01* ↑
VEGF- α	10,68* ↑	14,30* ↑ ^

Изоҳ: * - 1-гуруҳга нисбатан ишончли фарқланиш белгиси; ↑, ↓ - ўзгаришлар йўналиши, ^ - 2- ва 3-гуруҳлар ўртасидаги ишончли фарқ белгиси.

Кўрсаткичларнинг меъёрий қийматлардан фарқланиш даражаси бўйича олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, деярли барча ҳолатларда фарқланиш даражаси 3-гуруҳ беморларида юқори бўлган. 4 ҳолатда (IL-1 β , IL-6, IL-12, VEGF-A) текширилган беморларнинг 3-гуруҳ кўрсаткичлари 2-гуруҳ параметрларидан сезиларли даражада юқори бўлган ($p < 0,05$).

Шуни таъкидлаш керакки, IL-10 даражаси фарқлар қарралиги бўйича мос равишда 2,17 ва 1,41 мартани ташкил этди ($P < 0,05$). Бу яллиғланишга қарши цитокин эканлигини ҳисобга олган ҳолда, ўтказилган прегравидар тайёргарлик ушбу цитокин таркибига фарқли таъсир қилган деган хулосага келиш мумкин. Шу билан бирга, бошқа цитокинлар - яллиғланишни кўлловчи (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α) ва VEGF-A ўзгарган, барча ҳолатларда 2-гуруҳдаги кўрсаткичлар паст бўлган. Бу факт шуни кўрсатадики, ўз вақтида ўтказилган прегравидар тайёргарлик 2-гуруҳ беморларига ижобий таъсир кўрсатди, бу эса яллиғланиш жараёнининг сўниш тенденциясига олиб келди. Қон зардобидаги IL-10 (яллиғланишга қарши цитокин) концентрациясига даволаш ўз вақтида ўтказилганлиги сабабли таъсир кўрсатди. Шундай қилиб, прегравидар тайёргарлиги бўлган ва бўлмаган ҳомиладор аёлларда цитокин ҳолати параметрларидаги фарқларнинг қарралиги шуни кўрсатдики, ўтказилган даволаш 2-гуруҳ беморларига ижобий таъсир кўрсатди, чунки у ўз вақтида ўтказилди. Бу цитокинларни аниқлаш интенсивлигининг пасайишида намоён бўлди. 3-гуруҳдаги беморларда даволанишнинг таъсири кам сезиларли бўлди, буни цитокинларнинг юқори кўрсаткичлари кўрсатади. Шу муносабат билан

яллиғланиш олди цитокинлари (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) ва VEGF-A ни аниқлаш кўринишидаги диагностик мезонлар ва прогностик предикторлар таклиф этилади. Бундан ташқари, ушбу цитокинларни аниқлаш ААА бўлган ҳомиладор аёлларда ўтказилган даволаш, шу жумладан прегравидар тайёргарлик самарадорлигини баҳолаш учун тавсия этилади.

Ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидаги IL-1 β ва IL-2 миқдори тадқиқот гуруҳига қараб турли йўналишларда ўзгарди, агар IL-2 ҳар иккала гуруҳда деярли бир хил 1-гуруҳ натижаларига нисбатан мос равишда 3,94 ва 4,14 баравар ошган бўлса, IL-1 β 3-гуруҳда 1,27 баравар ошди ва 2-гуруҳда 1,83 баравар камайди. IL-2 концентрацияси бўйича 2- ва 3-гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмади, IL-1 β бўйича эса статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди (3-гуруҳда 2,32 баравар ошди). Турли йўналишдаги ўзгаришлар ушбу цитокинларнинг текширилганларда яллиғланиш жараёнида иштирок этиш даражаси, шунингдек, прегравидар тайёргарликка эга ва эга бўлмаган аёлларда ушбу патологияда уларнинг диагностик ва прогностик қиймати билан изоҳланади.

Иккала таққосланган гуруҳда қон зардобидаги IL-6 даражаси назорат гуруҳидаги беморларга қараганда 19,56 ва 33,24 баравар юқори. IL-6 миқдори бўйича асосий гуруҳ (2-гуруҳ) ва таққослаш гуруҳи (3-гуруҳ) ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни аниқлаш (3-гуруҳ фойдасига 1,70 баравар фарқ) ўз вақтида ўтказилган прегравидар тайёргарликнинг самарадорлигини кўрсатади, бу яллиғланиш жараёнининг ушбу кўрсаткичи фаоллигининг пасайишида намоён бўлди. IL-6 таркиби нафақат диагностик мезон сифатида, балки патологик ҳолатнинг натижасини ва прегравидар тайёргарликнинг самарадорлигини кўрсатадиган прогностик белги сифатида ҳам тавсия этилади.

IL-12 даражаси прегравидар тайёргарлиги бўлган ҳомиладор аёлларда физиологик ҳомиладорлик бўлган аёлларга нисбатан 1,79 баравар, прегравидар тайёргарлиги бўлмаган аёлларда эса бу кўрсаткич 4,52 баравар ошди. Иккала таққосланган гуруҳлар ўртасида 3-гуруҳ фойдасига 2,53 баравар фарқ кузатилди, IL-12 даражасининг пасайиши прегравидар тайёргарликнинг самарадорлигини кўрсатади.

2-гуруҳ аёлларида қон зардобида TNF- α 5,57 мартага ва 3-гуруҳ аёлларида 7,01 мартага ошган, иккала ҳолатда ҳам TNF- α нинг ошиши ҳомиладорлар организми иммун тизимидаги зўриқиш белгиси ҳисобланади.

Қон зардобидаги VEGF-A миқдори иккала таққосланган гуруҳда ҳам ошган, аммо ўзгаришлар интенсивлиги 3-гуруҳда юқори бўлган - мос равишда меъёрий қийматлардан 10,68 ва 14,30 баравар юқори. 2-гуруҳдаги беморларда VEGF-A нинг сезиларли даражада пасайиши ўтказилган комплекс даволашнинг натижасидир.

Диссертациянинг “УТТ ва доплеромерик текширув, корреляцион ва ROC-таҳлили усуллари натижалари” деб номланган V-бобида ҳомиладорлик тушиш хавфи учун хос бўлган доплеромерик ўзгаришларнинг олинган натижалари келтирилган. Эндометрийнинг органик патологияси учун прегравидар тайёргарлик кўрган беморларда циклнинг биринчи фазасида

ўтказилган текширув натижалари эндометрий патологиясининг йўқлигини кўрсатди.

Ҳайз циклининг 1-фазасида гуруҳларда М-Эхо параметрларининг статистик жиҳатдан сезиларли фарқини кўрсатди. 2-гуруҳдаги барча беморларда бачадон М-эхоси кўрсаткичларининг ошганлиги қайд этилди. Айтиш жоизки, эндометрий қалинлиги бўйича статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланиш ($11,0 \pm 0,51$ мм) прегравидар комплекс терапиядан ўтган беморларда тайёргарликсиз аёлларга нисбатан ($7,7 \pm 0,74$ мм, $p=0,001$) кузатилди. Бироқ 2-гуруҳ беморларининг натижалари назорат гуруҳидан ($11,4 \pm 0,35$, $p>0,05$) фарқ қилмади. 3-гуруҳ аёлларининг М-эхо ўртача кўрсаткичини назорат гуруҳи билан таққослаганда, статистик жиҳатдан сезиларли фарқ $3,7 \pm 0,39$ мм (32,5%), 2- ва 3-гуруҳлар ўртасида эса $3,3 \pm 0,23$ мм (30%) ни ташкил этди. Бизнинг маълумотларимизга кўра, ҳомила тухумини имплантацияси учун қулай шароит яратилиши мумкин бўлган эндометрий қалинлигининг чегара даражаси ўртача 8,3 мм ва ундан юқори бўлиши мумкин.

Бачадон томирларида қон оқими спектри профилининг таҳлили периферик қаршилик индексларини ва резистентлик индекси (RI) ни ҳисоблаш орқали амалга оширилди. Ҳомиладорликнинг 4-11 ҳафтасида ўтказилган доплерометрия имплантация жараёнлари ва хорионнинг ривожланишини кўрсатади. 20-23 ҳафталарда эса бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош тизимидаги қон оқимининг ҳолатини акс эттиради.

Ультратовуш текшируви ўтказилганда 3-гуруҳда миоетрийнинг маҳаллий қисқариш соҳаси аниқланди, улар 27 нафар беморда (54%) хорион ажралиш соҳаси 12 нафар (24%), йўлдошнинг пастда жойлашуви 6 нафар (12%), нормал ультратовуш кўриниши қолган 5 нафар беморда (5%) аниқланди. 2-гуруҳ ҳомиладор аёлларда қиёсий жиҳатдан ўрганилганда фақат миоетрийнинг қисқариши 8 нафар (16%), қолган 39 нафар (84%) аёлда патологик ўзгаришлар аниқланмади.

Тадқиқот давомида 10 дан ортиқ кўрсаткичларнинг статистик жиҳатдан ишончилигига эътибор қаратилди, фақатгина аҳамиятли бўлган кўрсаткичлар келтирилди.

4-жадвал

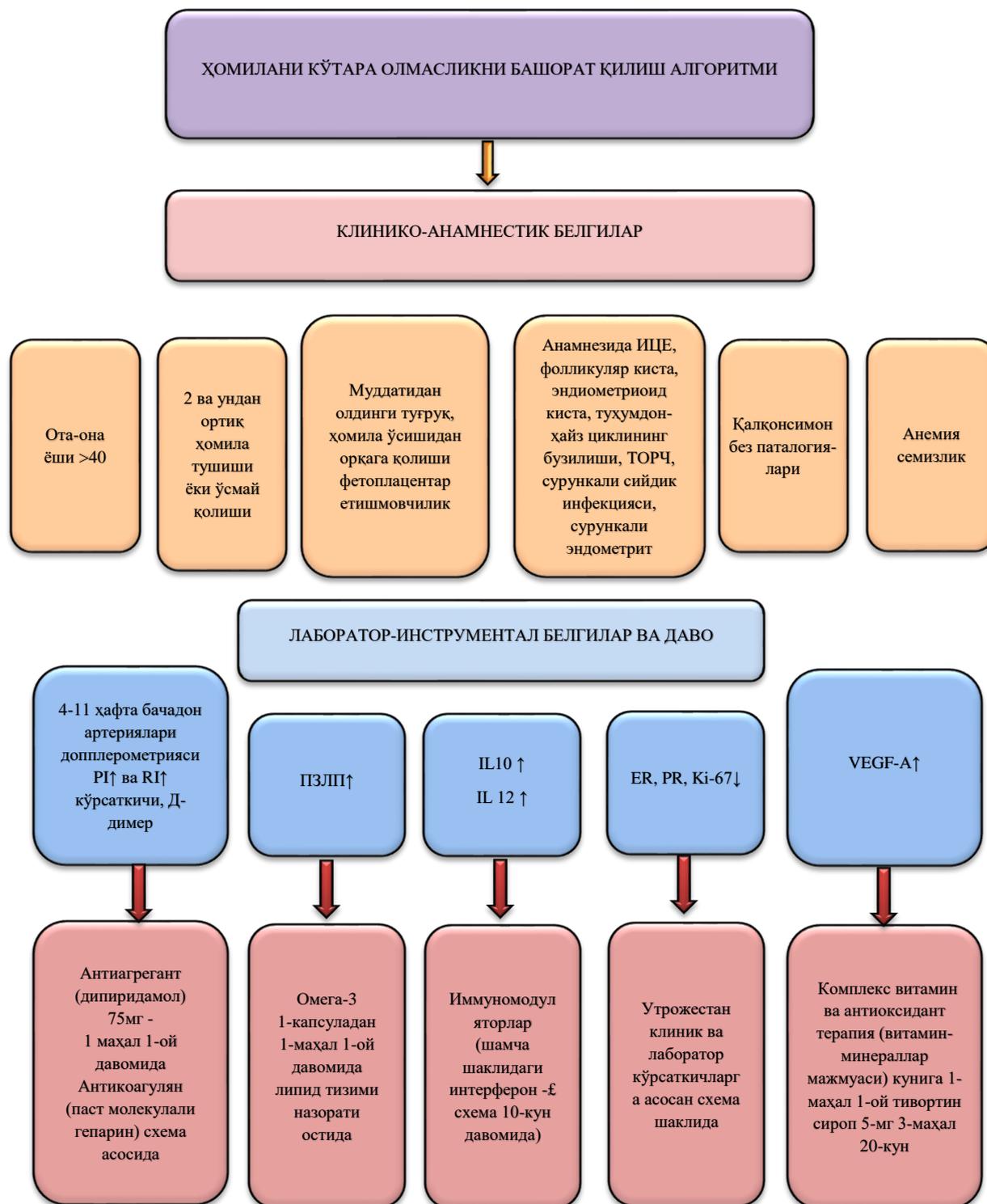
Ҳомила тушишида муҳим биомаркерларнинг махсуслиги ва сезгирлиги даражалари

Биомаркерлар	AUC	Сезгирлик (%)	Махсуслик (%)	Чегара
D-димер	1,000	100	100	613 нг/мл
Плацентар лактоген	0,996	93,3	100	1,12 мг/л
Индексация пульсации (PI)	0,800	80	93,3	2,2
CD-34	0,938	93,3	93,3	2,00

Ушбу жадвалдан қуйидаги хулосалар келиб чиқади:

- D-димер ва плацентар лактоген юқори сезувчанлик ва спецификликка эга бўлган энг аниқ предикторлардир ($AUC \approx 1,000$ ва $0,996$).

- Бачадон артерияси пульсацияси индекси ва CD-34 ҳам аҳамиятли, аммо камроқ дискриминацияли (AUC= 0,800 ва 0,938).
- Прегравидар тайёргарлик биомаркерлар даражасига сезиларли таъсир кўрсатади: прегравидар тайёрланмаган аёлларда Д-димер, йўлдош лактогени ҳамда PI кўрсаткичлари юқори, CD-34 экспрессияси эса паст бўлиб бу ҳомила тушиш хавфининг ошиши билан боғлиқ.



ХУЛОСА

1. Одатий ҳомилани кўтара олмаслик билан оғриган аёлларда ҳомила тушиш ҳолати учраш сонига мос равишда хавфнинг ҳомиладорликнинг физиологик кечишига нисбатан 2-3,4 бараваргача ошиши аниқланди.

2. Сариклик қопининг ҳомиладорликнинг 11-14 хафтасида 16% га камаймаслиги, хорион қавати қалинлиги 22% га камайганлиги ва бачадон артериялари PI ва RI кўрсаткичи 1,51 ва 2,05 мартага ошганлиги аниқланди ва УТТ да гестациянинг эрта муддатларида ҳомила тушиши эхтимолини башорат белгиси сифатида қабул қилиниши мумкин.

3. Ҳомиладорликнинг 11-14 хафтасида прогестероннинг 38% га, ХГЧ нинг 35% га камайиши, йўлдош васкуляризацияси маркерлари бўлган VEGF-A нинг 24% га пасайиши, гормонал дисбаланс ва тўқима ўзгаришларига боғлиқ ҳолда одатий ҳомила ташлашнинг асосий омили эканини кўрсатди.

4. KI-67 маркерининг экспрессиясининг ҳомиладорлик даврида 40,0% дан камлиги даражасинининг аниқланиши, IL-1 β 1,27 мартага, IL-2 4,14 мартага камайиши, IL-6 1,70 камайиши, TNF- α 5,57 мартага ошиши, IL-10 2,17 мартага, IL-12 1,79 мартага ошиши одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда қўлланилган даво чорасининг самарадорлигидан далолат беради.

5. Одатий ҳомила тушиши кузатилган аёлларда ПЗЛП ларда ХС миқдори 1,14 ва 1,31 мартага юқори эканлиги, Д-димернинг нормага нисбатан 3,66 мартадан ортиши ҳомила тушиши хавфининг эрта башорат маркери бўлиб ҳисобланди.

6. Қўлланилган алгоритм асосидаги мажумавий даволаш натижасида эрта гестацион муддатларда одатий ҳомила тушиш хавфини 24,4% га, ретроплацентар гематома пайдо бўлишини 35,6% камайтириб, доплерометрик кўрсаткичларни эса, 33,3% га яхшиланишига олиб келди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/29.02. 2024.Tib.93.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО**

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

СУЛТОНОВА НИГОРА АЪЗАМОВНА

**ПРОБЛЕМЫ ИММУНОМОРФОЛОГИИ РЕПРОДУКЦИИ И
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, А ТАКЖЕ СОВРЕМЕННЫЕ
АСПЕКТЫ ИХ РЕШЕНИЙ**

14.00.02 - Морфология

14.00.01 - Акушерство и гинекология

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

БУХАРА - 2025

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2025.1. DSc/Tib1208.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные консультанты:

Тешаев Шухрат Жумаевич
доктор медицинских наук, профессор

Негматуллаева Мастура Нуруллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Расулов Хамидулла Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Қурбонов Саид Сафарович
доктор медицинских наук, профессор

Старцева Надежда Михайловна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Андижанский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании разового научного совета на основании Научного совета DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сина (Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуванская, 23, Веб-сайт: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сина (зарегистрирована № ____). (Адрес: 200118, г. Бухара, Гиждуванская, 23, e-mail: info@bsmi.uz)

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

М.Р. Мирзоева

Заместитель председателя разового научного совета на основании Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc)

Н.К. Дустова

Ученый секретарь разового научного совета на основании Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc)

А.Р. Облокулов

Председатель Научного семинара при разовом научном совете на основании Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время патология невынашивания беременности остается одной из актуальных проблем современного акушерства. Данная проблема сегодня приобретает особое значение не только в области медицины, но и в социальной и экономической сферах, поскольку преждевременное прерывание беременности негативно влияет на демографические показатели государства. Актуальность данной патологии беременности обусловлена высокой частотой повторяющихся случаев невынашивания, а также тяжелыми, необратимыми последствиями для общего здоровья женщины и ее репродуктивной системы.

Особое внимание, уделяемое научными исследователями по всему миру изучению и исследованию этиологических факторов репродуктивных заболеваний, связано с ростом и распространением данной патологии. По мнению исследователей, проблема репродуктивного здоровья становится крайне актуальной во всем мире не только с медицинской, но и с социальной точки зрения. Ряд отечественных и зарубежных ученых отмечают, что на сегодняшний день выкидыши наблюдаются в 10-25% всех ожидаемых беременностей; в первом триместре беременности этот показатель может достигать от 50% до 80%, во втором триместре его количество может достигать 20%, а в третьем триместре беременности - до 30%. «...Согласно данным ВОЗ, данная патология составляет 2-4% от всех беременностей, причем наибольшая потеря плода наблюдается преимущественно в раннем эмбриональном периоде беременности...»¹.

В нашей стране патогенетические основы развития выкидышей на ранних сроках беременности до сих пор полностью не изучены, и, в связи с этим на сегодняшний день реализуются комплексные меры по повышению качества оказываемой медицинской помощи в соответствии с мировыми стандартами с целью ранней диагностики, лечения и профилактики возможных осложнений данной патологии. Определены такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, а также формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»² Эти задачи являются одним из актуальных направлений повышения уровня современной медицинской помощи в охране здоровья женщин репродуктивного возраста и разработки методов снижения риска прерывания беременности путем совершенствования использования современных технологий для предоставления качественных медицинских

¹ Clement E.G., Horvath S, McAllister A, Koelper NC, Sammel MD, Schreiber CA. The Language of First-Trimester Nonviable Pregnancy: Patient-Reported Preferences and Clarity. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):149-154.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года No УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

услуг.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, установленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года №УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых реформ в системе здравоохранения», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-216 «О мерах по усилению охраны материнства и детства в 2022-2026 годах», а также в других нормативно-правовых актах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные мультицентровые рандомизированные исследования по изучению патогенетических механизмов развития невынашивания беременности на ранних сроках и чувствительности эндометрия к определенным гормональным рецепторам проводятся в ведущих научных центрах и лечебных учреждениях мира, в том числе: FIGO (Международная федерация акушеров и гинекологов), Европейское общество репродуктивного здоровья и эмбриологии человека (ESHRE), Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG), Женевский фонд медицинского образования и исследований (Швейцария), Университетская клиника Гейдельберга (Германия), Перинатальный центр Leïla Charbal-Auxiliaire Puéricultrice (Франция), Международный центр Университета Пекс (Венгрия), Университетская больница Токио (Япония), Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова (Казахстан), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии (Узбекистан) и Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

Результаты исследований по улучшению ранней диагностики факторов риска и привычного невынашивания беременности с использованием иммуногистохимических маркеров эндометрия и плаценты, в зависимости от чувствительности к определенным маркерам, привели к нескольким новым подходам в ведении пациенток с данной патологией. Венским медицинским университетом (Австрия) доказана роль маркеров Ki-67, CD-34 и рецепторов эндометрия (ER, PR), а акушерским отделением Лейпцигского университета (Германия) разработаны методы, направленные на оценку роли различных

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации произведен по следующим источникам: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; www.who.int; www.cdc.gov/hpv; www.gavialliance.org; www.worldofscience.org; www.scopus.com

биомаркеров в прогнозировании самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности.

На сегодняшний день во всем мире ряд научно-практических центров проводит научные исследования по изучению роли биохимических, иммуногистохимических и доплерографических маркеров в развитии самопроизвольного выкидыша, а также по разработке современных методов диагностики и лечебно-профилактических мероприятий данной патологии.

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день в 50% случаев не выявлен фактор, вызывающий самопроизвольный выкидыш, и изучение причин данной патологии беременности по-прежнему остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Несмотря на многочисленные научные исследования, посвященные проблеме раннего выкидыша и связанным с ним факторам, роль иммунологических и иммуногистохимических факторов в патологии беременности до сих пор недостаточно изучена (Qublan H.S., 2023). Результаты исследований, проведенных в последние годы по выявлению различных факторов, непосредственно связанных с самопроизвольным прерыванием беременности, не привели к единому мнению и окончательному выводу о патогенезе данной патологии беременности (Chen J.Y., 2024). По мнению ряда авторов, если несколько лет назад наиболее важными факторами в возникновении самопроизвольного выкидыша были определены гормональные причины и истмико-цервикальная недостаточность, то сейчас преобладают инфекционные и иммунологические факторы, которые все еще недостаточно изучены (Boyle P.C., 2024).

У женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и/или с невынашиванием беременности в анамнезе наблюдается повышенная продукция гамма-интерферона IFN- γ , при этом продукция интерлейкина IL-4 значительно снижается, а изменение их соотношений свидетельствует о дисбалансе продукции цитокинов на уровне фетоплацентарной системы и является чувствительным тестом для выявления нарушений инвазивных процессов трофобласта (Доброхотова Ю.Э., 2020). Многими авторами установлено, что у 25% пациенток со спорадическим и неожиданным повторным невынашиванием беременности отмечается усиление иммунного ответа против трофобласта и воспалительных реакций, что приводит к увеличению секреции эмбриотоксических цитокинов, а также доказано, что IL-2 способствует повреждению трофобласта, а активация макрофагов приводит к продукции TNF- α и IL-12 (Сидельникова В.М., 2018). На основании данных, представленных авторами, можно сделать вывод, что общая активация иммунной системы организма косвенно связана с длительными воспалительными или аутоиммунными процессами при потере плода (Вильчук К.У., 2019).

В нашей стране ряд ученых изучили факторы риска развития самопроизвольного выкидыша. У женщин с самопроизвольным невынашиванием беременности диагноз хронического эндометрита гистологически подтвержден в 73,15% случаев, а оппортунистические

микроорганизмы в эндометрии выявлены в 86,7%, что может привести к активации иммунопатологических процессов в организме (Саиджалилова Д.Ж., 2018). По некоторым данным, физиологическое течение беременности во многом характеризуется балансом иммуностимулирующих и иммуносупрессивных процессов в организме матери и степенью участия компонентов цитокиновой системы в этом процессе (Солиева Н.К., 2022). Показатели лейкоцитарной формулы также играют важную роль в защитных реакциях организма, а СОЭ служит лабораторным показателем крови и косвенным индикатором, определяющим развитие патологического процесса (Манниезова Г.М., 2023).

Используя результаты расширенного иммуногистохимического исследования, можно изучить параметры местного иммунитета и их роль в определении этиологии и морфогенеза заболевания, а также их взаимосвязь с функцией рецепторов стероидных гормонов, что имеет важное значение при выборе тактики ведения беременности и лечения для восстановления репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста. В некоторых случаях, по мнению авторов, при изучении гуморального иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности некоторые показатели практически не отличаются от нормы. Таким образом, отсутствует окончательное мнение о взаимосвязи между гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками эндометрия и их роли в определении факторов риска самопроизвольного выкидыша, а также о корреляционных особенностях критериев оценки рецепторов эстрогена и прогестерона как маркеров рецептивности эндометрия.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательского плана Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино по теме «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма после COVID-19, включая проблемы здоровья населения Бухарской области» (2022-2026 гг.).

Цель исследования. На основе комплексных морфологических, иммунохимических, гормональных и ультразвуковых исследований определить механизмы прерывания беременности на ранних сроках и разработать соответствующие меры по ее предотвращению.

Задачи исследования:

изучение факторов риска выкидыша у женщин с привычным невынашиванием беременности;

изучение роли доплерометрических и морфометрических показателей желточного мешка, толщины хориона и маточных артерий в прогнозировании вероятности прерывания беременности на ранних сроках гестации;

изучение взаимосвязи и взаимодействия между показателями состояния гормонов, связанных с беременностью, путем иммуногистохимического

анализа морфологических особенностей abortивного материала и маркеров васкуляризации плаценты;

определение взаимосвязи маркера пролиферации Ki-67 с иммунологическим статусом женщины при выкидыше и его эффективности в лечении при выкидыше;

изучение роли изменений липидной фракции и коагулограммы как ранних прогностических маркеров у женщин с привычным невынашиванием беременности;

разработка алгоритма для снижения риска привычного выкидыша на ранних сроках гестации.

Объектом исследования послужили 151 проспективно обследованная беременная женщина с самопроизвольным выкидышем в первом триместре беременности в анамнезе, проходившая лечение в Бухарском филиале Республиканского специализированного научного центра экстренной медицинской помощи в 2022-2025 годах, а также истории болезни 98 ретроспективно изученных женщин с привычным невынашиванием беременности.

Предметом исследования послужили образцы анализов крови, взятые у пациентов, соскобы эндометрия и результаты иммуногистохимических исследований.

Методы исследований. Были использованы общеклинические, инструментальные, ультразвуковые, биохимические, гормональные, иммунологические, иммуногистохимические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Доказано, что наличие желточного мешка размером не менее 6 мм, неправильной формы и наличия кальцификатов в его стенке отрицательно влияет на развитие плода и даже служит маркером в прогнозировании преждевременного выкидыша;

Установлено, что повышение показателей PI и RI в маточных артериях на ранних сроках беременности является прогностическим маркером, предсказывающим возможность прерывания беременности;

Изучена корреляционная связь между иммуногистохимическими маркерами, половыми гормонами и цитокинами. Доказано, что повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и снижение ER (эстрогеновых рецепторов), PR (прогестероновых рецепторов), Ki-67 и ИЛ-10 являются основными факторами, способствующими привычному выкидышу.

Доказана эффективность терапии угрозы выкидыша на основании изменений баланса между провоспалительными и противовоспалительными маркерами в ранние сроки беременности.

Обосновано, что проведение комплексного лечения на основе разработанного алгоритма приводит к снижению риска выкидыша и возникновения ретроплацентарной гематомы, улучшению доплерометрических показателей и сохранению беременности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

В результате изучения материала самопроизвольно абортированного плода в первом триместре беременности доказана диагностическая значимость комплексного исследования гистологических и иммуногистохимических показателей при оценке патологических изменений хориона и плодного ложа в определении прогноза заболевания.

Установленные маркеры для прогнозирования и ранней диагностики угрозы прерывания беременности с ранних сроков, а также данные о морфофункциональных нарушениях в маточно-плацентарной системе, в перспективе изучение особенностей их взаимосвязи с иммунными факторами станут основой для пренатальной подготовки и дифференцированной тактики эффективного ведения беременности с ранних сроков у пациенток с невынашиванием.

На основании проведенных научных исследований, алгоритм ранней диагностики и прогнозирования, разработанный на основе прогностических маркеров риска потери беременности, патогенетического выкидыша, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, осложненным выкидышем, пренатальная подготовка на ранних сроках беременности и корригирующая этиопатогенетическая терапия могут обеспечить надлежащее течение беременности и ее успешное завершение.

Достоверность результатов исследования основывается на применении точных теоретических подходов и использовании современных биохимических, иммунологических, иммуногистохимических маркеров, результатов ультразвукового исследования, доплерометрии и дополнительных клинико-лабораторных исследований, достаточном количестве пациентов, сопоставлении результатов исследования с научными работами отечественных и зарубежных авторов. Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждаются заключениями принявших и утвердивших их организаций.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что данные, полученные на основании анамнестических, биохимических, иммунологических, иммуногистохимических показателей и функциональных методов исследования у беременных с привычным невынашиванием, объясняются информацией по раннему выявлению и диагностике риска потери плода у беременных с привычным невынашиванием, начиная с ранних сроков беременности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные результаты вносят существенный вклад в совершенствование научных исследований в области акушерства и гинекологии при разработке комплексных терапевтических мероприятий для беременных женщин группы риска. Полученные результаты позволяют выявить и внедрить в теоретическую и практическую медицину новые методы и механизмы лечения и диагностики.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов комплексных морфологических, иммунохимических, гормональных и ультразвуковых исследований, направленных на выявление механизмов прерывания беременности на ранних сроках и разработку соответствующих мер по ее предотвращению:

первая научная новизна: Доказано, что наличие желточного мешка размером не менее 6 мм, неправильной формы и наличия кальцификатов в его стенке отрицательно влияет на развитие плода и даже служит маркером в прогнозировании преждевременного выкидыша. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* использование показателей ультразвукового исследования в качестве прогностического маркера позволяет предотвратить привычные выкидыши и связанные с ними осложнения в репродуктивном периоде. *Экономическая эффективность научной новизны обоснована* сокращением количества обращений за амбулаторной помощью и снижением затрат на стационарное лечение. За счет сокращения дней стационарного лечения для каждого пациента достигнута экономическая эффективность до 300 000 сумов. Из общего количества пациентов было сэкономлено 45 300 000 сумов. *Вывод:* в репродуктивном периоде снижены затраты, связанные с риском привычного выкидыша и сопутствующих осложнений, разработаны меры по их предотвращению, сэкономлено 45 300 000 сумов.

вторая научная новизна: Установлено, что повышение показателей PI и RI в маточных артериях на ранних сроках беременности является прогностическим маркером, предсказывающим возможность прерывания беременности. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* Оценка повышения показателей PI и RI маточных артерий при ультразвуковом исследовании позволила выявлять риск выкидыша на ранних сроках беременности. *Экономическая эффективность научной новизны обоснована следующим:* с учетом вышеуказанных показателей удалось сократить срок госпитализации с 7 до 5 дней до развития осложнений и на этой основе снизить затраты на медицинские услуги. За счет сокращения дней пребывания в стационаре для каждого пациента достигнута экономическая эффективность до 480 000 сумов. Из общего количества пациентов сэкономлено 72 480 000 сумов. *Вывод:* выявлен ряд недостатков, связанных с диагностическими мероприятиями риска привычного выкидыша и его возможными осложнениями. Были разработаны меры по их устранению, в результате чего удалось сэкономить 72 480 000 сумов бюджетных и внебюджетных средств.

третья научная новизна: Изучена корреляционная связь между иммуногистохимическими маркерами, половыми гормонами и цитокинами. Доказано, что повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и снижение ER (эстрогеновых рецепторов), PR (прогестероновых рецепторов), Ki-67 и ИЛ-10 являются основными факторами, способствующими привычному выкидышу. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* Оценка вероятности развития патологии привычного выкидыша на ранних

стадиях позволила предотвратить ее и довести беременность до физиологического срока гестации, создав возможность для нормального протекания беременности. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* за счет сокращения диагностических мероприятий снижаются затраты, связанные с обращением за медицинской помощью в амбулаторную службу. После применения предложенных методов обследования в период пребывания пациенток в стационаре срок госпитализации беременных женщин сократился с 7-8 дней до 4 дней. При этом было сэкономлено 470 000 сумов на каждого пациента, в общей сложности 70 970 000 сумов на 151 пациента. *Вывод:* выявлен ряд недостатков в диагностике и возможных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности, а также разработаны меры по их устранению.

четвертая научная новизна: Обоснована эффективность терапии угрозы выкидыша на основании изменений баланса между провоспалительными и противовоспалительными маркерами в ранние сроки беременности. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* определение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов позволяет оценить риск привычного выкидыша, снижение воспалительного ответа организма, а также оценить в динамике другие заболевания, связанные с вышеуказанным процессом. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* За счёт сокращения объёма диагностических мероприятий снижаются расходы, связанные с обращением за медицинской помощью в амбулаторной службе. Кроме того, благодаря оптимизации диагностического процесса удалось сэкономить 300 000 сумов на одного пациента при проведении лабораторных исследований, что в общей сложности составило 45 300 000 сумов для 151 пациентки. *Вывод:* При комплексном применении всех вышеперечисленных методов лечения снижаются затраты, связанные с данным заболеванием, повышается эффективность и безопасность лечения.

пятая научная новизна: Обосновано, что проведение комплексного лечения на основе разработанного алгоритма приводит к снижению риска выкидыша и возникновения ретроплацентарной гематомы, улучшению доплерометрических показателей и сохранению беременности. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* Внедрение данного подхода в клиническую практику улучшает качество жизни пациентов за счет эффективного контроля случаев привычного невынашивания беременности и снижения риска их развития. Это уменьшает необходимость в стационарном лечении, сокращает расходы и повышает доступность оптимальной индивидуальной терапии. Кроме того, результаты исследования служат основой для разработки профилактических программ, направленных на раннее выявление и лечение случаев привычного невынашивания беременности, что способствует улучшению здоровья населения и снижению социальной нагрузки на систему здравоохранения. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* дифференцированная индивидуальная терапия стоит 250 000 сумов на одного

пациента, что составляет 37 750 000 сумов на 151 пациента. *Вывод:* Полученные результаты подчеркивают потенциал данной терапии для оптимизации расходов на здравоохранение и расширения возможностей эффективного лечения.

Данные результаты были включены в методические рекомендации «Совершенствование методов лечения и профилактики у женщин с привычным выкидышем в первом триместре беременности» (утверждено Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сина № 25- m/109 от 30 апреля 2025 г.) и «Методы совершенствования диагностики привычного выкидыша на ранних сроках беременности» (утверждено Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сины № 25- m/115 от 30 апреля 2025 г.). Внедрение научной новизны в практику: результаты внедрены в практику здравоохранения, в частности, в деятельность Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка (приказы № 32 и 33 от 06.05.2025), 2-го родильного комплекса Андижанского городского медицинского объединения (приказы № 19 и 20 от 05.05.2025) и Каракульского межрайонного перинатального центра (приказы № 72 и 73 от 05.05.2025).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, в том числе 10 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве Высшего Образования, Науки и Инноваций Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснованы актуальность и востребованность исследовательской работы, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «**Современные решения проблемы невынашивания беременности и иммунопатология репродукции**» подробно освещены результаты исследований, проведенных по

выбранной теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. В данной главе представлены распространенность, факторы риска и клинические признаки, диагностика - инструментальные и лабораторные методы исследования, современные методы лечения и меры профилактики и методы прогнозирования привычных выкидышей в репродуктивном периоде.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» изложены основные материалы и методы исследования, использованные в работе. Для выполнения цели и задач данной диссертационной работы в 2022-2025 годах было привлечено 151 женщин в репродуктивном периоде с привычными абортами в анамнезе. В первую группу вошли 53 женщин с физиологическим течением предыдущей беременности (I группа), в следующую группу вошли 47 женщин с выкидышем с ААА на сроке 4-9 недель беременности, в третью группу вошли 51 беременная женщина с более длительным сроком беременности 9-14 недель (III группа). Пациенты, включенные в исследование, обследовались и лечились в женских консультациях и БФ РНЦЭМП.

Следует отметить, что возраст женщин, включенных в группы, составил от 18 до 35 лет, средний возраст составил 28,5 года в основной группе ($p > 0,05$). Продолжительность менструального цикла составила от 25 до 32 дней, что в среднем составило 28-30 дней в основной группе и 26-27 дней в контрольной группе ($p > 0,05$). Продолжительность кровянистых выделений практически не отличалась, при этом она составила $4,2 \pm 0,5$ дня и была признана средней.

Изучены виды имеющихся гинекологических заболеваний у обследованных беременных. При этом в группах встречались истмико-цервикальная недостаточность, фолликулярная киста, эндометриодная киста, нарушение менструально-яичникового цикла, инфекция TORCH, хронический цистит, хронический эндометрит. В основной группе истмико-цервикальная недостаточность встречалась чаще на 8,15%, фолликулярная киста на 10,15%, эндометриозная киста на 6,8%, нарушение менструального цикла на 30,63%, инфекция TORCH на 25,55% и хронический цистит на 9,95% по сравнению с группой сравнения.

В исследуемых группах достоверных различий в частоте встречаемости анемии не отмечено. Заболевания щитовидной железы составляли ведущую нозологию после анемии в первой группе 60,3%, во второй группе 44,68% и в третьей группе 78,4%.

При анализе акушерского анамнеза в исследуемых группах было выявлено следующее. В контрольной группе родилось 52 (98,1%) живорожденных и 1 (1,88%) мертворожденных, с 2 выкидышами в первом триместре, 1 во втором и 1 в третьем триместре. Во второй группе 15 (31,91%) живорожденных и 2 (4,25%) мертворожденных, выкидыш в первом триместре наблюдался в 42 (89,3%), во втором триместре в 16 (34,0%) и в третьем триместре в 2 (4,25%) случаях. В третьей группе родилось 18 (35,2%) живорожденных и 4 (7,84%) мертворожденных, в первом триместре 49 (96,0%), во втором триместре 21 (41,1%) и в третьем триместре 5 (9,8%) выкидышей.

Всем обследованным женщинам были проведены клинические, клинико-инструментальные и лабораторные исследования. Определяли биохимические

маркеры (Д-димер, АЧТВ, ФНГ, ПВ, ПТИ, ХНО) и гормоны (ХГ, прогестерон). Всем обследованным пациенткам (n=151) проведено ультразвуковое исследование (доплерометрия) и морфологические и иммуногистохимические анализы у женщин с невынашиванием беременности основной группы.

Для этого использовался коагулометрический аппарат производства "Human Clot Junior" 2013 года, принадлежащий компании "Human Gesellschaft Biochemica und Diagnostica" (Wiesbaden, Germany).

Иммунологический анализ проводился твердофазным иммуноферментным методом на аппарате ИФА MR-96 A Mindray (Германия), при этом изучались показатели цитокинов IL-1, IL-10, IL-12 и TNF- α , VEGF-A (единица измерения пг/мл).

Для оценки функционального состояния маточно-плацентарной системы проводили первоначальное ультразвуковое исследование беременным с 4 по 11 неделю. При этом использовали аппарат "VOLUSEN 6."

морфологического анализа проводили с помощью окулярно-микрометрического аппарата светового микроскопа "Axiolab.A1" Сравнивались совпадающие области точек на полученных срезах, тем самым изучались показатели массовой структуры плаценты в общем органе. Количество стереометрических точек поля зрения проводили на основании спутниковых структур. Кроме того, процентное соотношение различных типов ворсинок также определялось на основе показателей классификации P. Benirschke, P.Kaufmann (1990).

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием следующих антигенов: эстрогеновый рецептор (ER) и прогестероновый рецептор (PR), Ki-67, CD-34.

Морфологическое исследование эндометрия и ворсинок хориона при беременности проводилось с использованием гистологических, иммуногистохимических и иммуноморфометрических методов исследования. При этом используются меченые флуоресцирующие антитела. Этот метод позволяет определить наличие иммунокомпетентных клеток, которые идентифицируют молекулы, ответственные за успешную имплантацию эмбриона. Гистоматериал хранится в парафиновом блоке. В патологических состояниях имплантация эмбриона нарушается из-за нарушения рецептивности эндометрия. Этот патологический процесс происходит на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. При этом также изменяется чувствительность к гормонам эстрогену (ER) и прогестерону (PR), Ki-67, CD34 для характеристики патологического состояния.

Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с вычислением среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения ($\hat{\sigma}$), стандартной ошибки среднего показателя (m), относительных величин (частота, %) исследуемого показателя. Статистическую значимость полученных измерений изучали по критерию эксцесса нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера), определяли по критерию Стьюдента

(t) с вычислением вероятности ошибки (P). Уровень достоверности $P < 0,05$ был принят за статистически значимые изменения.

В третьей главе диссертации «**Гистологический и иммуногистохимический анализ плаценты и эндометрия в случаях самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках**» представлены результаты гистологического анализа абортивного материала в исследовании.

Для микроскопического исследования образцы соскоба из эндометрия и микропрепараты, приготовленные из плаценты, окрашивали гематоксилин-эозиновым красителем и изучали под увеличением в 100 раз в окуляре микроскопа. Эта практика выполнена во 2-й и 3-й основных группах. Поскольку пациенты 1-й группы составили контрольную группу и у них не было осложненного акушерского анамнеза, им не потребовалось гистологическое исследование соскоба. Во 2-ю группу вошли женщины с повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе, которые прошли прегравидарную подготовку, а также подверглись гистологическому исследованию с отбором соскоба эндометрия и образца плаценты во время выкидыша. В 3-ю группу вошли женщины с повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе, которые не проходили прегравидарную подготовку. При этом из 47 женщин 2-й группы у 5 (11%) наблюдался выкидыш. Из них у 4 (8,5%) наблюдались самопроизвольные выкидыши до 8-9 недель, у 1 (2,1%) выкидыши на 10-12 неделе, у 6 (12%) произошли преждевременные роды. Пациенты 3-й группы (51) состояли из женщин с повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе, которые не были подготовлены к беременности, т.е. не получали специальных профилактических лечебных мероприятий, из них у 30 (58,8%) был риск выкидыша, у 10 (19,6%) - остановка сердцебиения плода к 9-10 неделе беременности, у 8 (15,7%) - самопроизвольные выкидыши до 10-12 недель беременности, а у 12 (24%) - преждевременные роды. В полученных биоматериалах на ранних сроках беременности, особенно в начале 1-го триместра, при возникновении следующих патологических состояний, гистологический анализ срезов показывает, что в некоторых наших препаратах наблюдается недостаточное количество молодых хориальных ворсин, недостаточное количество клеточных скоплений синцитиотрофобластов на поверхности внешних трофобластов и отставание в развитии трофобластных ворсин, образующихся из них, а также недостаточная толщина слоя эндометрия матки, то есть гипоплазия.

В литературе в качестве одной из основных причин самопроизвольного выкидыша приводится недостаточность желтого тела, которая и в нашем исследовании является основанием для развития вышеуказанной патологии в 40% случаев. При гистологическом анализе в качестве достоверного признака недостаточности желтого тела выявлено отсутствие пилообразных клеток, ядра, расположенные в эпителии на различном уровне, уменьшение количества спиральных сосудов по сравнению с нормой, слабо выраженная децидуализация, снижение количества нейтральных мукополисахаридов (при ШИК-реакции).

В целом, чем больше аборт и самопроизвольных выкидышей в анамнезе женщины, тем сильнее выражены признаки воспаления в образце гистологического анализа. В остальных 53,0% случаев в соскобе эндометрия были выявлены воспалительные изменения. При этом обнаружено уменьшение количества желез эндометрия, кистозное изменение желез в некоторых препаратах, признаки разрушения соединительной ткани эндометрия, признаки тромбоза сосудов. В остальных 7,0% случаев причины выкидыша не были установлены.

В микропрепарате клеточный состав крупные эпителиоидные клетки децидуальной стромы с обильной светло-розовой цитоплазмой и округлыми, ахроматическими ядрами, пролиферация и дифференцировка выражена неравномерно - в одних зонах клетки плотно прилегают, в других наблюдается расширение межклеточных пространств. Воспалительная инфильтрация было очагового характера, смешанный клеточный состав с преобладанием нейтрофилов и лимфоцитов, единичные плазматические клетки. Инфильтраты локализовались преимущественно перифокально, часто вокруг повреждённых спиральных артерий. Клетки синцитиотрофобласта были изолированные, полиморфные крупные клетки с гиперхромными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой. Распределение: разрозненные группы по краям ворсин или одиночные «островки» в децидуальной ткани (рис.1)

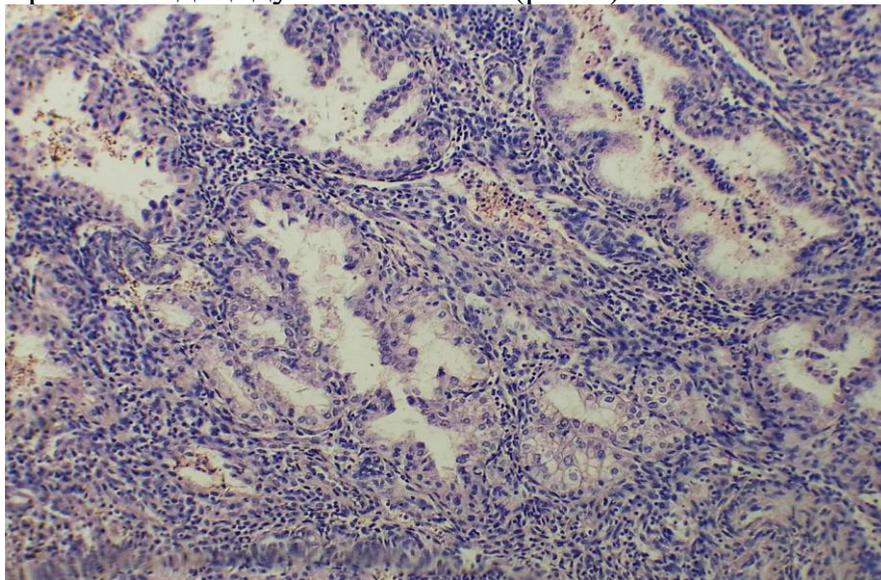


Рис.1. В гистологических срезах определяются пласты децидуальной ткани с рассеянной воспалительной инфильтрацией (а), фибриноидными некрозами (б), крупными фокусами и разрозненными клетками синцитиотрофобласта (в). Окр: гем-эозин, ОкхОб, 10х20.

Ворсины хориона представляют собой ключевые структурные единицы плаценты, обеспечивающие обмен веществ между матерью и плодом. Их группировка, многообразие по размеру и форме обусловлены динамическими изменениями в процессе эмбрионального и плацентарного развития. Такие морфологические особенности могут отражать как физиологическую изменчивость, так и адаптивные реакции на изменения в маточной среде, например, при локальной гипоксии или нарушениях микроциркуляции (рис.2).

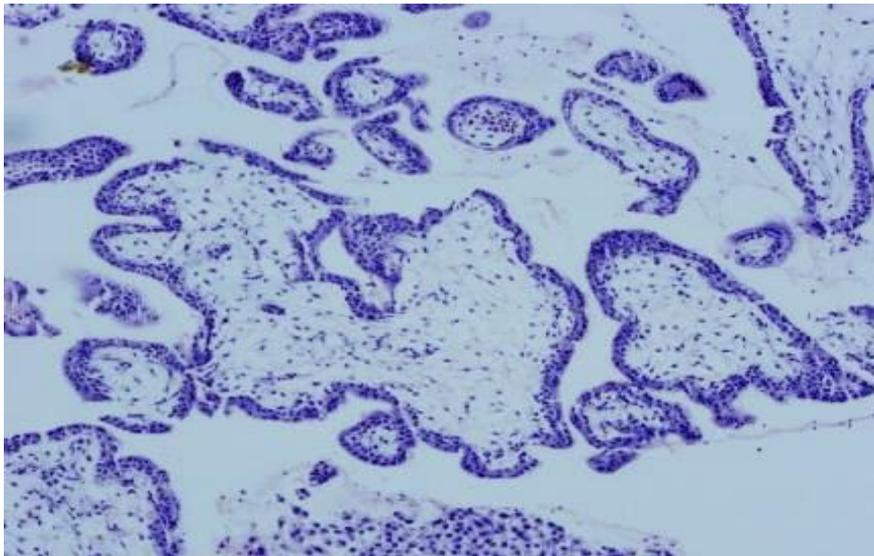


Рис. 2. Ворсины хориона расположены группами, разного размера и формы, некоторые с миксоидным отеком. Поверхность ворсин выстлана двумя слоями уплощенных трофобластов. Окр: гем-эозин, ОкхОб, 10x10.

Известно, что основными маркерами достаточной пролиферации эндометрия является: ER, PR, CD34 и Ki-67. При котором в случаях невынашивания экспрессия снижалась (рис. 3).

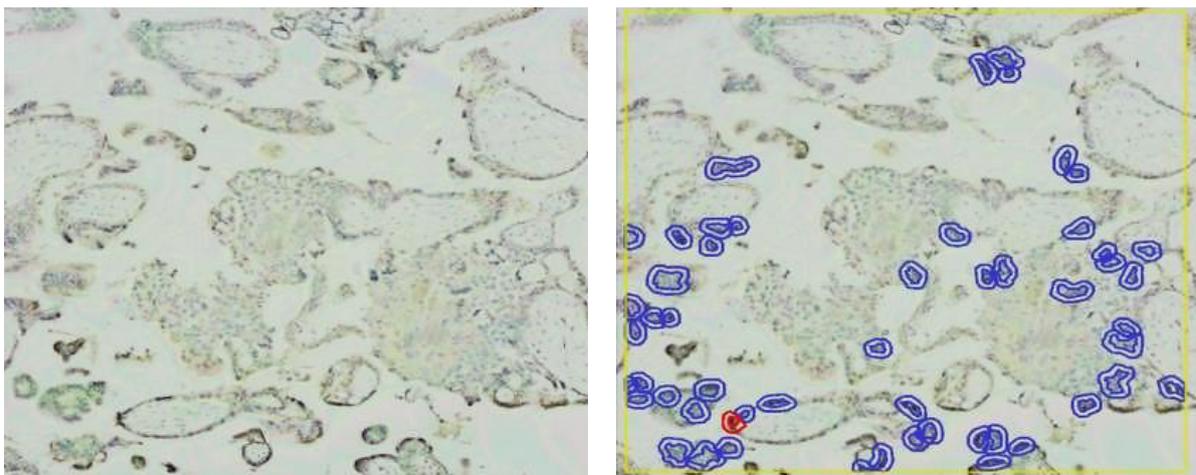


Рис 3. (а). При маркере ER интенсивность окрашивания отрицательная, процент ядерного окрашивания составляет 0%, по шкалу Аллред составляет 0, Окр: иммуногистохимия, ОКхОБ; 10x10.

При иммуногистохимическом исследования ER интенсивность окрашивания: отрицательная, коричневого пигмента в ядрах. Процент положительных ядер: 0 %, Шкала Allred: 0 (0 % позитивных ядер + 0 баллов за интенсивность). Полное отсутствие ядерной реакции указывает на низкий уровень экспрессии рецепторов эстрогена в данном образце.

При иммуногистохимическом исследовании эстрогена и прогестерона по шкалу Аллред процент ядерного и интенсивность окрашивания составлял 0 %, на фоне децидуального эндометрита - воспалительное поражение децидуальной ткани, которое было связано с инфекцией и иммунологическими факторами, может быть следствием неразвивающейся беременности. (рис.4.).

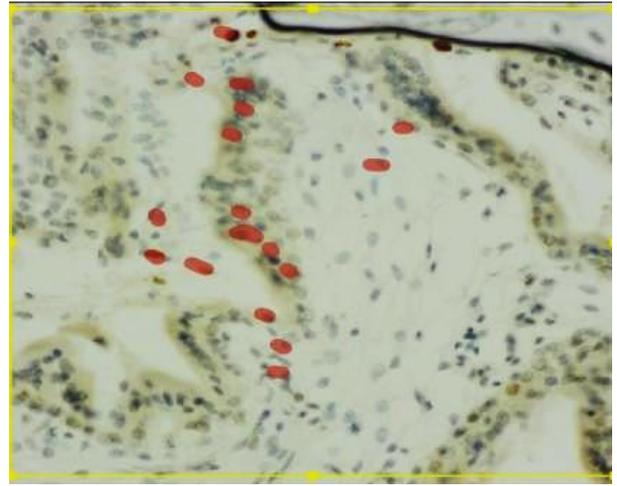
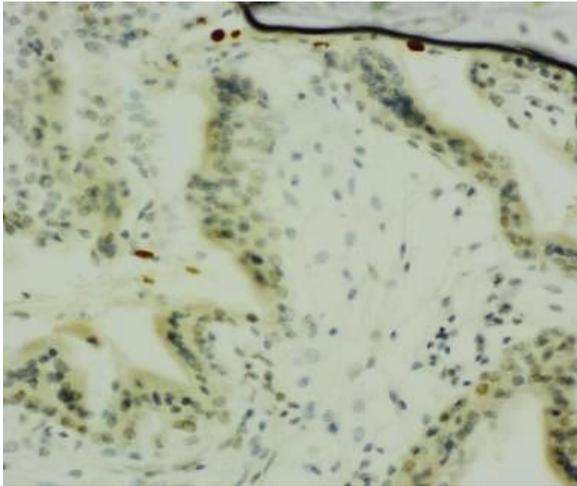


Рис.4 Маркер PR интенсивность окрашивания слабый, процент ядерного окрашивания составляет 10%, по шкалу Аллпред составляет 3. ОКхОБ; 10x10.

Результаты показали, что низкий уровень экспрессии ER составил 60% во 2-й группе, 66% в 3-й группе, средняя экспрессия - 20% во 2-й группе, 23% в 3-й группе и высокая экспрессия - 20% во 2-й группе и 10% в 3-й группе. Такая же ситуация наблюдалась в результатах иммуногистохимического исследования PR.

CD34- это гликопротеин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток, являющийся показателем роста новых кровеносных сосудов и степени васкуляризации. Это важно для развития и сохранения беременности. Рис.5.

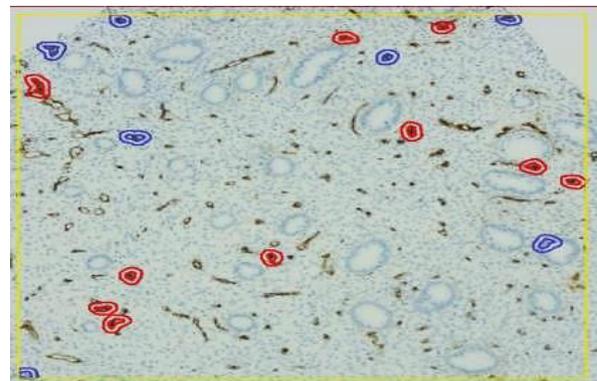
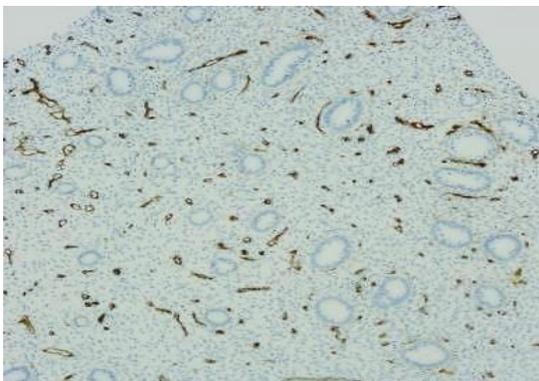


Рис.5. Иммуногистологическое исследование CD34-положительных кровеносных сосудов коричневого цвета в эндометрии. Отмечается появление мелких спиральных артерий. Количество артерий в 10 полях зрения при увеличении 10x40.

Препарат демонстрирует адекватную экспрессию CD34 в эндометриальных сосудах, с чётким выявлением, как мелких капилляров, так и более крупных сосудистых стволов. Расширенные просветы и высокая плотность сосудистой сети соответствуют усиленной васкуляризации децидуальной ткани в условиях ранней неразвивающейся беременности.

Результаты показали, что низкий уровень экспрессии CD-34 составил 40% во 2-й группе, 40% в 3-й группе, средний уровень экспрессии 40% во 2-й группе, 26% в 3-й группе и высокий уровень экспрессии 20% во 2-й группе и 3,3% в 3-й группе.

В данном исследовании оценивали уровень экспрессии иммуногистохимического маркера Ki-67 и пролиферативный индекс в тканях плаценты и эндометрия. В качестве материала были взяты ткани эндометрия матки и плаценты. С помощью иммуногистохимического метода определяли экспрессию Ki-67 и рассчитывали пролиферативный индекс (рис.6).

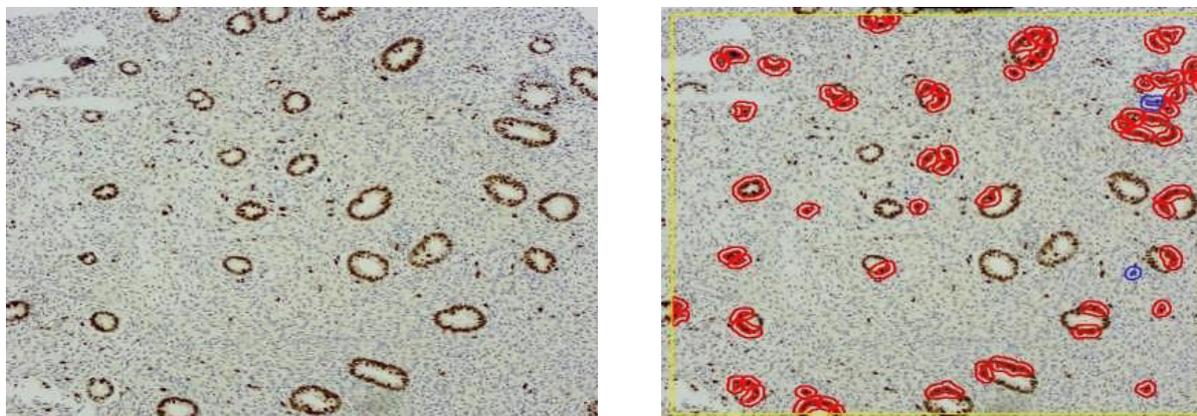


Рис. 6. Уровень экспрессии иммуногистохимического маркера Ki-67 и пролиферативный индекс в тканях эндометрия. Пролиферативная активность в строме эндометрия составила 5-8% при окрашивании. Окр: иммуногистохимия, ОКхОБ; 10x40.

Результаты исследования показали, что низкий уровень экспрессии Ki-67 наблюдался во 2-й группе 80%, в 3-й группе 66%, средняя экспрессия во 2-й группе 20%, в 3-й группе 23%, а высокая экспрессия наблюдалась только в 3-й группе 3,3%. Пролиферативный индекс Ki-67 был низким как в эпителии, так и в строме.

В четвертой главе «Гематологические и иммунологические аспекты патологии невынашивания беременности» были проанализированы гематологические и иммунологические аспекты развития привычного невынашивания.

Полученные результаты показывают, что из 11 параметров гематограммы во 2-й группе (основная группа) статистически значимо отличались от контрольной группы (1-я группа) 8 показателей (72,73%). При этом 4 из них: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты и палочкоядерные нейтрофилы были достоверно снижены ($p < 0,05$), а остальные 4 — цветной показатель, лейкоциты, лимфоциты и эозинофилы достоверно повышены по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Особенно выраженными оказались снижение общего числа тромбоцитов и палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$), а также повышение общего количества лейкоцитов и эозинофилов ($p < 0,001$). Дисбаланс показателей периферической крови у пациенток основной группы отмечался независимо от проведения предгравидарной подготовки. Вместе с гемостазиограммой у беременных женщин проводили и анализ коагулограммы в сравнительном аспекте по группам. Известно, что коагулограмма это анализ крови по оценке состояния свёртывающей и противосвёртывающей системы крови. При этом определяли протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), (ПО), международное нормализованное отношение (МНО),

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, белковый фрагмент Д-димер. Полученные результаты приведены в табл.1.

Таблица 1

Сравнительные параметры коагулограммы у беременных по группам исследования

Показатели коагулограммы	Группы исследования		
	1-группа (n=53)	2-группа (n=47)	3-группа (n=51)
ПТИ, %	79,34±0,69	79,60±1,29↔	75,98±0,54*↓^
ПВ, сек	16,21±0,26	16,65±0,29↔	16,08±0,22↔^
ПО	1,11±0,01	1,05±0,03*↓	1,02±0,04*↓
МНО, ед	1,04±0,02	0,99±0,05↔	0,88±0,05*↓^
АЧТВ, сек	27,1±0,17	26,2±0,29*↓	26,07±0,26*↓
Фибриноген, г/л	3059,1±44,4	2976,6±105,85↔	2707,3±80,14*↓^
Д-димер, мкг FEU/мл	60,96±6,05	632,4±13,4*↑	1280,5±80,9*↑^

Примечание: * - признак достоверного отличия по отношению к контрольной группе; ↑↓ - направления изменений; ^ - признак достоверного отличия между 2 и 3-группами; ↔ - отличия нет.

В наших исследованиях ПТИ во 2-группе (79,60±1,29%) практически не отличалась от данных контроля (79,34±0,69%, P>0,05), тогда как в 3-группе (группа сравнения) этот показатель был сниженным по отношению с 1-и 2-группам (75,98±0,54%, P<0,05). Значит, предгравидарная подготовка оказала положительное влияние на ПТИ, что поднялась до уровня контрольной группы. Однако по показателю ПВ (протромбиновое время) такой закономерности не наблюдается, поскольку во всех сравниваемых группах данный параметр достоверно не отличался (p>0,05).

Кроме того, было установлено снижение показателя ПТИ по отношению к контрольной группе: в 1-й группе в 1,06 раза, во 2-й в 1,09 раза (p<0,05). Аналогичный дисбаланс наблюдался и по МНО (международное нормализованное отношение): в основной группе среднее значение составило 0,99±0,05 ед., что сопоставимо с контрольной группой (1,04 ± 0,02 ед.), тогда как в группе сравнения этот показатель оказался достоверно ниже (0,88 ± 0,05 ед.), что соответствует снижению в 1,18 раза (p<0,05). Это может указывать на более тонкие изменения в системе свёртывания крови, поскольку МНО считается более чувствительным показателем, чем ПТИ. Все четыре показателя (ПТИ, ПВ, ПО, МНО) изменялись однонаправленно во 2-й (основной) и 3-й (сравнительной) группах. Однако, несмотря на наличие статистически достоверных различий между сравниваемыми группами, клинически значимых отклонений по сравнению с контрольной группой выявлено не было.

Следует подчеркнуть, что некоторые другие параметры коагулограммы, такие как АЧТВ и Д-димер, демонстрировали разнонаправленные изменения. Так, АЧТВ у пациенток 2-й и 3-й групп составил. 26,2±0,29 сек. и 26,07±0,26 сек. соответственно, что достоверно ниже показателя контрольной группы в 1,3 и 1,04 раза (p<0,05). В то же время уровень Д-димера оказался достоверно повышенным: во 2-й группе в 10,37 раза (632,4±13,49 мкг FEU/мл), в 3-й

группе в 21,01 раза ($1280,5 \pm 80,9$ мкг FEU/мл) по сравнению с контрольной группой ($60,96 \pm 6,05$ мкг FEU/мл), $p < 0,001$.

В проведённом исследовании уровень фибриногена оказался достоверно сниженным у беременных 3-й группы в 1,13 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$), и в 1,03 раза у пациенток 2-й группы, однако во втором случае различие было недостоверным ($p > 0,05$). Это указывает на то, что беременность протекает с признаками снижения свёртываемости крови, а проведённая предгравидарная подготовка способствовала восстановлению уровня фибриногена до значений, близких к норме, что подтверждает её положительное влияние.

В дальнейшем было проведено определение уровня гормонов в крови обследованных беременных, включая эстрадиол, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и плацентарный лактоген (ПЛ). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Сравнительные параметры содержания гормонов в крови беременных с и без предгравидарной подготовкой

Гормоны	Группы исследования		
	1-группа, n=53	2-группа, n=47	3-группа, n=51
Эстрадиол, пг/мл	$4,47 \pm 0,19$	$2,80 \pm 0,24^* \downarrow$	$3,16 \pm 0,42^* \downarrow$
Прогестерон, пг/мл	$9,65 \pm 1,10$	$14,5 \pm 3,86^* \uparrow$	$6,88 \pm 0,88^* \downarrow \wedge$
ХГЧ, МЕ/л	$2,64 \pm 0,22$	$4,90 \pm 0,71^* \uparrow$	$14,77 \pm 0,29^* \uparrow \wedge$
ПЛ, мг/л	$0,34 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,06^* \uparrow$	$2,03 \pm 0,08^* \uparrow \wedge$

Примечание: *-Признак достоверного отличия по отношению к данным 1-группы; $\uparrow \downarrow$ -Направления изменений; \wedge -Признак достоверного отличия между 2 и 3-группами.

В 1-ой и 2-ой группах параметры были в 1,60 и 1,41 раза достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей контрольной группы соответственно. Но по уровню прогестерона были получены иные результаты, во 2-группе и в 3-группе показатели изменились разнонаправленно по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень прогестерона в 3-группе был снижен в 1,40 раза по отношению к контролю ($P < 0,05$), во 2- группе данный показатель был 1,5 раза больше чем у контрольной группы ($P < 0,05$). Выявлено, что такой дисбаланс концентрации прогестерона у беременных является влиянием проведенной предгравидарной подготовки.

Известно, что ХГЧ это гормон для распознавания беременности, вырабатываемый клетками трофобласта, который окружают растущий эмбрион. В рамках нашего исследования данный гормон определялся в пониженных концентрациях: в 1-й группе $2,64 \pm 0,22$ МЕ/л, во 2-й группе $4,90 \pm 0,71$ МЕ/л, в 3-й группе $14,77 \pm 0,29$ МЕ/л. Такой выраженный дисбаланс выявленных значений свидетельствует о наличии предпатологического состояния у обследованных беременных женщин. ПЛ это пептидный гормон, производимый только плацентой плода во время беременности. В наших исследованиях ПЛ в 1-группе составил $0,34 \pm 0,03$ мг/л, что находится на границе референсных значений. Во 2- и 3-группах отмечается достоверное

увеличение этого параметра ($p < 0,05$), соответственно в 3,56 и 5,97 раза ($P < 0,001$).

Учитывая ключевую роль цитокинов в регуляции функций иммунной системы, а также их патогенетическую значимость в предпатологических и патологических состояниях, мы сочли целесообразным определить и оценить цитокиновый статус у обследованных беременных женщин. В проведенном клинко-иммунологическом исследовании были проанализированы уровни провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-10), а также VEGF-A в сыворотке крови беременных. Были проанализированы полученные результаты по определению кратности различий сравниваемых групп относительно данных контрольной группы (1-я группа). Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Кратность различий параметров цитокинового статуса у женщин с прегравидарной подготовкой и без нее

Цитокины	Группы исследования	
	2-группа, n=47	3-группа, n=51
IL-1 B	-1,83* ↓	1,27* ↑ ^
IL-2	3,94* ↑	4,14* ↑
IL-6	19,56* ↑	33,24* ↑ ^
IL-10	2,17* ↑	1,41* ↑
IL-12	1,79* ↑	4,52* ↑ ^
TNF- α	5,57* ↑	7,01* ↑
VEGF- α	10,68* ↑	14,30* ↑ ^

Примечание: * - признак достоверного отличия по отношению к 1-группе; ↑, ↓ - направленность изменений, ^ - признак достоверного отличия между 2- и 3-группами.

Анализ полученных результатов по степени отклонения показателей от нормативных значений показал, что практически во всех случаях степень отклонения была выше у пациентов 3-й группы. В 4 случаях (IL-1 β , IL-6, IL-12, VEGF-A) показатели 3-й группы обследованных пациентов были достоверно выше, чем параметры 2-й группы ($p < 0,05$).

Следует отметить, что уровень IL-10 по кратности различий составил соответственно 2,17 и 1,41 раза ($p < 0,05$). Учитывая, что это противовоспалительный цитокин, можно сделать вывод, что проведенная прегравидарная подготовка оказала различное влияние на содержание данного цитокина. При этом изменились и другие цитокины - провоспалительные (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α) и VEGF-A, причем во всех случаях показатели во 2-й группе были ниже. Этот факт свидетельствует о том, что своевременно проведенная прегравидарная подготовка оказала положительное влияние на пациенток 2-й группы, что привело к тенденции затухания воспалительного процесса. На концентрацию IL-10 (противовоспалительного цитокина) в сыворотке крови повлияло своевременно проведенное лечение. Таким образом, кратность различий в параметрах цитокинового статуса у беременных с прегравидарной подготовкой и без нее показала, что проведенное лечение

оказало положительное влияние на пациенток 2-й группы, так как оно было проведено своевременно. Это проявилось в снижении интенсивности выявления цитокинов. У пациенток 3-й группы эффект лечения был менее выражен, о чем свидетельствовали высокие показатели цитокинов. В связи с этим предлагаются диагностические критерии и прогностические предикторы в виде определения провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) и VEGF-A. Кроме того, определение данных цитокинов рекомендуется для оценки эффективности проведенного лечения, в том числе прегравидарной подготовки у беременных с ОАА.

Содержание IL-1 β и IL-2 в сыворотке крови беременных изменились разнонаправленно в зависимости от группы исследования, если IL-2 было повышенным в обеих группах практически одинаково – соответственно в 3,94 и 4,14 раза по отношению к данным 1-группы, то IL-1 β был повышен в 3-группе в 1,27 раза и был снижен во 2-группе в 1,83 раза. По концентрации IL-2 между 2- и 3-группами достоверных отличий не обнаружено, а по IL-1 β были выявлены статистически значимые отличия (2,32 кратное повышение в 3-группе). Разнонаправленные изменения объясняются уровнем участия данных цитокинов в воспалительном процессе у обследованных, а также их диагностической и прогностической ценности при данной патологии у женщин с и без предгравидарной подготовкой.

В обеих сравниваемых группах уровень IL-6 в сыворотке крови достоверно выше в 19,56 и 33,24 раза, чем у пациенток контрольной группы. Выявление статистически значимых отличий между основной группой (2-группа) и группой сравнения (3-группа) по содержанию IL-6 (1,70-кратное отличие в пользу 3-группы) указывает на эффективность своевременно проведенной предгравидарной подготовки, что проявилось в снижении активности данного индикатора воспалительного процесса. Содержание IL-6 рекомендуется не только как диагностический критерий, но и как прогностический маркер, указывающий на исход патологического состояния и эффективность предгравидарной подготовки.

Уровень IL-12 у беременных с предгравидарной подготовкой был повышен в 1,79 раза по отношению к данным женщин с физиологической беременностью, а у женщин без предгравидарной подготовки данный параметр был повышен в 4,52 раза. Между двумя сравниваемыми группами наблюдалась 2,53-кратная разница в пользу 3-группы, снижение уровня IL-12 указывает на эффективность предгравидарной подготовки.

У женщин второй группы TNF- α в сыворотке крови был повышен в 5,57 раза, а у беременных 3-группы в 7,01 раза, в обоих случаях повышение TNF- α является признаком напряженности в иммунной системе организма беременных.

Содержание VEGF-A в сыворотке крови был повышен в обеих сравниваемых группах женщин, и у 3-группы – соответственно в 10,68 и 14,30 раза выше нормативных значений. Достоверное снижение VEGF-A у пациенток 2-й группы является следствием проведенного комплекса лечения этих беременных.

В пятой главе под названием «**Результаты УЗИ и доплерометрического исследования, а также корреляционного и ROC анализа**» были приведены полученные результаты доплерометрических изменений свойственных для угрозы невынашивания беременности. Полученные результаты обследования в первую фазу цикла у пациенток получавшие прегравидарную подготовку органической патологии эндометрия продемонстрировали отсутствия патологии эндометрия.

Анализ полученных данных исследования на первой фазе менструального цикла показал статистически значимую разницу параметров М-эхо. Отмечено увеличение показателей маточного М-эхо у пациенток второй группы. Необходимо отметить, что статистически значимое улучшение по толщине эндометрия ($11,0 \pm 0,51$ мм) было отмечено у пациенток прошедших прегравидарную комплексную терапию по сравнению с женщинами без подготовки $7,7 \pm 0,74$ мм ($p=0,001$), но результаты 2-группы пациенток отличались от контрольной группы $11,4 \pm 0,35$ ($p>0,05$). При сравнении среднего показателя М-эхо женщин 3-группы с группой контроля отмечалась статистически значимая разница $3,7 \pm 0,39$ мм (32,5%), а между 2 и 3-группой $3,3 \pm 0,23$, что и составила 30%. По нашим данным пороговый уровень толщины эндометрия, при котором условия имплантации плодного яйца может быть удовлетворительным в среднем может составлять 8,3 мм и более.

Анализ профиля спектра кровотока в маточных сосудах проводился на основании изучения с расчетом индексов периферического сопротивления и индекс резистентности (ИР). Проведенная доплерометрия в 4-11 недель свидетельствует о процессах имплантации и развитии хориона, в 20-23 недель беременности показывает состояние кровотока в системе матка-плацента и плод-плацента, кроме того, с его помощью можно прогнозировать возможные осложнения со стороны матери и плода которая проявляется в виде структурно-функциональных изменений в плаценте. Первичное исследование проводится в 4-11 недель беременности, потому что, именно в этой неделе гестации возможны некоторые осложнения. При этом мы изучили кровотоки в правой и левой маточных артериях.

При проведения УЗИ участок локального сокращения миометрия было обнаружена в 3-й исследуемой группе которые поздно были взяты на учет у 27 пациенток (54%), участок отслойки хориона у 12 (24%), низкая плацентация выявлена у 6 (12%) и нормальная УЗИ картина обнаружена у оставшихся только у 5 пациенток (5%). При изучении в сравнительном аспекте у беременных 2-ой исследуемой группы, которые прошли прегравидарную подготовку и лечение с ранних сроков гестации только сокращение миометрия была выявлена у 8 (16%), у остальных 39 (84%) патологические изменения не обнаружены.

В ходе исследования основное внимание уделялось статистической достоверности более 10 показателей и были приведены только важные показатели.

4-таблица**Уровни специфичности и чувствительности важных биомаркеров при выкидыше**

Биомаркеры	AUC	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Ограничение
D-димер	1,000	100	100	613 нг/мл
Плацентар лактоген	0,996	93,3	100	1,12 мг/л
Пульсацион индекс (PI)	0,800	80	93,3	1,40
CD-34	0,938	93,3	93,3	2,00

Из этой таблицы можно сделать следующие выводы:

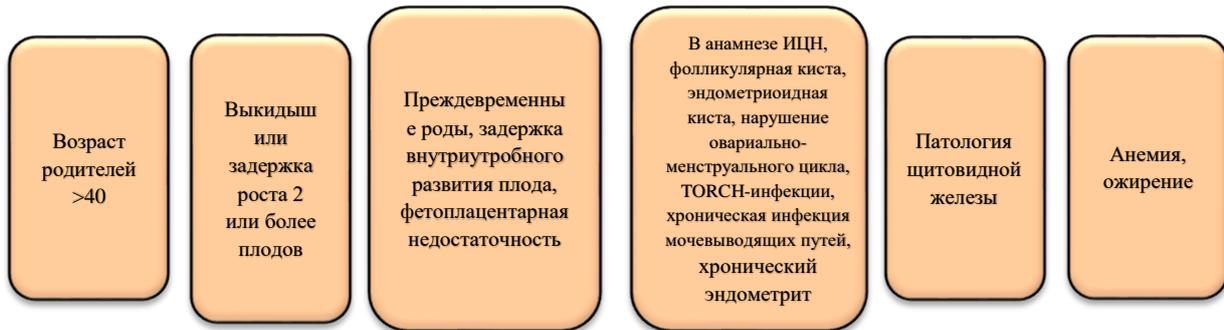
- Наиболее точными предикторами с высокой чувствительностью и специфичностью являются D-димер и плацентарный лактоген (AUC \approx 1,000 и 0,996).

- Пульсацион индекс маточной артерии и CD-34 также значимы, но менее дискриминируемы (AUC= 0,800 и 0,938).

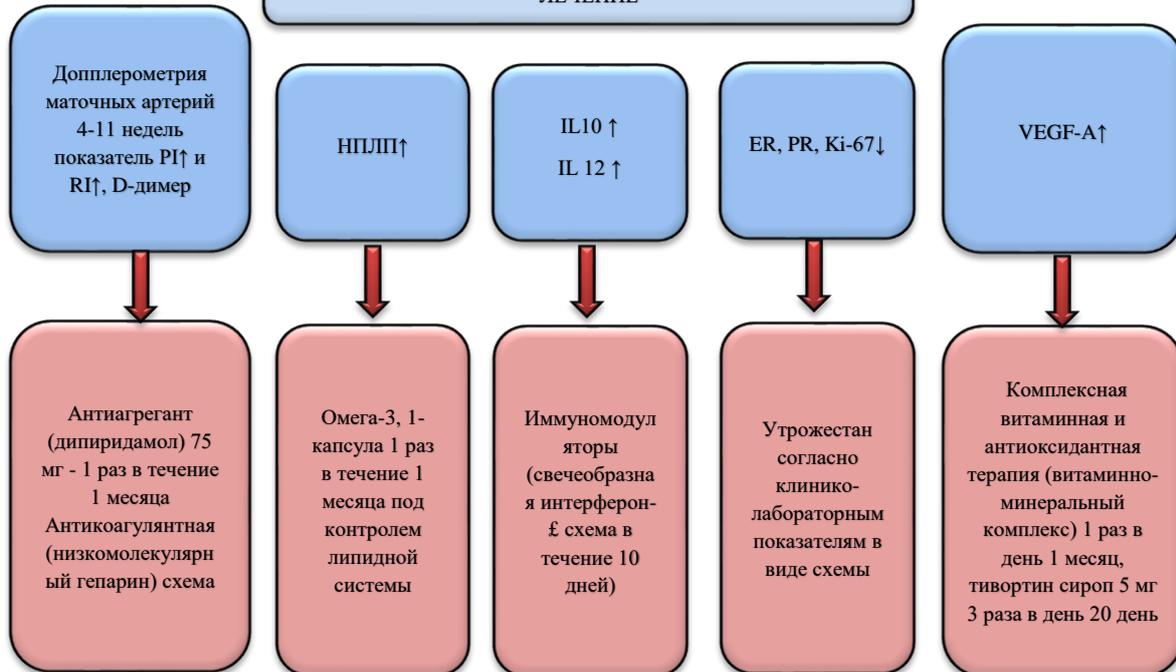
- Прегравидарная подготовка оказывает существенное влияние на уровень биомаркеров: у женщин без прегравидарной подготовки высокий уровень D-димера, плацентарного лактогена, а также показатели PI, а экспрессия CD-34 низкая, что связано с повышенным риском невынашивания беременности.

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ



ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ И ЛЕЧЕНИЕ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что у женщин с привычной невынашиванием беременности риск выкидыша увеличивается в 2-3,4 раза по сравнению с физиологическим течением беременности в зависимости от частоты выкидыша;

2. Неравномерное уменьшение количества желточного мешка на 11-14-й неделе беременности на 16%, уменьшение толщины хориона на 22%, а также повышение показателей PI и RI маточных артерий в 1,51 и 2,05 раза может быть использовано как прогностический признак вероятности выкидыша в ранние сроки гестации;

3. Уменьшение прогестерона на 38%, ХГЧ на 35%, снижение маркеров васкуляризации плаценты VEGF-A на 24% в ранние сроки 11-14 недель указывает на то, что гормональный дисбаланс и тканевые изменения являются основными факторами привычного выкидыша;

4. Определение уровня снижения маркера КИ-67 до 40 % во время беременности, IL-1 β в 1,27 раза, IL-2 в 4,14 раза, IL-6 в 1,70 раза, TNF- γ в 5,57 раза, IL-12 в 1,79 раза, повышение IL-10 в 2,17 раза, свидетельствует об эффективности лечения, примененного у женщин с нормальным невынашиванием беременности;

5. Уровень ХС при ЛПНП в 1,14 и 1,31 раза выше у женщин с привычным невынашиванием беременности, повышение D-димера более чем в 3,66 раза по сравнению с нормой является ранним прогностическим маркером риска невынашивания беременности;

6. В результате комплексного лечения, основанного на применяемом алгоритме, риск выкидыша в ранние сроки гестации снижается на 24,4%, риск развития ретроплацентарной гематомы на 35,6%, а доплерометрические показатели улучшились на 33,3%.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC COUNCIL
DSc.04/29.02. 2024.Tib.93.01 ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT
THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU
ALI IBN SINO**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER
ABU ALI IBN SINO**

SULTONOVA NIGORA A`ZAMOVNA

**IMMUNOMORPHOLOGICAL PROBLEMS OF REPRODUCTION AND
PREMATURE TERMINATION OF PREGNANCY LOSS AS WELL AS
MODERN ASPECTS OF THEIR SOLUTIONS**

14.00.02 – Morphology
14.00.01 - Obstetrics and gynecology

ABSTRACT
dissertation for the degree of Doctor of Science (DSc) in medical sciences

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan in number No. B2025.1. DSc/Tib1208.

Dissertation was performed at the Bukhara state medical institute named after Abu Ali ibn Sino.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and Informational and Educational portal of «Ziyonet» (www.ziyonet.uz)

Scientific consultants:

Teshayev Shukhrat Jumayevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Negmatullaeva Mastura Nurullaevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Rasulov Hamidulla Abdullayevich

doctor of medical science, professor

Qurbonov Said Safarovich

doctor of medical science, professor

Starseva Nadejda Mixaylovna

doctor of medical science, professor

Leading organization:

Andijan state medical institute

Defense will take place on « ____ » _____ 2025 at _____ at the meeting of single scientific council under the Scientific council DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan str.23., Website: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (registered number ____). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan str.23, e-mail: info@bsmi.uz)

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2025 year
(mailing report № ____ on « ____ » _____ 2025 year)

M.R. Mirzoyeva

Deputy Chairman of single scientific council under the Scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)

N.K. Dustova

Scientific Secretary of single scientific council under the Scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)

A.R. Oblokulov

Chairman of the Scientific seminar at the single scientific council under the Scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of DSc dissertation)

The aim of the research. Based on comprehensive morphological, immunochemical, hormonal, and ultrasound studies, determine the mechanisms of early pregnancy termination and develop appropriate measures for its prevention.

The object of the study was 151 prospective pregnant women with a history of spontaneous miscarriage in the first trimester of pregnancy, who were treated at the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific Center for Emergency Medical Care in 2022-2025, as well as the medical histories of 98 retrospectively studied women with habitual miscarriage.

The scientific novelty of the study is as follows:

It has been verified that the presence of a yolk sac measuring 6 mm or more, with an irregular shape and calcifications in its wall, has a negative impact on fetal development and can even serve as a predictive marker for early miscarriage.

It has been proven that a decrease in Pulsatility Index (PI) and Resistance Index (RI) in the uterine arteries during early pregnancy serves as a prognostic marker indicating the likelihood of pregnancy loss.

A correlation between immunohistochemical markers, sex hormones, and cytokines has been studied. It has been demonstrated that elevated levels of IL-6, IL-12, and TNF- α , along with reduced expression of ER (estrogen receptors), PR (progesterone receptors), Ki-67, and IL-10, are key contributing factors to recurrent miscarriage.

The effectiveness of miscarriage threat therapy has been validated based on changes in the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory markers during early pregnancy.

It has been substantiated that comprehensive treatment based on the developed algorithm leads to a reduced risk of miscarriage and retroplacental hematoma formation, improvement in Doppler parameters, and successful pregnancy preservation.

Implementation of the research results. Based on the results of comprehensive morphological, immunochemical, hormonal, and ultrasound studies aimed at identifying the mechanisms of early pregnancy termination and developing appropriate measures to prevent it:

The first scientific novelty: It has been proven that the presence of a yolk sac measuring 6 mm or more, with an irregular shape and calcifications in its wall, has a negative impact on fetal development and can even serve as a predictive marker for early miscarriage.

The second scientific novelty: It has been established that an increase in Pulsatility Index (PI) and Resistance Index (RI) in the uterine arteries during early pregnancy serves as a prognostic marker indicating the likelihood of pregnancy loss.

The third scientific novelty: A correlation between immunohistochemical markers, sex hormones, and cytokines has been studied. It has been demonstrated that elevated levels of IL-6, IL-12, and TNF- α , along with reduced expression of

ER (estrogen receptors), PR (progesterone receptors), Ki-67, and IL-10, are key contributing factors to recurrent miscarriage.

The fourth scientific novelty: The effectiveness of miscarriage threat therapy has been validated based on changes in the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory markers during early pregnancy.

The fifth scientific novelty: It has been substantiated that comprehensive treatment based on the developed algorithm leads to a reduced risk of miscarriage and retroplacental hematoma formation, improvement in Doppler parameters, and successful pregnancy preservation.

These results were implemented in the methodological recommendations "Improving treatment and prevention methods in women with habitual miscarriage in the first trimester of pregnancy" (approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina No. 25-m/109 dated April 30, 2025) and "Methods for improving the diagnosis of habitual miscarriage in the early stages of pregnancy" (approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina No. 25-m/115 dated April 30, 2025). Implementation of scientific novelty into practice: the results were introduced into healthcare practice, in particular, in the activities of the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (06.05.2025, orders No. 32 and 33), the 2nd maternity complex of the Andijan City Medical Association (05.05.2025, orders No. 19 and 20), and the Karakul Interdistrict Perinatal Center (05.05.2025, orders No. 72 and 73).

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of cited literature. The volume of dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; part I)

1. Султонова Н.А. Она-бачадон-йўлдош тизимида қон айланиш кўрсаткичлари ва йўлдош ўрнининг одатий ҳомила тушишини эрта аниқлашдаги аҳамияти // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2023. - № 1 (142). – Б. 94-100 (14.00.00. №19)

2. Султонова Н.А. Гемостазиологические и гормональные предикторы диагностики невынашивания беременности после использования вспомогательных репродуктивных технологий // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент. - 2023. - № 2(102). С.105–108 (14.00.00. №14).

3. Султонова Н.А., Негматуллаева М.Н. Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида одатий ҳомила тушишини профилактика қилишда иммуногистокимёвий ва гистологик мезонлардан фойдаланишнинг самарадорлигини баҳолаш // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент - 2023. - № 6. - Б. 43–48 (14.00.00. №13).

4. Султонова Н.А. Ҳомила тушишининг гематологик маркерлари //Тиббиётда янги кун. 2025.9(83) Б.112–120. (14.00.00, №22).

5. Султонова Н.А. Одатий бола ташлашни башорат қилишнинг клинко биокимёвий жиҳатлари // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Тошкент. - 2023. - №2. - Б. 105-111 (14.00.00. №3).

6. Султонова Н.А., Зарипов Ш.Ш. Одатий ҳомила тушишини ташхислашда гемостазиологик маркерларнинг ўрни. Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси-2025-№5 Б.299-302. (ОАК раёсати қарори 370/6).

7. Султонова Н.А., Зарипов Ш.Ш. Цитокиновый статус у беременных с привычным невынашиванием: диагностическая и прогностическая значимость предгравидарной подготовки. Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси-2025-№5 С.130-136. (ОАК раёсати қарори 370/6).

8. Sultonova N.A., Negmatullaeva M.N. Histological Analysis of the Placenta and Endometrium in Cases Where Spontaneous Miscarriage is Observed in Early Pregnancy// American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA. – 2025. - №15(1). – P. 242-245 (14.00.00. №2).

9. Тешаев Ш.Ж., Негматуллаева М.Н. Султонова Н.А. Одатий ҳомила тушишида ҳомила трофобласт патологиясининг ўрни // Дерматовенерология ва репродуктив саломатлик янгиликлари. – Тошкент. - 2025. - № 1. - Б. 79-81. (14.00.00. №14).

10. Teshaeв Sh.J., Negmatullayeva M.N., Sultonova N.A. The Most Important Parameters of Spontaneous Miscarriages in the Early Gestational Period // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA – 2025. - № 15(6). – P. 1687-1692 (14.00.00. №2).

II қисм (II часть; part II)

11. Sultonova N.A., Negmatullaeva M.N. Dopplerometric Features of Blood Flow Changes in the Utero-Placental System in Women with Related Pregnancy Mission// Vol. 34 (2023): Miasto Przyszłości

12. Sultonova N.A. Evaluation of Clinical and Instrumental Results of Patients with a Risk of Development of Recurrent Mission. Central asian journal of medical and natural sciences, Vol.4, issue 2. 2023. P.536-542.

13. Sultonova N.A. The problem of addicted missing of pregnancy in early stages of pregnancy. Oriental journal of academic and multidisciplinary research.Vol.1., issue 1. 2023. P.94-101

14. Султонова Н.А., Негматуллаева М.Н. Одатий ҳомила тушишини ташхислашда иммуногистокимёвий ва гистологик усуллардан фойдаланиш. Oriental journal of academic and multidisciplinary research.Vol.1., issue 1. 2023. P.46-54.

15. Sultonova N.A. Reccurent miscarriage and risk factors// World of Scientific news in Science International Journal, 2024. Vol 2, Issue 2.P.59-63.

16. Sultonova N.A. Risk of development of recurrent mission // World of Scientific news in Science International Journal, 2024. Vol 2, Issue 2.P.276-287.

17. Sultonova N.A. Dopplerometric criteria of spontaneous miscarriage. Материалы IV Международной научно – практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» 26-27 октября 2023 года, г.Бухара. С.120.

18. Султонова Н.А., Негматуллаева М.Н. Ранние гистологические маркеры причин самопроизвольных выкидышей. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды в охране материнства и детства» Астана.2024.С.46-47.

19. Sultonova N.A., Negmatullaeva M.N. Assessment of the results of the immunogystochemical method in determining the pathology of a typical miscarriage. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды в охране материнства и детства» Астана.2024.С.67-68.

20. Султонова Н.А., Негматуллаева М.Н. Иммуногистохимические и гистологические критерии самопроизвольных выкидышах в первом триместре беременности. Тиббиётнинг долзарб муаммолари: превентив тиббиёт, даволашга замонавий қарашлар, инновацион реабилитация. Бухара, 2024. С.170-172.

21. Султонова Н.А. Влияние предгравидарной подготовки на параметры плацентарного кровотока и развитие хориона в ранние сроки беременности. Интеграция фундаментальной и клинической медицины» I-международная научно-практическая конференция. Бухара, 11-12 апреля 2025.С.517

22. Султонова Н.А., Тешаев Ш.Ж., Негматуллаева М.Н. Усовершенствование методов лечения и профилактики у женщин с

привычным невынашиванием в первом триместре беременности. Услубий тавсиянома. Бухоро-2025.

23. Султонова Н.А., Тешаев Ш.Ж., Негматуллаева М.Н. Ҳомиладоликнинг эрта муддатларида одатий бола ташлаш диагностикасини такомиллаштириш усуллари. Услубий тавсиянома. Бухоро-2025.

Avtoreferat “Rahmonov Hakimjon Qahramon o‘g‘li” YaTT tahrirdan o‘tkazildi hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarning mosligi tekshirildi.

Bosishga ruxsat etildi: 07.10.2025 yil. Bichimi 60x84 1/16,
«Times New Roman» garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 3,2. Adadi: 50 nusxa. Buyurtma №47.
Guvohnoma №1331551. 02.02.2021.

“Rahmonov Hakimjon Qahramon o‘g‘li” YaTTda chop etildi.
Buxoro viloyati, Buxoro shahri, Navoiy shox ko‘chasi 15-u